

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 12 (297) Декабрь 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 12 (297) 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

Елене Гиоргадзе

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),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, 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

Elene Giorgadze

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), David Elua (USA),

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

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

Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

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

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

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

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

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

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

Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 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:

Фищенко Я.В., Пионтковский В.К., Балан С.И. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТКРЫТОЙ И ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИСКЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ.....	7
Негодуйко В.В., Михайлуков Р.Н., Великодный А.Н., Ковтун К.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОГНЕСТРЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	13
Grygoruk S., Sirko A., Dudukina S., Matsuga O. SURVIVAL RATE IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS WHO UNDERWENT SURGICAL CAROTID AND CORONARY REVASCULARISATION.....	18
Shchukin D., Lisova G., Khareba G., Polyakov M., Antonyan I., Kopytsya M., Harahaty A., Shus A. NEPHRON-SPARING SURGERY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA EXTENDING TO THE MAIN RENAL VEIN: INTRARENAL AND EXTRARENAL THROMBECTOMY	23
Zhelezov D. PERICONCEPTIONAL REMODELING OF MYOMETRIUM AFTER SURGICAL INTERVENTIONS ON THE UTERUS: ULTRASONOGRAPHIC ASPECTS	31
Doroha O., Iarotska I., Vitiuk A., Strelko H. OPTIMIZATION OF METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SUBMUCOSAL LEIOMYOMAS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE.....	35
Мавров Г.И., Осинская Т.В., Федорич П.В., Гречанская Л.В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНВАЗИИ <i>TRICHOMONAS VAGINALIS</i> БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ И ЕЕ НОВОРОЖДЕННОЙ.....	41
Маханбеткулова Д.Н., Сапарбеков М.К., Токмурзиева Г.Ж., Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ – МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА КАЗАХСТАНА.....	46
Коломеец Ю.С. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ РАННЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЮ.....	51
Иванова М.А., Мочалов Ю.А., Брехличук П.П., Гелей В.М., Мартыничук А.О. ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ СРЕДСТВАМ У МИКРООРГАНИЗМОВ ОЧАГА ГНОЙНОГО ВОСПАЛЕНИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОГО СТАЦИОНАРА.....	57
Беридзе М.А., Шишнияшили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Суладзе Н.Н., Манджавидзе Н.А. РОЛЬ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	63
Клименко Т.М., Сороколат Ю.В., Карапетян О.Ю. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ДО 3-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА.....	67
Ivanov V., Onyshchuk T., Vysochanskyi O. NATURE OF CORRELATIONS AND DEPENDENCE OF PLASMA CONCENTRATIONS OF GALECTIN-3 AND ALDOSTERONE ON DIFFERENT CLINICAL CHARACTERISTICS IN MALE AND FEMALE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	74
Dutka R., Chmyr N., Svitlyk H., Leontieva Z. PROLACTIN, CORTISOL, FREE THYROXINE AND THYROID-STIMULATING HORMONE – MARKERS OF STAGING OF METABOLIC SYNDROME AS A RISK FACTOR OF CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS	80

Купновицкая И.Г., Вирстюк Н.Г., Данилюк О.И., Лучко О.Р., Кочержат О.И. ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НА ФОНЕ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	84
Якименко Е.А., Закатова Л.В., Тбилели В.В., Антипова Н.Н., Коломиец С.Н., Тихончук Н.С., Бондар В.Н., Ключко В.В. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ВОПРОСАХ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ И РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР).....	88
Tseluyko V., Yakovleva L., Korchagina D. PECULIARITIES OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND.....	95
Масик Н.П., Подолян В.Н., Масик О.И. ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У РАБОТНИКОВ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ.....	102
Gotua M., Gamkrelidze A., Rukhadze M., Abramidze T., Bochorishvili E., Shengelidze G., Dolidze N., Chkhartishvili E., Bachert C., Pfaar O., Schünemann H.J., Zuberbier T., Bedbrook A., Czarlewski W., Bousquet J. 2020 ARIA CARE PATHWAYS FOR ALLERGIC RHINITIS – GEORGIA.....	108
Койчева Т.И., Будник А.А., Хижняк И.А. ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДАГОГИЧЕСКОМ ВУЗЕ.....	117
Kharissova N., Smirnova L., Kuzmin A., Komkina Y., Salikhova Y. THE INFLUENCE OF THE PHYSICAL ACTIVITY OF A MODERN STUDENT ON THE CHARACTERISTICS OF THE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY SYSTEMS AND THEIR RESISTANCE TO STRESS DURING EDUCATIONAL PROCESS.....	124
Prykhodko I., Matsehora Y., Bielai S., Hunbin K., Kalashchenko S. CLASSIFICATION OF COPING STRATEGIES INFLUENCING MENTAL HEALTH OF MILITARY PERSONNEL HAVING DIFFERENT COMBAT EXPERIENCE.....	130
Яремчук О.З., Посохова Е.А., Бандас И.А., Курило К.И., Цибульская Л.С. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНОГО ПРОТЕИНА МИЕЛИНА В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ BALB/C ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ И ДЕЙСТВИИ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА.....	135
Биланишвили И.Г., Хизанишвили Н.А., Барбакадзе М.Д., Самсейшвили Н.Г., Нанобашвили З.И. ВЛИЯНИЕ СИНЕГО ПЯТНА НА АКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНЫХ СИСТЕМ.....	141
Shcherba V., Machogan V., Luchynskiy V., Korda M., Delibashvili D., Svanishvili N. CORRELATION BETWEEN CONNECTIVE TISSUE METABOLISM AND THYROID DYSFUNCTION IN RATS WITH PERIODONTITIS.....	145
Rigvava S., Kharebava Sh., Giorgobiani T., Dvalidze T., Goderdzishvili M. IDENTIFICATION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF <i>STREPTOCOCCUS AGALACTIAE</i>	149
Gongadze M., Machavariani M., Enukidze M., Gogia N., Iobadze M., Chkhikvishvili I. FRENCH MARIGOLD (<i>TAGETES PATULA L.</i>) FLOWER EXTRACT PROTECTS KIDNEY CELLS FROM INFLAMMATION IN VITRO.....	154
Undilashvili A., Ebravidze K., Beriashvili R. CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF HEALTHCARE WORKERS – ANALYSIS OF THE CURRENT STATE.....	158
Адамян Г.К. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУР МЕДИЦИНСКОГО УПРАВЛЕНИЯ ПОЛИЦИИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ.....	163

НАУКА

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТКРЫТОЙ И ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОЙ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИСКЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

¹Фищенко Я.В., ²Пионтковский В.К., ³Балан С.И.

¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев; ²Ровенская областная клиническая больница;
³Областная клиническая больница, Ивано-Франковск, Украина

До сих пор открытая поясничная дискэктомия, или микродискэктомия, считалась золотым стандартом среди хирургических методов лечения грыж межпозвонковых дисков (МПД) на поясничном уровне [1-7]. Из-за большой травматизации тканей, происходящей во время открытой операции, возникла необходимость в совершенствовании менее травматичных методик, поэтому со временем были разработаны новые минимально инвазивные методики оперативных вмешательств на позвоночнике (MISS). В своих исследованиях Nijikata и соавт. [8,9] и Kambin [10] впервые независимо друг от друга описали заднелатеральный метод проведения чрескожной дискэктомии. В последующем была разработана методика эндоскопической поясничной дискэктомии, которая позволила уменьшить травматизацию тканей и снизить риск послеоперационных осложнений. Основным принципиальным отличием трансфораминальной эндоскопической поясничной дискэктомии являлся прямой доступ к поврежденному диску через безопасную рабочую зону в межпозвонковом фораминальном отверстии – треугольник Камбина, при этом отсутствовала необходимость в большом рассечении кожных покровов, ретракции мышц, повреждении костно-мышечной ткани, а также уходила необходимость в выполнении ламинэктомии и парциальной фасетэктомии.

С самого начала основной концепцией трансфораминальной эндоскопической дискэктомии было снижение внутридискового давления путём удаления пульпозного ядра при локализованной грыжи диска [9,11,12]. Вследствие технического прогресса в эндоскопии и совершенствовании хирургических доступов, сегодняшняя методика трансфораминальной дискэктомии позволяет проводить точную и селективную эндоскопическую секвестр- или дискэктомию при грыже диска [13,14].

Различные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность трансфораминальной эндоскопической дискэктомии поясничной грыжи диска [15-19]. Так, недавно опубликованные систематические обзоры, посвященные мета-анализу эффективности трансфораминальной эндоскопической дискэктомии [20-23], показали, что данный метод является хорошим альтернативным вариантом с наиболее низким риском послеоперационных осложнений. Тем не менее, исследования отдаленных результатов лечения методом трансфораминальной эндоскопической дискэктомии немногочисленны [24].

Кроме того, на сегодняшний день достаточно мало когортных исследований, посвященных сравнению методики трансфораминальной эндоскопической дискэктомии с обычной открытой техникой операции. Также не известно, имеют ли минимально инвазивные методики оперативных вмешательств на позвоночнике преимущества в сравнении с открытыми операциями.

Цель исследования - оценить результаты хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков методом трансфораминальной эндоскопической дискэктомии, и сравнить их с результатами обычной открытой микродискэктомии.

Материал и методы. В период с января 2014 г по январь 2019 г. было проведено обследование 335 пациентов с симптоматически диагностированной поясничной грыжей МПД, которым была выполнена открытая декомпрессионная дискэктомия, либо трансфораминальная эндоскопическая дискэктомия на базе отделения хирургии позвоночника ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», областного центра ортопедии, травматологии и вертебрологии КП «Ровенская областная клиническая больница» Ровенского областного совета и отделения нейрохирургии позвоночника и спинного мозга Ивано-Франковской областной клинической больницы. Пациенты были включены в клиническую базу данных, и их записи были ретроспективно рассмотрены. Тридцать семь пациентов (11%) были потеряны в течение периода наблюдения. Таким образом, ретроспективные данные были собраны от оставшихся 298 пациентов.

Критерии включения пациентов для выполнения декомпрессионной дискэктомии: 1) грыжа МПД, визуализированная на магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии; 2) неподдающаяся лечению радикулопатия поясничного отдела позвоночника и 3) неудачное консервативное лечение в течение не менее 3 недель.

Критерии исключения - поясничный спинальный стеноз, сегментарная нестабильность, синдром конского хвоста и другие патологические состояния, такие как онкология или инфекция.

По заданным критериям хирургическая техника была выбрана исходя из предпочтений хирурга. Из 298 пациентов, 146 пациентов прошли процедуру трансфораминальной эндоскопической дискэктомии, тогда как оставшимся 152 пациентам была проведена открытая микродискэктомия.

Клинические данные получены в результате повторных амбулаторных приемов или телефонных опросов в течение периода наблюдения. Клинические результаты оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (VAS) и индекса нарушения трудоспособности Освестри (ODI) [25]. Окончательные результаты были классифицированы как отличные, хорошие, удовлетворительные и плохие на основании измененных критериев Macnab [13,26].

Также оценивали периоперационные данные, такие как продолжительность операции, пребывание в стационаре и время утраты трудоспособности. Также были задокументированы хирургические осложнения и рецидивы.

Трансфораминальную эндоскопическую дискэктомию выполняли по стандартной методике при помощи инструментария MaxMoreSpine [13,29]. Проведен заднебоковой доступ при седации и местной анестезии. Угол подхода и

точку введения регулировали в зависимости от размера пациента, уровня расположения диска и зоны грыжи диска. После введения направляющей иглы была проведена дискография с использованием метиленового синего и контраста для визуализации грыжи диска. Направляющую иглу устанавливали на верхний суставной отросток с последующим введением 2 мл 1% лидокаина. По направляющей игле вводили дилататоры. Затем устанавливали иглу Tom Shidi, при помощи которой осуществляли доступ в позвоночный канал. По направляющей спице последовательно, с помощью набора римеров, расширяли ход в позвоночных канал. После устанавливали рабочий рукав, через который вводили эндоскоп. Гемостаз, при необходимости, проводили при помощи биполярной радиочастотной коагуляции. Основной задачей считали извлечение интраканального секвестра. Весь грыжевой фрагмент в эпидуральном пространстве старались удалить полностью. Критерием необходимой декомпрессии являлась пульсация нервного корешка.

Общепринятую открытую поясничную дискэктомию проводили через задний интраламнарный или трансламнарный доступ. Операцию под общей анестезией начинали с разреза кожи длиной 3 см. После адекватной ретракции мягких тканей выполняли интерламинотомию и частичную фасетэктомию. Следом резектировали жёлтую связку, обнажали эпидуральное пространство и грыжу межпозвоночного диска, сдавливающую нервные ткани. После удаления грыжи операцию заканчивали полным гемостазом, ушиванием раны с установкой дренажа.

Статистический анализ проводили с помощью программ «Excel» и «Statistica 6.0». Сравнение между двумя группами было проведено с использованием независимого t-критерия с 2 выборками для непрерывных переменных. Для категориальных переменных использовался точный критерий Фишера, значимым считалось значение $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В I группу, которой выполнена трансфораминальная эндоскопическая дискэктомию, вошли 85 мужчин и 61 женщина, средний возраст которых составлял 38,7 года (диапазон 14–77 лет). Во II группу, которой выполнена открытая дискэктомию, вошли 94 мужчины и 58 женщин, средний возраст которых составлял 40,4 года (диапазон 16–78 лет). Статистически достоверной разницы между группами по полу, возрасту, индексу массы тела и уровню проведения операции не наблюдалось. Характеристика пациентов приведена в таблице.

Среднее (\pm стандартное отклонение) значение по ВАШ боли в позвоночнике улучшилось с $5,07 \pm 2,00$ до $1,91 \pm 1,01$ в

группе №1 и с $5,01 \pm 1,84$ до $1,76 \pm 0,77$ во II группе. Средний балл по ВАШ для корешковой боли улучшился с $6,57 \pm 2,31$ до $1,44 \pm 1,02$ в I группе и с $6,58 \pm 1,77$ до $1,32 \pm 1,02$ во II группе. Среднее значение ODI улучшилось с $63,59 \pm 15,57$ до $13,88 \pm 12,16$ в I группе и с $66,58 \pm 15,78$ до $14,00 \pm 11,06$ во II группе. На основании изменённых критериев Макнаб, конечный результат оказался отличным или хорошим у 129 (88,36%) из 146 пациентов в I группе и у 133 из 152 (87,5%) пациентов во II группе. Таким образом, не наблюдали никаких существенных различий в клинических результатах между группами.

В I группе отмечали значительно меньшую продолжительность операции, пребывание в стационаре и время возвращения на работу. Средняя продолжительность операции в I группе составила $49,38 \pm 13,87$ минут, а во II группе - $75,39 \pm 23,70$ минут ($P < 0,05$). Среднее пребывание в стационаре в I группе составило $2,1 \pm 1,1$ дня, а во II группе - $6,1 \pm 2,6$ дня ($P < 0,05$). Среднее время возвращения к работе в I группе составило $3,84 \pm 1,24$ недели, а во II группе - $10,40 \pm 5,32$ недели ($p < 0,05$).

Что касается осложнений, в I группе отмечали 7 (4,8%) случаев. Наиболее распространённым осложнением была послеоперационная дизестезия. Четыре пациента жаловались на послеоперационную дизестезию с некоторой степенью гипестезии или переходящей слабостью из-за раздражения выходящего нервного корешка. Наблюдался один случай эпидуральной гематомы, одна гематома поясничной мышцы и один случай повреждения дуральной оболочки, не требовавший последующий вмешательств для ее восстановления. В I группе случаев поверхностной или глубокой инфекции не отмечали (рис).

В группе с проведением открытой операции у 10 (6,6%) пациентов отмечали осложнения; 3 случая повреждения твёрдой мозговой оболочки, которые требовали ушивания и послеоперационного ухода за раной, 2 случая поверхностной раневой инфекции, 2 случая глубокой раневой инфекции, которые требовали хирургических вмешательств с проведением открытой операции, 2 случая послеоперационной эпидуральной гематомы, которые требовали повторных вмешательств, и 1 случай переходящей двигательной слабости в лодыжке и большом пальце ноги, которое восстановилось в течение 3 месяцев.

I группа показала значительно более короткие сроки для возвращения к работоспособности и время пребывания в больнице. Наши результаты показали, что трансфораминальная эндоскопическая дискэктомию давала типичные

Таблица. Характеристика пациентов

	Эндоскопия	Открытая	P-value
Кол-во пациентов	146	152	
Гендерное распределение (М/Ж)	85:61	94:58	NS
Возраст (лет)	32.7 (16-70)	35.4 (14-77)	NS
ИМТ	23.47	23.92	NS
Уровень:			
L1-L2	1	1	
L2-L3	2	3	
L3-L4	11	13	
L4-L5	87	84	
L5-S1	45	51	

ИМТ - индекс массы тела; NS - не имеет достоверного значения

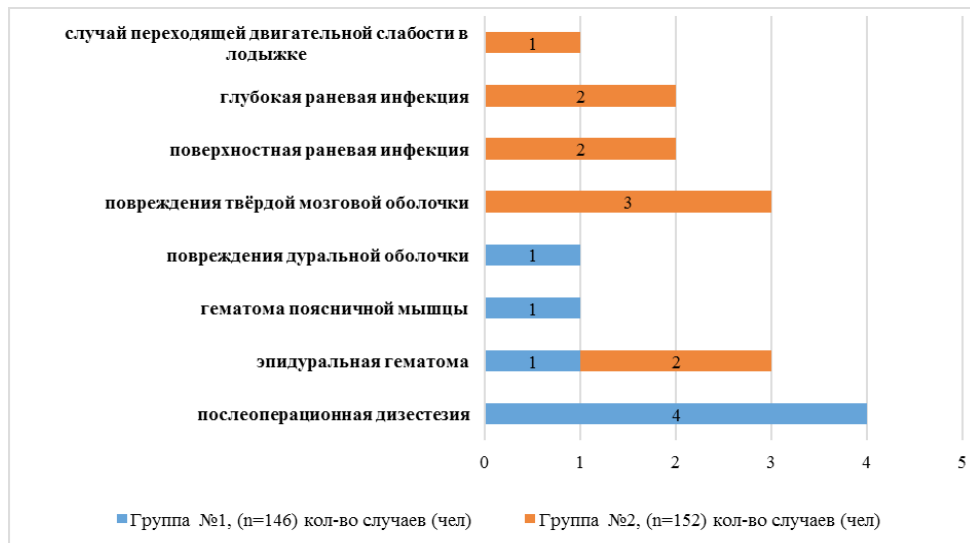


Рис. Наиболее распространённые осложнения среди пациентов I и II групп

преимущества минимально инвазивной хирургии позвоночника в 3 направлениях. Во-первых, более короткое время проведения операции может снизить травматизацию тканей и риск потенциальных осложнений, таких как инфекция, гематома и послеоперационная нестабильность [22,30]. Кроме того, нет никаких системных осложнений после анестезии, поскольку все процедуры трансфораминальной эндоскопической дискэктомии выполняли под местной анестезией и седацией. Во-вторых, более короткая продолжительность пребывания в стационаре означала меньший риск ранних послеоперационных болей и дискомфорта после процедуры. Это напрямую объясняло и превосходство трансфораминальной эндоскопической дискэктомии с экономической стороны вопроса [31]. Наконец, раннее возвращение к работе способствовало улучшению качества жизни и улучшению социально-экономического статуса пациентов. В конечном итоге это может снизить глобальную стоимость лечения грыж межпозвоночных дисков [30].

По нашим исследованиям выявлены ряд результатов, которые были статистически идентичны между I и II группами в течение периода наблюдения. Так, общая частота осложнений и рецидивов была одинаковой. Наши данные также указывали на некоторые общие закономерности послеоперационных клинических изменений за период наблюдения.

Во-первых, показатели корешковой боли и боли в спине в течение 8 месяцев после операции непрерывно снижались, прежде, чем началось их умеренное увеличение. Это явление было более выраженным для болей в спине, нежели для корешковых болей. Во-вторых, возможность рецидива грыжи диска наблюдали в любой промежуток времени. Casal-Mogo и соавт. [32] в своей работе отметили, что послеоперационные дегенеративные изменения могут усилить боль в пояснице или корешковую боль на протяжении многих лет.

Цель ТЭД - уменьшить травматизацию тканей и сохранить сегментарную подвижность и стабильность. Хотя достоверные доказательства преимущества ТЭД перед открытой микродискэктомией все ещё отсутствуют, однако все же можно выделить некоторые из них. Во-первых, уменьшение травматизации тканей за счёт небольшого разреза кожи, отсутствие необходимости в широкой резекции кости, нервно-мышечной ретракции, а также минимальная кровопотеря во время выполнения процедуры. Во-вторых, возможно амбу-

латорное проведение процедуры, поскольку используется местная анестезия в сочетании с седацией, более короткое операционное время и непродолжительное пребывание в стационаре. Наконец, более быстрое восстановление, которое достигается благодаря меньшему употреблению обезболивающих, и фактическое отсутствие раневых осложнений [15,17,18,33].

Однако, существуют и недостатки, связанные с этой техникой. Во-первых, следует учитывать уникальные осложнения, которые присущи эндоскопической спинальной хирургии. Несмотря на то, что общие послеоперационные осложнения, такие как эпидуральная гематома, повреждение твердой мозговой оболочки и инфекции, встречались относительно редко, существует риск развития специфических осложнений, таких как вентральные повреждения дурального мешка, забрюшинная гематома, фораминальное повреждение исходящего корешка, а также радиационное облучение [34-39]. Во-вторых, кривая обучения являлась относительно более сложной и более продолжительной для обеспечения хороших клинических результатов и уменьшения количества осложнений [40-43]. Необходимо длительное обучение эндоскопическим методам, хорошее ориентирование в анатомии, прежде чем самостоятельно выполнять процедуру ТЭД. И наконец, ограниченные показания могут сделать процедуру более сложной. Противопоказаниями для трансфораминальной эндоскопической дискэктомии являлись: оссификация межпозвоночного диска, поясничный спинальный стеноз, синдром конского хвоста или глубокий парез.

Помимо профессионального овладения хирургической техникой, еще одним важным критерием успеха операции является тщательный отбор пациентов. Поэтому мы считаем, что хирурги, имеющие опыт как ТЭД, так и открытой микродискэктомии, могут по своему усмотрению решать, какой метод лучше подходит для каждого отдельного случая.

Несколько рандомизированных исследований продемонстрировали эффективность современной концепции ТЭД [15-18]. Mayer и Brock [17] были первыми, кто опубликовал рандомизированное исследование, сравнивающее ТЭД и открытую микродискэктомию. Они пришли к выводу, что ТЭД представляет хорошую альтернативу микродискэктомии для пациентов с грыжами диска.

Hermantin et al. [15] сообщили о сравнительной эффективности эндоскопии благодаря более короткому послеоперационному периоду и уменьшению употребления обезболивающих. Ruetten и соавторы [18] продемонстрировали, что результаты полной трансфораминальной эндоскопической дискэктомии сопоставимы с результатами обычного открытого хирургического вмешательства. До сих пор существуют некоторые критические замечания о том, что степень доказательств опубликованных данных, связанных с этой техникой, являются относительно низкими с высоким риском систематической ошибки [20]. Кроме того, показания для ТЭД ограничено грыжей диска; открытое хирургическое вмешательство по-прежнему превосходит эндоскопическую технику для кальцифицированных грыж у пожилых лиц.

Тем не менее, недавние мета-анализы или систематические обзоры показали, что ТЭД сравнима или превосходит обычную дискэктомию с точки зрения эффективности и минимальной инвазивности во многих случаях [21-23]. Cong L. [21] в своём мета-анализе пришли к выводу, что эндоскопическая дискэктомия приводит к лучшим результатам и высокой удовлетворённости пациентов. Li и соавт. [22] пришли к выводу, что полная эндоскопическая процедура так же эффективна, как и традиционная дискэктомия, и имеет преимущества в виде более низкой частоты осложнений и превосходящих периоперационных параметров. Наши данные подтверждают эти преимущества в течение длительного периода наблюдения.

Чтобы получить согласованные и воспроизводимые результаты, мы учитывали основные технические моменты в трёх аспектах: правильный трансфораминальный доступ, полная декомпрессия диска и предотвращение осложнений [44].

Трансфораминальный доступ позволял избежать раздражения нервных корешков, что являлось первым ключом к успеху. Правильное расположение рабочего рукава должно быть как можно ближе к цели и как можно дальше от выходящего нервного корешка. Точка введения и угол захода регулировали в зависимости от зоны и уровня грыжи диска.

Во-вторых, для хорошего клинического результата необходимо полное удаление грыжевого фрагмента, как внутриканального, так и внутридискового компонентов. Хирург должен исследовать все эпидуральное и внутридисковое пространство, включая контралатеральную сторону, чтобы увидеть, остается ли какой-либо фрагмент до окончания процедуры.

Наконец, для хороших клинических результатов необходима надлежащая профилактика интраоперационных нежелательных явлений. Наличие значительного кровотечения, которое может привести к образованию эпидуральной гематомы, следует устранять тщательной биполярной коагуляцией. Для профилактики незначительных кровотечений некоторые авторы советовали добавлять 1 мл (1,8 мг) эпинефрина в ирригационный раствор. Для предотвращения травмы твёрдой мозговой оболочки, анатомические структуры тщательно рассекали тупым зондом перед удалением диска или связок. В случае незначительного разрыва твёрдой мозговой оболочки обычно эффективна простая техника тампонады с использованием тахокомба. При значительном дуральном дефекте, следует рассматривать возможность конверсии на открытую операцию.

В нашем исследовании возможны следующие ограничения. Во-первых, выбор пациентов не был рандомизи-

рован, поэтому возможен риск систематической ошибки. Во-вторых, в нашем исследовании отсутствует анализ рентгенографических изменений или других параметров, связанных с дегенеративными изменениями, в течение длительного периода наблюдения. Перспективой наших дальнейших исследований является изучение этих рентгенографических и магнитно-резонансных изменений, а также оценка экономической эффективности ТЭД в сравнении с открытой микродискэктомией.

Выводы. Результаты трансфораминальной эндоскопической дискэктомии при поясничной грыже МПД столь же благоприятны, как и результаты открытой микродискэктомии. Частота осложнений и рецидивов также сопоставима с открытой микродискэктомией. Наши данные показали, что ТЭД может обеспечить типичные преимущества минимально инвазивной хирургии, в том числе: сокращение времени операции, времени пребывания в стационаре, восстановления трудоспособности, а также уменьшение употребления обезболивающих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silvers HR. Microsurgical versus stand dard lumbar discectomy. *Neurosurgery* 1988; 22:837-841.
2. Kotilainen E, Valtonen S, Carlson CA. Microsurgical treatment of lumbar disc herniation: Follow-up of 237 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 120:143-149
3. Papavero L, Caspar W. The lumbar microdiscectomy. *Acta Orthop Scand Suppl* 1993; 251:34-37.
4. Moore AJ, Chilton JD, Uttley D. Longterm results of micro-lumbar discectomy. *Br J Neurosurg* 1994; 8:319-326.
5. Findlay GF, Hall BI, Musa BS, Oliveira MD, Fear SC. A 10-year follow-up of the outcome of lumbar microdiscectomy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23:1168-1171.
6. Loupasis GA, Stamos K, Katonis PG, Sapkas G, Korres DS, Hartofilakidis G. Seven- to 20-year outcome of lumbar discectomy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24:2313-2317.
7. Schoeggel A, Maier H, Saringer W, Reddy M, Matula C. Outcome after chronic sciatica as the only reason for lumbar microdiscectomy. *J Spinal Disord Tech* 2002; 15:415-419.
8. Hijikata S, Yamagishi M, Nakayama T. Percutaneous discectomy: A new treatment method for lumbar disc herniation. *J Toden Hosp* 1975; 5:5-13.
9. Hijikata S. Percutaneous nucleotomy. A new concept technique and 12 years' experience. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 238:9-23.
10. Kambin P. Arthroscopic Microdiscectomy: Minimal Intervention Spinal Surgery. Kambin P (ed). Urban and Schwarzenburg, Baltimore, MD, 1991, pp 67-100.
11. Schreiber A, Suezawa Y. Transdiscoscopic percutaneous nucleotomy in disk herniation. *Orthop Rev* 1986; 15:35-38.
12. Onik G, Maroon J, Helms C, Schweigel J, Mooney V, Kahanovitz N, Day A, Morris J, McCulloch JA, Reicher M. Automated percutaneous discectomy: Initial patient experience. *Work in progress. Radiology* 1987; 162:129-132.
13. Yeung AT, Tsou PM. Posterolateral endoscopic excision for lumbar disc herniation: Surgical technique, outcome, and complications in 307 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27: 722-731.
14. Tsou PM, Yeung AT. Transforaminal endoscopic decompression for radiculopathy secondary to intracanal noncontained lumbar disc herniations: Outcome and technique. *Spine J* 2002; 2:41-48.

15. Hermantin FU, Peters T, Quartararo L, Kambin P. A prospective, randomized study comparing the results of open discectomy with those of video assisted arthroscopic microdiscectomy. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:958-965.
16. Hoogland T, Schubert M, Miklitz B, Ramirez A. Transforaminal posterolateral endoscopic discectomy with or without the combination of a low-dose chymopapain: A prospective randomized study in 280 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31:E890-E897.
17. Mayer HM, Brock M. Percutaneous endoscopic discectomy: Surgical technique and preliminary results compared to microsurgical discectomy. *J Neurosurg* 1993; 78:216-225.
18. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Full-endoscopic interlaminar and transforaminal lumbar discectomy versus conventional microsurgical technique: A prospective, randomized, controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33:931-939.
19. Ruetten S, Komp M, Merk H, Godolias G. Recurrent lumbar disc herniation after conventional discectomy: A prospective, randomized study comparing full-endoscopic interlaminar and transforaminal versus microsurgical revision. *J Spinal Disord Tech* 2009; 22:122-129.
20. Nellensteijn J, Ostelo R, Bartels R, Peul W, van Royen B, van Tulder M. Transforaminal endoscopic surgery for symptomatic lumbar disc herniations: A systematic review of the literature. *Eur Spine J* 2010; 19:181-204.
21. Cong L, Zhu Y, Tu G. A meta-analysis of endoscopic discectomy versus open discectomy for symptomatic lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2016; 25:134-143.
22. Li XC, Zhong CF, Deng GB, Liang RW, Huang CM. Full-endoscopic procedures versus traditional discectomy surgery for discectomy: A systematic review and meta-analysis of current global clinical trials. *Pain Physician* 2016; 19:103-118.
23. Ruan W, Feng F, Liu Z, Xie J, Cai L, Ping A. Comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy versus open lumbar microdiscectomy for lumbar disc herniation: A meta-analysis. *Int J Surg* 2016; 31:86-92.
24. Eun SS, Lee SH, Sabal LA. Long-term follow-up results of percutaneous endoscopic lumbar discectomy. *Pain Physician* 2016; 19: E1161-E1166.
25. Kim DY, Lee SH, Lee HY, Lee HJ, Chang SB, Chung SK, Kim HJ. Validation of the Korean version of the Oswestry disability index. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30:E123-E127.
26. Macnab I. Negative disc exploration. An analysis of the causes of nerve-root involvement in sixty-eight patients. *J Bone Joint Surg Am* 1971; 53:891-903.
27. Hees HL, Nieuwenhuijsen K, Koeter MW, Bültmann U, Schene AH. Towards a new definition of return-to-work outcomes in common mental disorders from a multi-stakeholder perspective. *PLoS One* 2012; 7: 39947.
28. Steenstra IA, Lee H, de Vroome EM, Busse JW, Hogg-Johnson SJ. Comparing current definitions of return to work: A measurement approach. *J Occup Rehabil* 2012; 22:394-400.
29. Ahn Y, Lee SH, Park WM, Lee HY, Shin SW, Kang HY. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for recurrent disc herniation: Surgical technique, outcome, and prognostic factors of 43 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29:E326-E332.
30. Wu X, Zhuang S, Mao Z, Chen H. Microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation: Surgical technique and outcome in 873 consecutive cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31:2689-2694.
31. Pan Z, Ha Y, Yi S, Cao K. Efficacy of transforaminal endoscopic spine system (TESSYS) technique in treating lumbar disc herniation. *Med Sci Monit* 2016; 22:530-539.
32. Casal-Moro R, Castro-Menéndez M, Hernández-Blanco M, Bravo-Ricoy JA, Jorge-Barreiro FJ. Long-term outcome after microendoscopic discectomy for lumbar disk herniation: A prospective clinical study with a 5-year follow-up. *Neurosurgery* 2011; 68:1568-1575.
33. Birkenmaier C, Komp M, Leu HF, Wegener B, Ruetten S. The current state of endoscopic disc surgery: Review of controlled studies comparing full-endoscopic procedures for disc herniations to standard procedures. *Pain Physician* 2013; 16:335-344.
34. Kim HS, Ju CI, Kim SW, Kim JG. Hugespoas muscle hematoma due to lumbar segmental vessel injury following percutaneous endoscopic lumbar discectomy. *J Korean Neurosurg Soc* 2009; 45:192-195.
35. Ahn Y, Kim JU, Lee BH, Lee SH, Park JD, Hong DH, Lee JH. Postoperative retroperitoneal hematoma following transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy. *J Neurosurg*. *Spine* 2009; 10:595-602.
36. Ahn Y, Lee HY, Lee SH, Lee JH. Dural tears in percutaneous endoscopic lumbar discectomy. *Eur Spine J* 2011; 20:58-64.
37. Cho JY, Lee SH, Lee HY. Prevention of development of postoperative dysesthesia in transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy for intracanalicular lumbar disc herniation: Floating retraction technique. *Minim Invasive Neurosurg* 2011; 54:214-218.
38. Ahn Y, Kim CH, Lee JH, Lee SH, Kim JS. Radiation exposure to the surgeon during percutaneous endoscopic lumbar discectomy: A prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38:617-625.
39. Choi I, Ahn JO, So WS, Lee SJ, Choi IJ, Kim H. Exiting root injury in transforaminal endoscopic discectomy: Preoperative image considerations for safety. *Eur Spine J* 2013; 22:2481-2487.
40. Morgenstern R, Morgenstern C, Yeung AT. The learning curve in foraminal endoscopic discectomy: Experience needed to achieve a 90% success rate. *SAS J* 2007; 1:100-107.
41. Lee DY, Lee SH. Learning curve for percutaneous endoscopic lumbar discectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008; 48:383-388.
42. Hsu HT, Chang SJ, Yang SS, Chai CL. Learning curve of full-endoscopic lumbar discectomy. *Eur Spine J* 2013; 22:727-733.
43. Fan G, Gu X, Liu Y, Wu X, Zhang H, Gu G, Guan X, He S. Lower learning difficulty and fluoroscopy reduction of transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy with an accurate preoperative location method. *Pain Physician* 2016; 19: E1123-E1134.
44. Ahn Y. Transforaminal percutaneous endoscopic lumbar discectomy: Technical tips to prevent complications. *Expert Rev Med Devices* 2012; 9:361-366.

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF OPEN AND TRANSFORAMINAL ENDOSCOPIC DISCECTOMY IN THE TREATMENT OF HERNIATED DISCS

¹Fishchenko I., ²Piontkovsky V., ³Balan S.

¹State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of Medical Science of Ukraine», Kiev; ²Rivne Regional Clinical Hospital; ³Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Open lumbar discectomy was considered the gold standard among surgical methods for the treatment of hernias, however,

due to technological progress in endoscopy and improved surgical approaches, a transforaminal discectomy technique has been developed that can reduce tissue trauma and reduce the risk of postoperative complications.

The aim of the study was to evaluate the results of surgical treatment of hernias of the intervertebral discs with transforaminal endoscopic discectomy, and compare them with the results of a conventional open microdiscectomy.

From 2014 to 2019, out of 298 examined, 146 patients underwent transforaminal endoscopic discectomy and 152 patients underwent open microdiscectomy. Clinical results were evaluated using the Visual Analogue Pain Scale and the Oswestry Disability Index. Long-term results were evaluated based on the modified Macnab criteria.

Patients who underwent transforaminal endoscopic discectomy showed shorter periods of return to working capacity and a hospital stay, which is associated with a shorter operation time and less tissue trauma compared to the group in which open microdiscectomy was performed.

Our data showed that transforaminal endoscopic discectomy can provide the typical benefits of minimally invasive surgery, including: reducing the time of surgery, the time spent in the hospital, restoring disability, as well as reducing the use of painkillers.

Keywords: open lumbar discectomy, transforaminal discectomy.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТКРЫТОЙ И ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИСКЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

¹Фищенко Я.В., ²Пионтковский В.К., ³Балан С.И.

¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев; ²Ровенская областная клиническая больница; ³Областная клиническая больница, Ивано-Франковск, Украина

Открытая поясничная дискэктомия считалась золотым стандартом среди хирургических методов лечения грыж, однако вследствие технического прогресса в эндоскопии и совершенствования хирургических доступов разработана методика трансфораминальной дискэктомии, которая позволяет уменьшить травматизацию тканей и снизить риск послеоперационных осложнений.

Цель исследования – оценка эффективности хирургического лечения грыж межпозвоночных дисков методом трансфораминальной эндоскопической дискэктомии в сравнении с методом обычной открытой микродискэктомии.

Исследование проведено в период с 2014 г по 2019 г. Из 298 обследованных 146 пациентам проведена процедура трансфораминальной эндоскопической дискэктомии, 152 пациентам – открытая микродискэктомия. Клинические результаты оценивались с использованием визуальной аналоговой шкалы боли и индекса нарушения трудоспособности

Освестри. Отдаленные результаты оценивались на основании изменённых критериев Macnab.

Пациенты, которым выполняли трансфораминальную эндоскопическую дискэктомию показали более короткие сроки пребывания в больнице и возвращения к работоспособности, что связано с сокращенным временем проведения операции, меньшей травматизацией тканей в сравнении с больными, которым выполняли открытую микродискэктомию.

Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют заключить, что трансфораминальная эндоскопическая дискэктомия обладает преимуществами минимально инвазивной хирургии – сокращенная длительность операции, пребывания в стационаре, восстановления трудоспособности, исключение употребления обезболивающих препаратов.

რეზიუმე

ღია და ტრანსფორამინური ენდოსკოპიური დისკექტომიის შედარებით დახასიათება ხერხემლის მალთაშუა დისკების თიაქარის მკურნალობის დროს

¹ი. ფიშენკო, ²ვ.პიონტკოვსკი, ³ს.ბალანი

¹უკრაინის ტრანსპორტოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი, კიევი; ²როვნოს საოლქო კლინიკური საავადმყოფო, უკრაინა; ³ივანო-ფრანკოვსკის საოლქო კლინიკური საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ხერხემლის მალთაშუა დისკების თიაქარის ტრანსფორამინური ენდოსკოპიური დისკექტომიის მეთოდით ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ჩვეულებრივი, ღია მიკროდისკექტომიის მეთოდთან შედარებით.

კვლევა ჩატარდა 2014-2019 წწ. პერიოდში. გამოკვლეული 298 პაციენტიდან 146-ს ჩატარდა ტრანსფორამინური ენდოსკოპიური დისკექტომია, 152-ს - ღია მიკროდისკექტომია. კლინიკური შედეგები ფასდებოდა ტკივილის ვიზუალური ანალოგიური შკალის და შრომის უნარიანობის დარღვევის ოსვესტრის ინდექსის გამოყენებით. შორეული შედეგები ფასდებოდა Macnab-ის კრიტერიუმების ცვლილების მიხედვით.

პაციენტებში, რომელთაც ჩატარდა ტრანსფორამინური ენდოსკოპიური დისკექტომია აღინიშნა პოსტიპიტალიზაციის და შრომისუნარიანობის აღდგენის უფრო ხანმოკლე პერიოდი, რაც დაკავშირებულია ოპერაციის დროის შემცირებასთან, ქსოვილების ნაკლებ ტრავმირებასთან, ღია მიკროდისკექტომიის მეთოდის გამოყენებით ნაოპერაციებ პაციენტებთან შედარებით.

მიღებული შედეგები იძლევა საფუძველს დასკვნისათვის, რომ ტრანსფორამინურ ენდოსკოპიურ დისკექტომიას ახასიათებს მინიმალურ ინვაზიური ქირურგიის უპირატესობანი - ოპერაციისა და სტაციონარში ყოფნის, ასევე, შრომისუნარიანობის აღდგენის ხანგრძლივობის შემცირება, ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატების გამოყენების გამორიცხვა.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОГНЕСТРЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

¹Негодуйко В.В., ²Михайлуков Р.Н., ³Великодный А.Н., ³Ковтун К.В.

¹Военно-медицинский клинический центр Северного региона МО Украины; ²Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины; ³Харьковский физико-технический институт НАН Украины

Развитие научно-технического прогресса, форм и способов ведения боевых действий привели к созданию широкого спектра оружия с высокой эффективностью поражения [1,3,8]. Удаление инородных тел (ИТ), расположенных по ходу раневого канала и причиняющих дополнительную травматизацию мягким тканям, составляет одну из задач хирургического лечения огнестрельных ран [5,9]. Парадигмой военной хирургии является «исследование ран, а не осколков, которые причинили это ранение» [2]. Исходя из этого, исследованию самых ИТ огнестрельного происхождения не всегда уделяется достаточного внимания.

Количество и состав ИТ зависят от характера боевых действий, особенностей оружия и боеприпасов, применяемых средств защиты, характера местности театра боевых действий, тактических особенностей военных операций. При воздействии поражающих факторов огнестрельного оружия, в условиях реальных боевых действий, повреждения часто наносятся вторичными и третичными осколками [6,7]. В связи с чем, структура ИТ раненых может существенно отличаться от составных частей боеприпасов [4].

Детальный анализ свойств ИТ позволит углубить научные данные об их взаимодействии с мягкими тканями организма, разработать новые хирургические инструменты для их удаления, что будет способствовать повышению эффективности и качества оказания хирургической помощи пострадавшим.

Цель исследования – проанализировать элементный, количественный и качественный состав инородных тел огнестрельного происхождения, удаленных из мягких тканей военнослужащих во время ограниченного военного конфликта на территории Украины, а также исследовать фазовый состав и структурные характеристики металлических инородных тел, имеющих ферромагнитные свойства.

Материал и методы. В основу исследования положены результаты статистического, металлографического, масс спектрометрического, рентгеноструктурного анализа 3690 (100%) выявленных ИТ, из них 1928 (52,24%) ИТ были удалены у 1046 (100%) раненых с ИТ мягких тканей огнестрельного происхождения. Все раненые с ИТ были мужского пола и проходили лечение в условиях Военно-медицинского клинического центра Северного региона Министерства обороны Украины (ВМКЦ СР) в период с мая 2014 по май 2017 гг.

Для удаления ИТ из мягких тканей у 1046 раненых выполнено 1193 хирургических операций. Удаление ИТ мягких тканей у этих раненых было этапом первичной - в 601

(50,4%) случае, повторной – в 365 (30,6%) или вторичной – в 113 (8,5%) случаях, хирургической обработки или самостоятельной операцией - в 114 (9,5%) случаях.

Проводилась оценка количества, размеров и материала ИТ у каждого раненого. Осколки осмотрены макроскопически визуально и микроскопически. Для микроскопии использовался микроскоп Carl Zeiss Primo Star (Германия) с объективом Plan-Achomat 100×/1,25. Визуально оценивались структура, форма, цвет, наличие окалины, признаки окисления, остатки ткани одежды и фиксировались фотоаппаратом Nikon D5200 (Япония). Микроскопически изучались включения, наличие окалины, признаки окисления, остатки ткани одежды.

Измерение размеров удаленных 1928 (52,24%) осколков по длине, ширине и высоте проводилось с помощью градуированной в миллиметрах линейки, которая прошла метрологический контроль. Измерение размеров диагностируемых, но не удаленных, осколков из мягких тканей выполнялось ультразвуковым методом с помощью прибора ультразвукового сканирующего экспертного класса «Voluson® E6» (General Electric) с датчиками SP10-16 и AB2-7 и методом мультиспиральной компьютерной томографии на спиральном томографе «Toshiba-Activion 16» (Япония) по стандартным автоматизированным протоколам в соответствии с зоной обследования с последующей обработкой в программе «Vitrea 6.1». Измерение массы удаленных осколков проводилось с помощью цифровых весов Libra (Leuchtturm, Germany) 0,01-100 грамм.

Состав металлических осколков оценивали с помощью лазерного масс-спектрометра и энергодисперсным анализатором в составе электронного микроскопа. Рентгеноструктурный анализ проводился на дифрактометре ДРОН-2.0 в кобальтовом Со-Ка излучении с применением железного селективно-поглощающего фильтра.

Результаты и обсуждение. При измерении 3690 (100%) осколков отмечены вариabильность их форм и размеров, в связи с чем их оценку проводили по наибольшему размеру ширины, длины или высоты осколка. С целью систематизации размеров ИТ проводилось распределение осколков следующим образом: при размерах до 5 мм ИТ классифицировали как малые; от 5,1 до 10 мм - средние, от 10,1 мм до 30 мм - большие, более 30 мм - очень большие. Результаты систематизации по размерам удаленных ИТ мягких тканей представлены в таблице 1.

После удаления из мягких тканей по данным визуального

Таблица 1. Размеры ИТ мягких тканей

Размеры осколков	Количество осколков, n=3690 (100%)
Малые (до 5 мм)	2591 (70,2%)
Средние (от 5 мм до 10 мм)	867 (23,5%)
Большие (от 10 мм до 30 мм)	174 (4,7%)
Очень большие (более 30 мм)	58 (1,6%)

Таблица 2. Данные взвешивания осколков

Масса осколка, грамм	Количество осколков, n=1928 (100%)
До 5	1436 (74,5%)
5,1 -10	247 (12,8%)
10,1 - 15	125 (6,5%)
15,1 – 20	62 (3,2%)
20,1 – 25	40 (2,1%)
25,1 – 30	18 (0,9%)

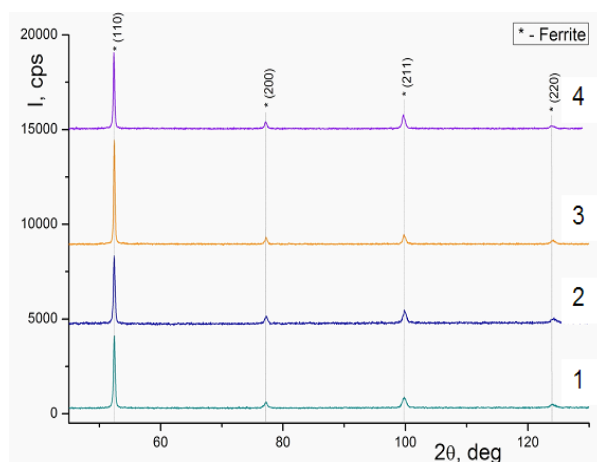


Рис. 1. Дифрактограммы исследуемых образцов осколков

Таблица 3. Характеристика фазового состава, параметра решетки, размера области когерентного рассеивания и уровня микронапряжений исследуемых образцов

Тип осколков	Фаза	Параметр решётки, Å	ОКР* D, нм	Микронапряжение, ε
1	Ферит	a = 2,8670	110,6	1,81*10 ⁻³
2	Ферит	a = 2,8640	95,1	9,4*10 ⁻⁴
3	Ферит	a = 2,8667	155,4	5,3*10 ⁻⁴
4	Ферит	a = 2,8683	124,8	6,1*10 ⁻⁴

примечание: * ОКР – область когерентного рассеивания

осмотра были идентифицированы следующие ИТ: металлические - 1600 (83%), деревянные - 8 (0,4%), пластмассовые - 10 (0,5%), резиновые - 4 (0,2%), органические (грунт, листья, трава) - 68 (3,6%), части бетона - 8 (0,4%), части одежды - 224 (11,6%), стекло - 6 (0,3%).

Результаты взвешивания осколков, удаленных из мягких тканей, показали диапазон от 1 до 30 грамм. Шаг измерения массы осколков выбран в 5 грамм. Наибольшее количество осколков 1436 (74,5%) было массой до 5 грамм, наименьшее 18 (0,9%) массой от 25,1 до 30 грамм. Среди малых по размеру ИТ в 79,8% случаев преобладали ИТ массой 0,5-0,6 грамм. Данные взвешивания осколков представлены в таблице 2.

По количеству ИТ у пострадавших отмечалось как одиночное, так и множественное (2 и более) расположение осколков. Одиночные ИТ отмечались в 458 (43,8%) случаях, множественные - в 588 (56,2%) наблюдениях.

Большинство металлических ИТ имело неправильную форму с наличием острых концов - 1528 (95,5%), правильной цилиндрической формы - 72 (4,5%) ИТ. По цвету осколки имели различные оттенки коричневого цвета с металлическим оттенком или черного. Окалина визуально наблюдалась в 452 (28,3%) случаях. Макроскопические при-

знаки окисления отмечены в 873 (54,6%) случаях, остатки одежды, видимые макроскопически - в 76 (3,9%) случаях. Микроскопически четко видимые участки окисления выявлены в 1387 (86,7%) случаях, окалина – в 886 (55,4%), остатки одежды в виде нитей и фрагментов текстиля – в 148 (7,7%) случаях.

Наличие окалина указывает, что при взрыве на ИТ повлиял температурный фактор, что в дальнейшем определило температуру ИТ, которая воздействовала и на мягкие ткани организма.

Металлические ИТ делились на магнитные и немагнитные, что определялось составом материала ИТ. Магнитными свойствами не обладали свинец, латунь, дюралюминий. Магнитными были ИТ из стали или чугуна. Среди металлических ИТ магнитные составили 1542 (96,4%), немагнитные - 58 (3,6%) случаев.

Выявлены четыре наиболее распространенных вида магнитных металлических осколков, которые подверглись элементному, рентгеноструктурному анализу и металлографическим исследованиям. Полученные дифрактограммы, фазовый состав и другие характеристики материала осколочных образцов приведены на рис. 1 и в таблице 3.

Таблица 4. Элементный состав исследуемых образцов осколков

Осколки	1		2		3		4	
Элемент	Метод анализа							
	ЛМС*	ЭДС**	ЛМС	ЭДС	ЛМС	ЭДС	ЛМС	ЭДС
C	3,3	-	3.2	-	3,7	-	0.27	-
Si	1,85	2.80	1.28	1.96	1,85	2.79	0,65	1,05
Mn	0,33	0.53	0.58	0,98	0,33	0,48	0,97	0,85
P	0,04	0.23	0.06	0.11	0,04	0,02	0,011	0,01
S	0,017	0.09	0.045	0.00	0,017	0,02	0,006	0,06
Ni	0,017	0.09	0.085	0.16	0,017	0,15	0,2	0,18
Cr	0,04	0.1	0.12	0.16	0,04	-	0,12	0,23
Cu	0,26	0.13	0.11	0.13	0,26	0,25	0,14	0,32
Fe		95.78		96.65		96,28		97,1
Сплав	Серый чугун СЧ-32-52		Серый чугун СЧ 30		Чугун с шаровидным графитом ВЧ-35		Осколочная сталь 80С	

примечание: * - ЛМС - лазерная масс-спектрометрия; ** - ЭДС - энерго-дисперсионная спектрометрия

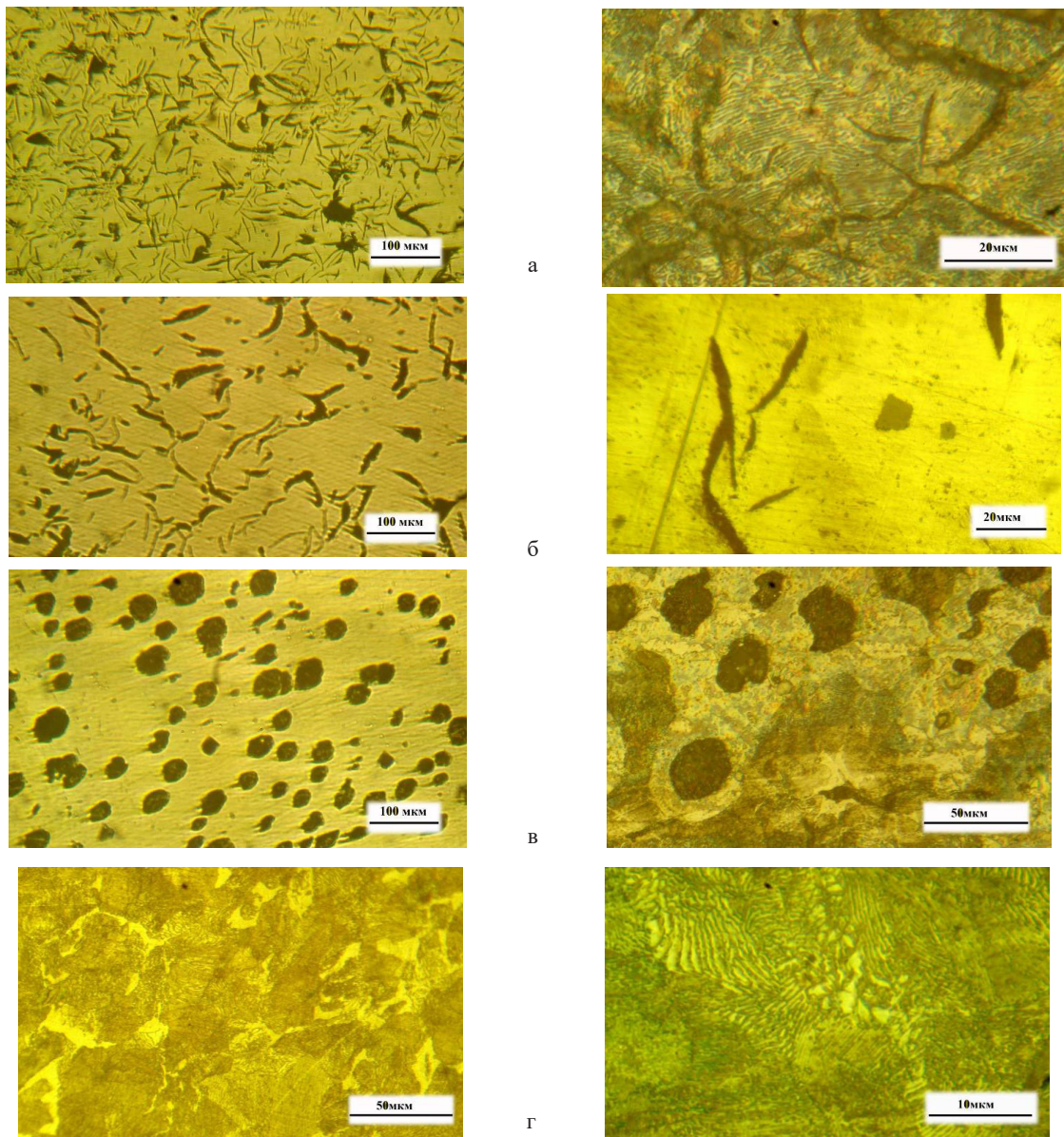


Рис. 2. Микроструктура осколков: а - осколок типа 1; б - осколок типа 2; в - осколок типа 3; г - осколок типа 4

Все образцы оказались однофазными и содержали феррит Fe_α. Феррит - это твердый раствор внедрения углерода и других примесей в α-железе с объемно-центрированной кубической решеткой. Распределение интенсивности линий на дифрактограммах соответствует безтекстурным образцам, т.е. у них нет преимущественной ориентации зерен. Параметры решетки для всех исследуемых образцов близки к параметрам решетки чистого железа. При температурах ниже 911°C железо имеет решетку объемно-центрированного куба с параметром решетки $a = 2,8605 \text{ \AA}$ при 20°C. Эта модификация носит название альфа-железо. До 770°C альфа-железо ферромагнитное, выше - парамагнитное. Именно ферромагнитное состояние исследуемых осколков определяет их магнитные свойства. Результаты элементного анализа четырех типов образцов, встречающихся наиболее часто, приведены в таблице 4.

Результаты металлографических исследований приведены на рис. 2.

Исходя из данных элементного анализа и микроструктуры осколков типа 1 следует предположить, что эти осколки из серого чугуна марки СЧ-32-52, который состоит из перлита с мелкими пластинчатыми включениями графита, является одним из лучших по прочности и твердости чугунов. Элементный анализ и микроструктура осколков типа 2 указывают, что это осколки из серого ферритного чугуна марки СЧ 30, где металлической основой является феррит, а весь углерод, имеющийся в сплаве, выделен в форме графитовых пластин. Исходя из данных элементного анализа и микроструктуры осколков типа 3 следует предположить, что это осколки из чугуна с шаровидным графитом марки ВЧ-35, хорошо иллюстрируется металлографическим рисунком. Шаровидный графит в меньшей степени, чем пластинчатый, ослабляет сечение металлической матрицы и, главное, не является сильным концентратором напряжений. Это обстоятельство в сочетании с возможностью формировать требуемую структуру металлической матрицы придает чугуну высокую прочность, пластичность и повышенную ударную вязкость. Внешний вид, элементный анализ и микроструктура осколков типа 4 указывают, что это осколки из пластинчатой перлитной стали. По содержанию углерода перлитная сталь близка к эвтектоидной стали, хотя данные ЛМС указывают на доэвтектоидный состав стали. Структура эвтектоидной стали представляет собой пластинчатый перлит. Наиболее вероятна марка стали 80С.

Итак, подавляющее большинство осколков представлены ферритными материалами, которые тесно взаимодействуют с постоянными магнитами. Поэтому возникла задача разработки для практического применения новых хирургических инструментов с использованием постоянных магнитов, которые значительно упростят диагностику, поиск и удаление ферромагнитных инородных тел из мягких тканей, брюшной полости, грудной клетки и внутренних органов.

Выводы.

1. Большинство удаленных ИТ (74,5%) были малых размеров, имели вес 0,5-0,6 г (70,2%) и неправильную форму (95,5%).

2. Наиболее часто среди удаленных ИТ выявлены металлические осколки - 1600 (82,98%). Из них ферромагнитные свойства имели 1542 (96,4%), немагнитными оказались 58 (3,6%) образцов ИТ.

3. По данным металлографического анализа из 40 исследованных металлических инородных тел огнестрельного

происхождения, 30 (75%) были чугунами и имели ферромагнитные свойства.

4. Часть осколков подвергалась воздействию высоких температур, что подтверждалось данными макроскопического - в 452 (28,3%) случаях и микроскопического - в 886 (55,4%) случаях анализа.

5. Учитывая ферромагнитные свойства, подтвержденные данными магнитодетекции или структурного анализа 1542 (96,4%) удаленных металлических инородных тел, целесообразна разработка специального хирургического магнитного инструментария для их удаления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Военно-полевая хирургия: учебник. – 2-е изд., исп и доп. / Под ред Е.К. Гуманенко М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 768 с.
2. Невідкладна військова хірургія. Українське видання / пер. з англ. – Львів, Наутилус, 2015. – 511 с.
3. Савченко В. И. Особенности ранений современным огнестрельным оружием // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 13–17.
4. Справочник артиллерийских боеприпасов, подлежащих утилизации и уничтожению под ред. А.А. Каллистова, М.: СП «Нова», 1992. – 134 с.
5. Byrne A, Curran P. Necessity breeds invention: a study of outpatient management of low-velocity gunshot wounds // Emerg. Med. J. – 2006. – #23. – P. 376-378.
6. Elster E.A., Butler F.K., Rasmussen T.E. Implications of combat casualty care for mass casualty events // JAMA. – 2013. – N310(5). – P. 475-476. doi:10.1001/jama.2013.167481.
7. Krausz M.M. Fluid resuscitation strategies in the Israeli army // J. Trauma. – 2003. – N. 54. – P. 39-42
8. Lechner R., Achatz G., Hauer T., Palm H.G., Lieber A., Willy C. Patterns and causes of injuries in a contemporary combat environment // Unfallchirurg. – 2010. – N.113(2). – P. 106-113. doi: 10.1007/s00113-009-1732-9.
9. Quail M.T. Retained bullet or bullet fragments: A potential source of elevated blood lead levels Nursing2019: October 2018 - Volume 48 - Issue 10 - p 15 doi: 10.1097/01.NURSE.0000545014.98790.6e.

SUMMARY

RESEARCH OF FOREIGN BODIES SOFT TISSUE GUNSHOT ORIGIN

¹Negoduyko V., ²Mikhaylusov R., ³Velikodnyi A., ³Kovtun K.

¹Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ministry of Defense of Ukraine; ²Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; ³Kharkov Institute of Physics and Technology of the National Academy of Sciences of Ukraine

The purpose of the study was to analyze the elemental, quantitative, and qualitative composition of foreign bodies of a firearm origin removed from the soft tissues of military personnel during a limited military conflict in Ukraine, as well as to investigate the phase composition and structural characteristics of metallic foreign bodies having ferromagnetic properties.

The elemental, quantitative, and qualitative composition of 3690 identified and 1928 removed foreign bodies of soft tissues

of gunshot origin, identified in 1046 wounded, was analyzed.

After removal from the soft tissues, the following foreign bodies were identified: metal - 1600 (83%), wood - 8 (0.4%), plastic - 10 (0.5%), rubber - 4 (0.2%), organic (soil, leaves, grass) - 68 (3.5%), parts of concrete - 8 (0.4%), parts of clothing - 224 (11.6%), glass - 6 (0.3%). Among metal foreign bodies, ferromagnetic ones made up 1542 (96.4%) cases, non-magnetic ones - 58 (3.6%).

Ferromagnetic foreign bodies interact strongly with permanent magnets. The development and practical application of new special surgical instruments using permanent magnets that will simplify the diagnosis, search and removal of foreign bodies of fire origin is advisable.

Keywords: metallography, foreign body, soft tissue, gunshot wound.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ОГНЕСТРЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

¹Негодуйко В.В., ²Михайлуков Р.Н., ³Великодный А.Н., ³Ковтун К.В.

¹Военно-медицинский клинический центр Северного региона МО Украины; ²Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины; ³Харьковский физико-технический институт НАН Украины

Цель исследования - проанализировать элементный, количественный и качественный состав инородных тел огнестрельного происхождения, удаленных из мягких тканей военнослужащих во время ограниченного военного конфликта на территории Украины, а также исследовать фазовый состав и структурные характеристики металлических инородных тел, имеющих ферромагнитные свойства.

Проанализирован элементный, количественный и качественный состав 3690 выявленных и 1928 удалённых инородных тел мягких тканей огнестрельного происхождения у 1046 раненых.

После удаления из мягких тканей идентифицированы следующие инородные тела: металлические - 1600 (83%), деревянные - 8 (0,4%), пластмассовые - 10 (0,5%), резиновые - 4 (0,2%), органические (грунт, листья, трава) - 68 (3,5%), части бетона - 8 (0,4%), части одежды - 224 (11,6%), стекло - 6 (0,3%). Среди металлических инородных тел ферромагнитные составили 1542 (96,4%) случаев, немагнитные - 58 (3,6%).

Ферромагнитные инородные тела сильно взаимодействуют

с постоянными магнитами. Целесообразна разработка и практическое применение новых специальных хирургических инструментов с использованием постоянных магнитов, которые упростят диагностику, поиск и удаление инородных тел огнестрельного происхождения.

რეზიუმე

რბილ ქსოვილებში ცეცხლნასროლი წარმომავლობის უცხო სხეულების გამოკვლევა

¹ენეკოდუიკო, ²რ.მიხაილუკოვი, ³ა.ველიკოდნი, ³კ.კოვტუნი

¹უკრაინის თავდაცვის სამინისტროს ჩრდილოეთის რეგიონის სამხედრო-სამედიცინო კლინიკური ცენტრი; ²ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ³ხარკოვის ფიზიკურ-ტექნიკური ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინის ტერიტორიაზე შემოფარგლული სამხედრო კონფლიქტის დროს სამხედრო მოსამსახურეთა რბილი ქსოვილებიდან ამოღებული ცეცხლნასროლი წარმომავლობის უცხო სხეულების ელემენტური, რაოდენობრივი და ხარისხობრივი ანალიზი, ასევე, ფერომაგნიტური თვისებების მქონე მეტალური უცხო სხეულების ფაზური შემადგენლობისა და სტრუქტურული მახასიათებლების გამოკვლევა.

გაანალიზებულია 3690 გამოკვლენილი და 1046 დაჭრილის რბილი ქსოვილებიდან ამოღებული 1928 ცეცხლნასროლი წარმომავლობის უცხო სხეულის ელემენტური, რაოდენობრივი და ხარისხობრივი შემადგენლობა.

რბილი ქსოვილებიდან ამოღების შემდეგ იდენტიფიცირებული იყო შემდეგი უცხო სხეულები: მეტალური - 1600 (83%), ხის - 8 (0,4%), პლასტმასის - 10 (0,5%), რეზინის - 4 (0,2%), ორგანული (გრუნტი, ფოთლები, ბალახი) - 68 (3,5%), ბეტონის ფრაგმენტები - 8 (0,4%), ტანსაცმლის ნაწილები - 224 (11,6%), მინა - 6 (0,3%). მეტალურ უცხო სხეულებს შორის ფერომაგნიტური იყო 1542 (96,4%), არამაგნიტური - 58 (3,6%).

ფერომაგნიტური უცხო სხეულები ძლიერად ურთიერთქმედებენ მუდმივ მაგნიტებთან. მიზანშეწონილია შემუშავება და პრაქტიკაში ჩართვა ახალი სპეციალური ქირურგიული ინსტრუმენტებისა მუდმივი მაგნიტების გამოყენებით, რომელნიც გაამარტივებენ ცეცხლნასროლი წარმომავლობის უცხო სხეულების დიაგნოსტიკას, მოძიებას და ამოღებას.

SURVIVAL RATE IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS WHO UNDERWENT SURGICAL CAROTID AND CORONARY REVASCULARISATION

²Grygoruk S., ^{1,2}Sirko A., ^{1,2}Dudukina S., ³Matsuga O.

¹State Establishment, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine;

²Public Institution, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro;

³Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine

In patients with combined atherosclerotic lesions of coronary and cerebral arteries, the risk of stroke after cardiac surgeries increases significantly. Consequently, the risk of a heart attack during main head and neck artery surgery also increases [1,7]. Given this risk, it would be useful to determine the sequence of surgeries and their timings and identify short- and long-term treatment outcomes. To date, the short-term outcomes of cerebral and coronary artery revascularisation surgeries performed with different methods and different timings have been well studied [6,9,4], but the long-term outcomes have not.

The study aim was to determine the long-term survival rates in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions who underwent surgical revascularisation of both territories.

Material and methods. This was a prospective study of survival rates in 329 patients with multifocal atherosclerosis who underwent surgical revascularisation of carotid and coronary territories. All carotid territory revascularisation surgeries and endovascular coronary territory revascularisation surgeries were performed in Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital. Open cardiac surgeries were performed in the Dnipropetrovsk Regional Cardiology and Cardiac Surgery Center. The study included patients of both sexes with atherosclerotic lesions of the carotid and coronary territories requiring surgical intervention. The exclusion criteria were express heart rhythm or conduction disorder, concomitant incurable pathology and patient refusal to participate in the study.

Concomitant pathology manifested itself as acute ischaemic cerebrovascular disturbances in 60.7% of the patients (ischaemic stroke or transitory ischaemic attack). A concomitant pathology was revealed during the follow-up examination. In patients whose disease onset was associated with cardiac pathology, diagnosis of atherosclerotic carotid artery lesion was performed within comprehensive atherosclerotic patient examinations using transcranial Doppler on a 77025A Hewlett Packard Ultrasound System, 1996. All participants underwent cerebral and coronary angiography using a Philips-Integris V-3000 Angiography System with Ultravist-370 (Schering, Germany) and Omnipaque (Huffslung Nycomed, Austria). Brain computed tomography was performed by using an H1S CT/e Dual E7CS04037 GE Computed Tomography Scanner (General Electric).

Depending on the technique and timing of surgical revascularisation for a particular territory, the patients were divided into six clinical study groups. The first group included 75 patients who underwent carotid endarterectomy (CEA) followed by (after different intervals) coronary artery bypass grafting (CABG). The second group included 31 patients who underwent cerebral artery stenting (CERAS) followed by CABG during the same hospitalisation. The third group included 28 patients who underwent CERAS followed by (after different intervals) coronary arteries stenting (CORAS). In the fourth group, 61 patients underwent CORAS prior to CEA. The fifth group included 50 patients who underwent

simultaneous cerebral and coronary artery stenting (CERAS + CORAS). In the sixth group, 36 patients underwent CEA followed by simultaneous CEA + CABG surgery.

Indications for surgical carotid arteries and cardiac vessel intervention were determined by a neurosurgeon and cardiac surgeon, respectively, whereas indications for simultaneous surgeries were assessed in a specialty surgeons conference. For CEA, a conventional method was used, whereas all CABG surgeries were performed with cardiopulmonary bypass.

In each group, a survival function was analysed starting from Day 30 postoperatively using the Kaplan–Meier estimator. Data were collected by administering a written questionnaire to determine a patient’s post-treatment quality of life, whereas the date of a patient’s death was provided (or reported via phone surveys) by relatives.

The Kaplan–Meyer estimator of survival function at time point t was calculated according to the following formula [5]:

$$\hat{S}(t) = \sum_{i:t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i} \right)$$

where t_i = time point when at least one patient died;

d_i = number of patients who died at time point t_i ;

n_i = number of patients who survived up to time point t_i , excluding the deceased.

The confidence interval of survival at time point t with a confidence probability of $1 - \alpha$ was determined according to the following formula [5]:

$$\exp(-\exp(c_+(t))) < S(t) < \exp(-\exp(c_-(t)))$$

where

$$c_{\pm}(t) = \ln(-\ln \hat{S}(t)) \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\hat{V}}$$

$$\hat{V} = \frac{1}{(\ln \hat{S}(t))^2} \sum_{i:t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$$

$z_{1-\alpha/2}$ = quantile of standard normal distribution.

For the purposes herein, a 95% confidence interval was used; i. e., $\alpha = 0.05$.

The survival functions in different groups were compared by using the log-rank test [5]. The main hypothesis was that survival rates in the groups were similar and that differences were random; that is, survival function variation is indistinguishable. Such criterion was based on the following statistic:

$$z = \frac{\sum_{it_i \leq t} (d_{1,i} - E_{1,i})}{\sqrt{\sum_{it_i \leq t} V_{1,i}}}$$

where $d_{1,i}$, $d_{2,i}$ = number of patients in groups 1 and 2, respectively, who died at time point t_i ;

$n_{1,i}$, $n_{2,i}$ = number of patients in groups 1 and 2, respectively, who survived up to time point t_i ;

$$d_i = d_{1,i} + d_{2,i}; \quad n_i = n_{1,i} + n_{2,i};$$

$$E_{1,i} = d_i \frac{n_{1,i}}{n_i}; \quad V_{1,i} = \frac{d_i n_{1,i} n_{2,i} (n_i - d_i)}{n_i^2 (n_i - 1)}$$

Statistical distribution of z converges to standard normal one. Therefore, the p -value was calculated according to the following formula:

$$p = 2(1 - \Phi(|z|))$$

where $\Phi(\square)$ = standard normal distribution.

If $p > \alpha$, there are no reasons to reject the main hypothesis and the survival function in the groups can be considered indistinguishable. For the purposes herein, $\alpha = 0.05$ was used. The survival functions in the groups were evaluated and compared by using Jupyter Notebook and the lifelines library for Python.

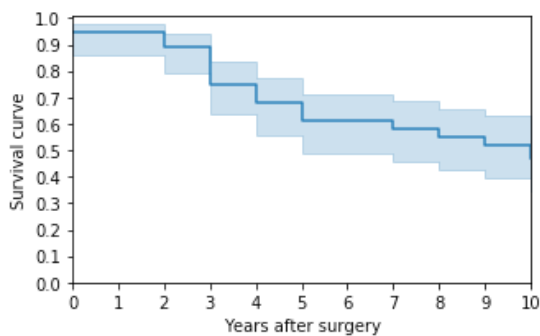


Fig. 1. Survival rate in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions who underwent CEA at various time periods prior to CABG

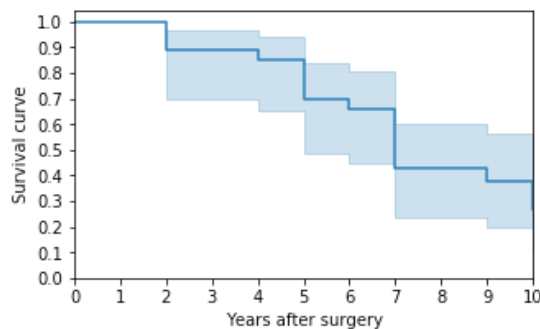


Fig. 3. Survival rate in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions who subsequently underwent CERAS and CORAS

Results and discussion. Early postoperative mortality rates were as follows: 4% in the first group, 2.5% in the second group, 3.4% in the third group, 1.7% in the fourth group, 3.9% in the fifth group and 2.9% in the sixth group. In the first group, which included patients who underwent CEA at various time periods prior to CABG, the 10-year survival after myocardial revascularisation was 46% [CI 95%, 58%–34%] (Fig. 1). The figure also shows that in the first 3 years, 25% of first group patients died (survival function is 75% [CI 95%, 83%–63%]). A decreased survival function was more significant during the first 5 years of follow-up, whereas the function graph was almost flat from 5 to 10 years after the surgery (the 5-year survival rate was 60% [CI 95%, 71%–48%]).

In the second group, which included the patients who underwent CERAS immediately before CABG, the 10-year survival rate after the surgery was only 19% [CI 95%, 34%–7%] (Fig. 2). A function decrease was observed evenly throughout the follow-up period (3-year survival rate, 83% [CI 95%, 92%–67%]; 5-year survival rate, 56% [CI 95%, 70%–39%]).

The third group of patients who underwent CERAS followed by CORAS after different intervals had sharply decreased survival functions at 5 years (69% [CI 95%, 83%–48%]) and 7 years (42% [CI 95%, 60%–23%] years after the surgery) (Fig. 3). The 10-year survival rate was 27% [CI 95%, 46%–10%]. In the fourth group, which included the patients who underwent CORAS prior to CEA to prevent cardiac complications (Fig. 4), the 10-year survival rate was 49% [CI 95%, 62%–34%]. The first significant decrease in the 10-year survival rates was registered at year 5 of follow-up (the 5-year survival rate was 86% [CI 95%, 93%–72%]) and then it gradually and uniformly decreased to the indicated values.

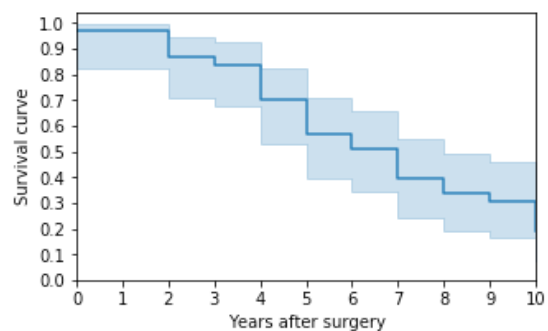


Fig. 2. Survival rate in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions who underwent CERAS prior to CABG

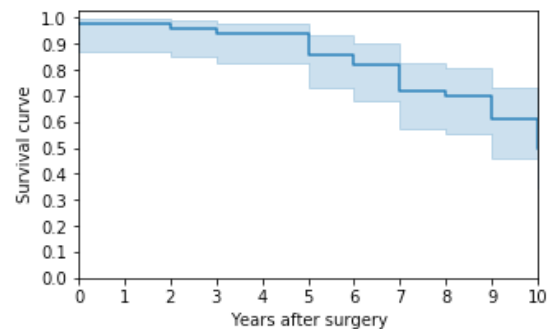


Fig. 4. Survival rate in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions who underwent CORAS prior to CEA

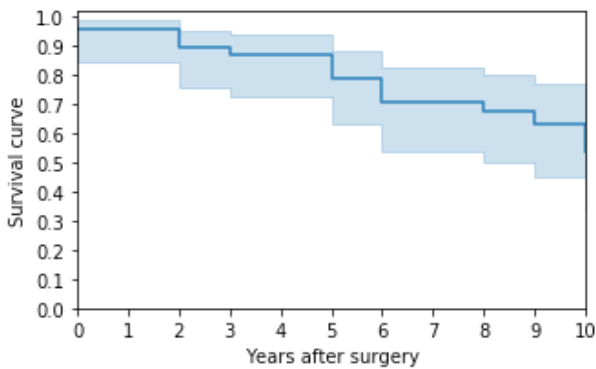


Fig. 5. Survival rate in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions who underwent simultaneous CERAS and CORAS

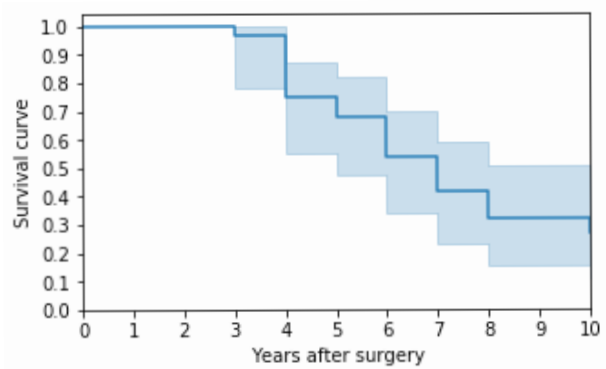


Fig. 6. Survival rate in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions who underwent simultaneous CEA + CABG

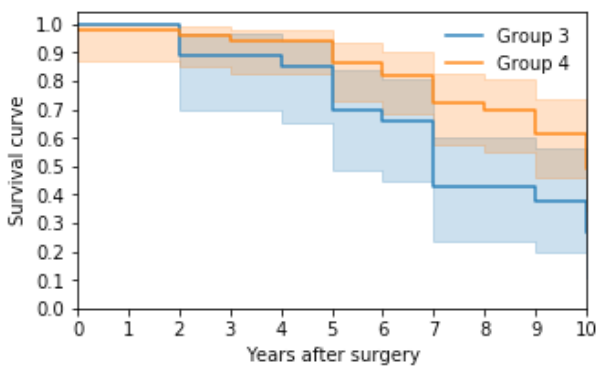


Fig. 7. Comparison of 10-year survival rate functions between CERAS performed prior to CABG and for simultaneous CEA + CABG

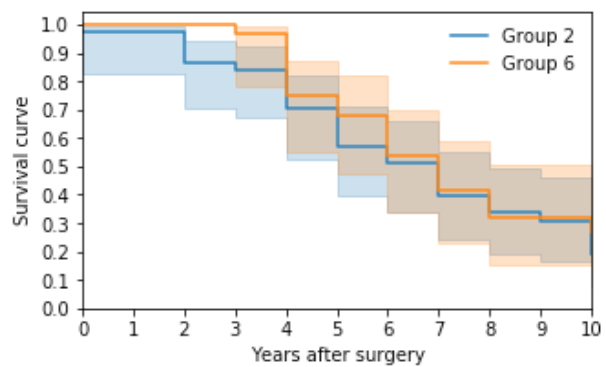


Fig. 8. Comparison of 10-year survival rate functions between endovascular revascularisation of both territories (CERAS + CORAS) and combined surgery (CORAS + CEA)

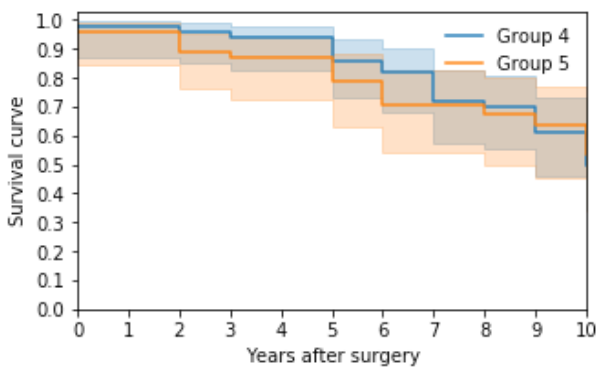


Fig. 9. Comparison of 10-year survival rate functions between CORAS prior to CEA and simultaneous CORAS + CERAS

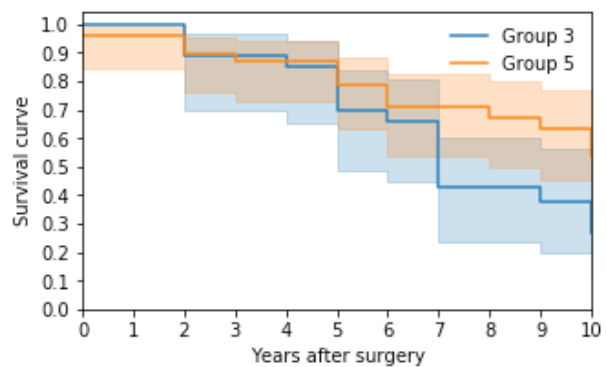


Fig. 10. Comparison of 10-year survival rate functions between endovascular surgery with sequential and simultaneous CERAS + CORAS

In the fifth group, which included patients who underwent simultaneous CERAS and CORAS, the 3-year survival rate was 86% [CI 95%, 93%–72%], the 5-year survival rate was 78% [CI 95%, 88%–63%] and the 10-year survival rate was 53% [CI 95%, 69%–33%]. The survival function decreased uniformly (Fig. 5). In the sixth group, which included the patients who underwent simultaneous CEA + CABG, the survival function plateaued during the first 3 years after the surgery (Fig. 6). Its sharp decrease was registered in year 4 of the follow-up. The 5-year survival rate was 67% [CI 95%, 81%–47%]. Then, the survival function decreased gradually and significantly, with a 7-year survival rate of 41% [CI 95%, 58%–22%] and a 10-year survival rate of 26% [CI 95%, 45%–11%].

The main causes of death in all groups were cardiac and cerebral events. Several patients died from other causes. A comparison of survival functions was performed for the groups in which alternative methods of carotid and coronary territory revascularisation were applied.

Figure 7 shows that the 10-year survival rates in patients did not significantly differ between CERAS performed prior to CABG and simultaneous CEA + CABG ($p=0.532$).

During the first 5 years after carotid and coronary territory revascularisation, the survival functions were similar between patients who underwent endovascular revascularisation of both territories (CERAS+CORAS) and those who underwent com-

bined surgery (CORAS+CEA); the 5–10-year postoperative survival rates were higher in patients who underwent combined surgery ($p=0.026$) (Fig. 8).

The survival functions in patients who underwent simultaneous CERAS + CORAS and CORAS prior to CEA did not differ significantly ($p=0.93$). Nevertheless, Fig. 9 shows that after the surgery, the 2–7-year survival rates were somewhat higher in the fourth group.

After endovascular revascularisation of both territories (sequentially or simultaneously), there was no significant difference in the 10-year survival rates ($p=0.07$). Nevertheless, Fig. 10 shows that starting from year 7 of the follow-up, the survival rate in patients who underwent simultaneous cerebral and coronary arteries stenting was somewhat higher.

The main limitation of this study was that individual differences in the survival function of combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions among the groups were underestimated.

In recent years, the survival rate for multifocal atherosclerosis patients who underwent surgical carotid and coronary territory revascularisation has significantly improved because of the development of endovascular technologies and improved techniques of open cardiac and carotid artery surgeries. Along with improved surgical techniques, the possibility of improved time management, such as when performing simultaneous surgeries for combined atherosclerotic lesions of several territories (in particular, carotid and coronary territories), has been studied [9, 4]. According to different authors, the survival rate after simultaneous CEA + CABG surgery depends on age, concomitant diseases, risk factors and preoperative condition. The survival rates for years 1, 3 and 5 after simultaneous CEA + CABG were 90%, 82% and 73%, respectively [3,8]. The 3-year survival rate of patients who underwent SCA + CABG has previously been found to be 81% [2]. Our study determined the survival functions for patients who underwent carotid and coronary territory revascularisation surgeries using different methods. The results of the 5-year survival functions were not significantly different from the results obtained from similar studies.

The 10-year survival rate in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions has not been extensively reported in modern literature. The data from our study showed no statistically significant differences in the 10-year survival rates between patients who underwent simultaneous CEA + CABG surgeries (26%) and combined surgeries (CERAS + CABG) (19%) and showed higher survival rates in the patients who underwent combined surgeries (CORAS+ CEA) relative to those who underwent CERAS + CEA surgeries.

The results of this study can be useful for selecting the tactics of surgical cerebral and coronary artery revascularisation, identifying the sequence of respective surgeries and time management.

Prospects for further research. Increased postoperative survival rates, particularly after carotid and coronary territories revascularisation, are associated with advances in medical technologies and the pharmacological industry. However, the long-term quality of life in respective patient populations after revascularisation of the two most important vascular territories has been poorly studied previously. There are opportunities for future research on patients' quality of life, including their cognitive functions and if necessary, development of methods that might correct any deficits.

REFERENCES

1. Cheng H, Udesh R, Mehta A, Thirumala PD. Perioperative strokes after coronary artery bypass grafting with staged carotid endarterectomy: A nationwide perspective. // *J Clin Anesth.* 2017 Jun;39:25-30.
2. Chiariello L, Nardi P, Pellegrino A, Saitto G, Chiariello GA, Russo M, Zeitani J, Versaci F. Simultaneous carotid artery stenting and heart surgery: expanded experience of hybrid surgical procedures. // *Ann Thorac Surg.* 2015 Apr;99(4):1291-7.
3. Chiti E1, Troisi N, Marek J, Dorigo W, Innocenti AA, Pulli R, Stefano P, Pratesi C. Combined carotid and cardiac surgery: improving the results. // *Ann Vasc Surg.* 2010 Aug;24(6):794-800.
4. Feldman DN, Swaminathan RV, Geleris JD, Okin P, Minutello RM, Krishnan U, et.al. Comparison of Trends and In-Hospital Outcomes of Concurrent Carotid Artery Revascularisation and Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The United States Experience 2004 to 2012. // *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Feb 13;10(3):286-298.
5. Hosmer D., Lemeshow S., May S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time-to-Event Data.* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1999. 416 p.
6. Paraskevas KI, Nduwayo S, Saratzis AN, Naylor AR. Carotid Stenting Prior to Coronary Bypass Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017 Mar;53(3):309-319.
7. Pinto Sousa P, Teixeira G, Gonçalves J, Veiga C, Sá Pinto P, Brandão P, Canedo A, Vouga L, Almeida R. Carotid Stenosis in Cardiac Surgery Patients. // *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2017 Jul-Dec;24(3-4):126.
8. Ren S1, Liu P, Ma G, Wang F, Qian S, Fan X. Long-term outcomes of synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting versus solely carotid endarterectomy. // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18(3):228-35.
9. Zhang J, Xu RW, Fan X, Ye Z, Liu P A Systematic Review of Early Results Following Synchronous or Staged Carotid Artery Stenting and Coronary Artery Bypass Grafting. // *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Jun;65(4):302-310.

SUMMARY

SURVIVAL RATE IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS WHO UNDERWENT SURGICAL CAROTID AND CORONARY REVASCULARISATION

²Grygoruk S., ^{1,2}Sirko A., ^{1,2}Dudukina S., ³Matsuga O.

¹State Establishment, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine; ²Public Institution, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro; ³Oles Honchar Dnipro National University, Ukraine

Aim - short-term outcomes of cerebral and coronary artery revascularisation surgeries performed with different methods and different timing have been well studied, but the long-term outcomes have not.

The study aim was to determine the long-term survival rates in patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery lesions who underwent surgical revascularisation of both territories.

We evaluated the survival functions of six groups of patients with combined atherosclerotic cerebral and coronary artery le-

sions who underwent revascularisation using different methods in different sequences and at different time periods of both territories. Survival in each group was determined from postoperative Day 30 by using the Kaplan–Meier method and compared by using the log-rank test. Survival was also compared among the groups in which alternative methods of carotid and coronary territories revascularisation were used.

The 5-year survival rates were similar between patients who underwent endovascular revascularisation of both territories (cerebral and coronary arteries stenting) or combined surgery (coronary arteries stenting + carotid endarterectomy). The 5–10-year survival rate was higher in patients who underwent combined surgery than in the other patients ($p=0.026$). The main causes of death in all groups were cardiac or cerebral events. The 10-year survival rates did not significantly differ between patients who underwent cerebral artery stenting prior to coronary artery bypass grafting and those who underwent simultaneous carotid endarterectomy + coronary artery bypass grafting ($p=0.532$).

The results of this study can be useful for selecting the tactics of surgical cerebral and coronary artery revascularisation, identifying the sequence of respective surgeries and time management.

Keywords: carotid and coronary arteries atherosclerosis, cerebral and coronary arteries stenting, carotid endarterectomy.

РЕЗЮМЕ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ КАРОТИДНОГО И КОРОНАРНОГО БАССЕЙНОВ

²Тригорук С.П., ^{1,2}Сирко А.Г., ^{1,2}Дудукина С.А.,
³Мацуга О.Н.

¹ГУ Днепропетровская медицинская академия, Министерство здравоохранения Украины; ²ГУ Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, Днепр; ³Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара, Украина

Цель исследования - определение отдаленной выживаемости больных сочетанным атеросклеротическим поражением церебральных и коронарных артерий, перенесших хирургическую реваскуляризацию обоих бассейнов.

Исследование функции выживания проведено в шести группах пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением церебральных и коронарных артерий, которым проведена реваскуляризация обоих бассейнов разными методами в различной последовательности и в различные сроки. В каждой группе проводили анализ функции выживаемости, начиная с 30 дня послеоперационного периода, используя оценку Каплана–Мейера. Сравнение функций выживаемости в разных группах проводили по логранговому критерию (logrank test) Сравнение функций выживаемости проводилось в группах пациентов, которым применены альтернативные методики реваскуляризации каротидного и коронарного бассейнов.

На протяжении первых 5 лет после проведения реваскуляризации каротидного и коронарного бассейнов функция выживаемости практически не отличалась у пациентов, которым проведены эндоваскулярные операции для реваскуляризации обоих бассейнов (стентирование церебральных и коронарных артерий) и гибридные операции (стентирование коронарных артерий+каротидная эндартерэктомия). В

период 5-10 лет после оперативного вмешательства лучше выживали пациенты после гибридных операций ($p=0,026$). Основными причинами смерти пациентов явились кардиальные и церебральные события. Выживаемость пациентов на протяжении 10 лет после операции практически не отличалась при стентировании церебральных артерий перед аорто-коронарным шунтированием и при симультантной операции - каротидная эндартерэктомия+аорто-коронарное шунтирование ($p=0,532$).

რეზიუმე

მულტიფოკალური ათეროსკლეროზის მქონე ავადმყოფების გადარჩენა კაროტიდული და კორონარული აუზების ქირურგიული რევასკულარიზაციის შემდეგ

²ს.ტრიგორუკი, ^{1,2}ა. სირკო, ^{1,2}ს. დუდუკინა, ³ო.მაцуგა

¹დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია, უკრაინა; ²დნეპროპეტროვსკის ი.მეჩნიკოვის სახელობის საოლქო კლინიკური საავადმყოფო; ³დნეპრის ო. გონჩარის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გრძელვადიანი გადარჩენის შეფასება ავადმყოფებში ცერებრული და კორონარული არტერიების შერწყმული ათეროსკლეროზული დაზიანებით, რომელთაც ჩაუტარდათ ორივე აუზის ქირურგიული რევასკულარიზაცია.

გადარჩენის ფუნქციის კვლევა განხორციელდა პაციენტების ექვს ჯგუფში ცერებრული და კორონარული არტერიების შერწყმული ათეროსკლეროზული დაზიანებით, რომელთაც ორივე აუზის ქირურგიული რევასკულარიზაცია ჩაუტარდა სხვადასხვა მეთოდით, სხვადასხვა თანმიმდევრობით და სხვადასხვა ვადაზე. თითოეულ ჯგუფში გადარჩენის ფუნქციის ანალიზი კაპლან-მეიერის შეფასების გამოყენებით ჩატარდა პოსტოპერაციული პერიოდის 30-ე დღიდან. გადარჩენის ფუნქციის შედარება პაციენტების ჯგუფებში კაროტიდული და კორონარული აუზების რევასკულარიზაციით ალტერნატიული მეთოდების გამოყენებით ჩატარდა logrank test-ის კრიტერიუმით.

კაროტიდული და კორონარული აუზების რევასკულარიზაციის ჩატარებიდან პირველი 5 წლის განმავლობაში გადარჩენის ფუნქცია პაციენტებში, რომლებსაც ორივე აუზის რევასკულარიზაცია ჩაუტარდა ენდოვასკულური ოპერაციით (ცერებრული და კორონარული არტერიების სტენტირება) და პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდა ჰიბრიდული ოპერაცია (კორონარული არტერიების სტენტირება+კაროტიდული ენდარტერექტომია) პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა. ოპერაციული ჩარევიდან 5-10 წლის შემდეგ გადარჩენის მაჩვენებელი უკეთესი იყო ჰიბრიდული ოპერაციების შემდეგ ($p=0,026$). პაციენტების სიკვდილის ძირითად მიზეზებს წარმოადგენდა კარდიალური და ცერებრული მოვლენები, სხვა მიზეზების გამო გარდაიცვალა პაციენტთა უმნიშვნელო ნაწილი. აორტოკორონარული შუნტირების წინ ცერებრული არტერიების სტენტირებაჩატარებული პაციენტების და სიმულტანურ ოპერაციაჩატარებული (კაროტიდული ენდარტერექტომია+აორტოკორონარული შუნტირება) პაციენტების გადარჩენა ოპერაციის შემდეგ 10 წლის განმავლობაში პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა ($p=0,532$).

NEPHRON-SPARING SURGERY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA EXTENDING TO THE MAIN RENAL VEIN: INTRARENAL AND EXTRARENAL THROMBECTOMY

^{1,2}Shchukin D., ¹Lisova G., ^{1,2}Khareba G., ²Polyakov M., ³Antonyan I., ⁴Kopytsya M., ^{1,2}Harahaty A., ³Shus A.

¹Kharkiv National Medical University; ²Municipal Noncommercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "V. I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology"; ³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ⁴L.T. Malaya National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Renal cell carcinoma (RCC) is the ninth most common tumor in men and the fourteenth in women. It is the most lethal urological malignancy [3,11]. One of the features of this type of cancer is considered to be an obvious tendency to penetrate into the lumen of large venous vessels. In most cases venous tumor extension is considered as an indication for radical nephrectomy. However, in rare situations, in patients with a single kidney it is possible to perform thrombectomy in combination with renal resection.

Dynamic progress in the field of nephron-sparing surgery of kidney tumors in recent years has led to a significant expansion of indications for this type of treatment. This trend primarily affected large tumors and tumors with signs of local extension, including venous invasion. In the world literature, there is only a small number of observations of the use of nephron-sparing technique in patients with venous extension of kidney tumors [1,4-8,10,12-16]. Many of these reports are casuistic and do not reflect any established surgical strategy. Resection of the kidney in the presence of a tumor thrombus in the lumen of the venous system is one of the most complex surgical interventions, since it often requires reconstruction of intrarenal anatomical structures and the main renal vein, is accompanied by long ischemia time and forces the use of various methods of hypothermia.

The feasibility and safety of these operations, as well as their oncological results require further study. Preservation of the kidney in patients with RCC venous extension has technical fea-

tures that need improvement. We present a retrospective study of the results of nephron-sparing surgical interventions in patients with RCC extension into the main renal vein, who were treated in one specialized center.

Material and methods. From 2007 to 2019, seven renal resections with the removal of a tumor thrombus from the main renal vein were performed. The main characteristics of patients and tumors are presented in Table 1. The average age of 4 males and 3 females was 61.0±6.4 years. Their general condition in 5 cases was rated as good (ECOG performance status score = 0), and in 2 cases as relatively satisfactory (ECOG performance status score = 1). Absolute imperative indications were registered in 6 (85.7%) patients (4 with a single kidney, 2 with bilateral tumors). Relative imperative indications occurred in 1 patient (diabetes mellitus, hypertension and renal failure).

Glomerular filtration rate (GFR) in these patients ranged from 30.2 to 70.4 ml/min (average of 52.8±13.0 ml/min), serum creatinine level from 110.8 to 162.0 μmol/L (average of 135.2±16.6 μmol/L), and Body Mass Index (BMI) from 18.6 to 31.4 kg/m² (average of 25.5±4.3 kg/m²).

Left-sided tumors were identified in 3 cases, while right-sided tumors were found in 4 cases. The size of the renal tumor averaged 6.5±2.3 cm (4.0 to 11.0 cm). Prior to surgery, venous tumor extension was suspected by MDCT in 6 (85.7%) patients, and revealed during surgery in 1 (14.3%) case (Fig. 1).

Table 1. Characteristics of patients, tumors and neoplastic thrombi

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Gender	M	F	M	F	M	M	F
Age, years	65	52	62	72	56	61	59
ECOG performance status	1	0	0	0	1	0	0
Serum creatinine, mol/L	162.0	110.8	140.6	148.2	128.4	126.4	130.0
Glomerular Filtration Rate, ml/min	30.2	70.4	52.4	42.4	58.8	56.6	59.0
Body Mass Index, kg/m ²	18.6	26.8	28.4	31.4	21.8	24.6	26.8
Lesion side	right	right	right	left	left	right	left
Single kidney	+	-	+	+	-	+	-
Bilateral tumors	-	+	-	-	+	-	-
Tumor size, cm	4.8	6.0	4.0	11.0	6.2	7.6	5.8
Fat tissue invasion	-	-	-	+	+	-	-
Collecting system invasion	-	-	+	-	-	+	-
Intraparenchymal localization	+	+	+	+	+	+	-
Tumor multifocality	-	-	+	-	-	-	-
Thrombus distal end localization	Renal vein main trunk	Renal vein initial segment	Renal vein main trunk	Renal vein initial segment	Renal vein main trunk	Up to the IVC	Renal vein initial segment
Thrombus length, mm	28	26	28	13	25	32	16
Thrombus width, mm	7	14	8	6	6	18	6

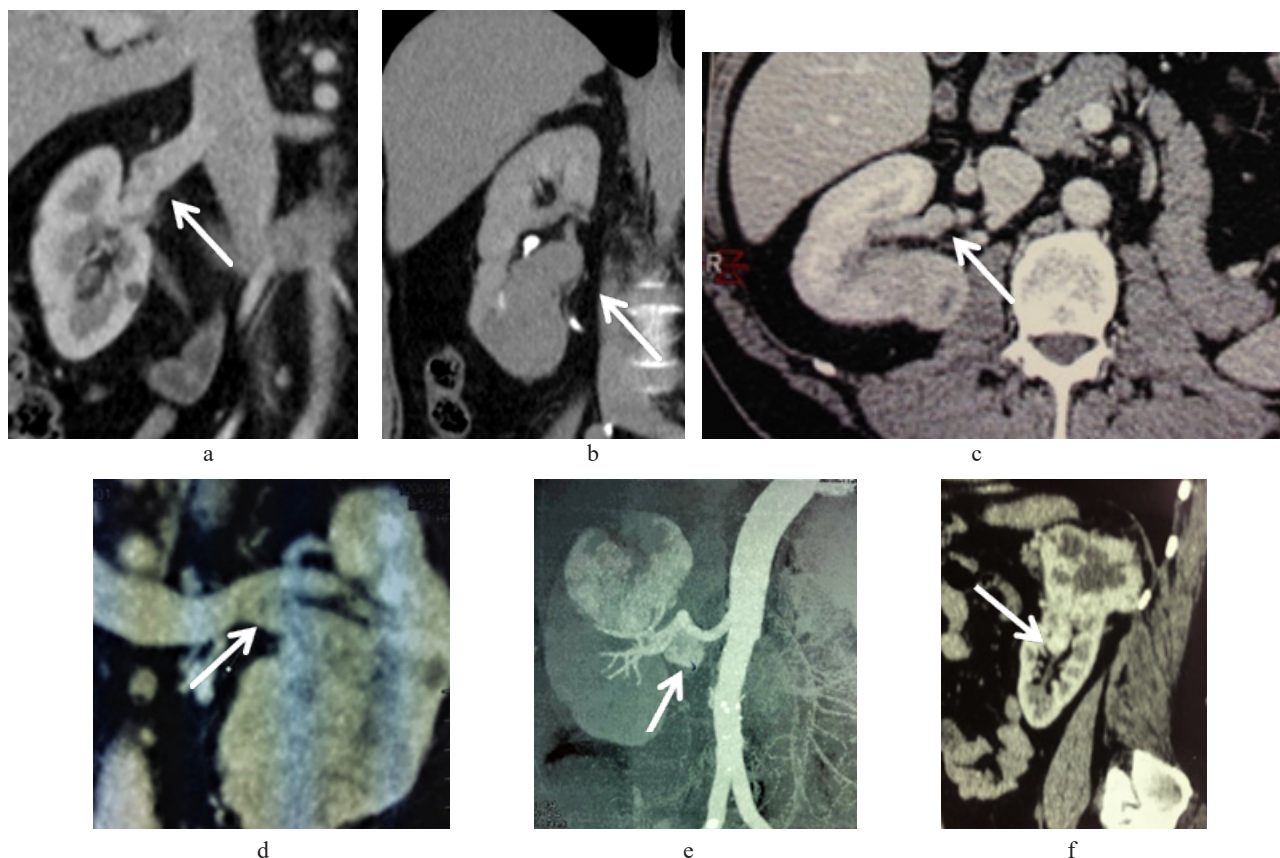


Fig. 1. MDCT in patients included into the study: a - case 1, b - case 2, c - case 3, d - case 5, e - case 6, f - case 7

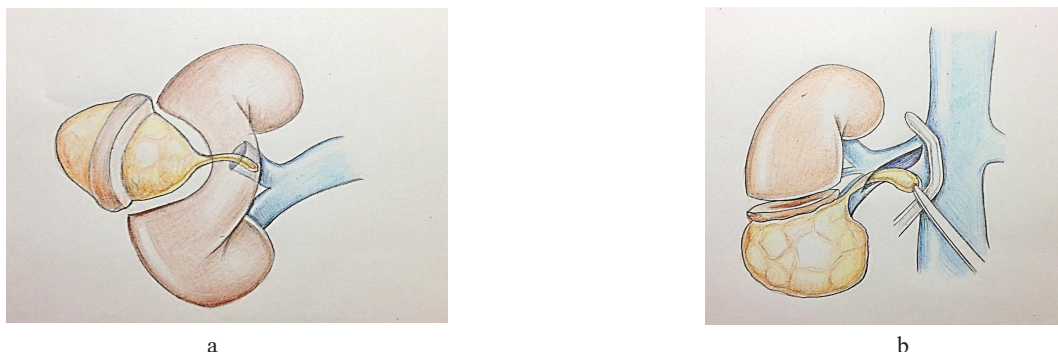


Fig. 2. Schematic representation of the organ-preserving technique with a - intrarenal and b - extrarenal thrombectomy

The intravenous portion of the tumor penetrated the initial part of the renal vein in 3 (9.4%) cases, the main trunk of the renal vein in 3 (6.3%) cases and the inferior vena cava (IVC) lumen at the level of the right renal vein mouth in 1 (3.1%) case. Tumor invasion of the pararenal adipose tissue or into the renal collecting system occurred only in 2 (28.6%) of 7 cases. Multifocality of the tumor was recorded in 1 patient. Most of the tumors had intraparenchymal localization.

The average length of the tumor thrombus was 24.0 ± 6.9 mm and the width was 9.3 ± 4.8 mm. According to the technical features of thrombus removal, all surgical procedures were divided into the renal resection with intrarenal (3/42.9%) or extrarenal thrombectomy (4/57.1%). Intrarenal thrombectomy was characterized by removal of a thrombus out of the vein lumen from the side of the renal resection area, while extrarenal thrombectomy included additional opening of the main renal vein lumen or IVC

(Fig. 2). In one patient, hypothermic kidney perfusion in situ was used. In two cases, surgeries were performed extracorporeally followed by the kidney autotransplantation.

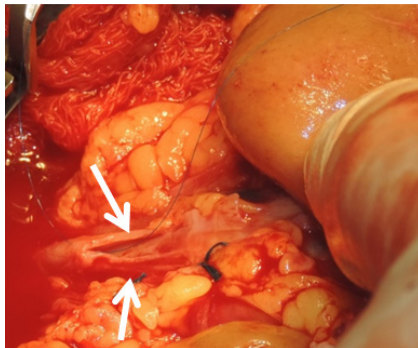
The histological structure of tumors in all cases was represented by clear cell renal cell carcinoma. Distant metastases at the preoperative stage were not detected in any patient.

The average follow-up period was 28.7 months. The follow-up protocol included ultrasound, serum creatinine and GFR every 3 months. MDCT of the lungs and abdominal area was performed every 6 months. Statistical analysis was carried out based on standard methods of descriptive statistics using "Statistica 8.0" software.

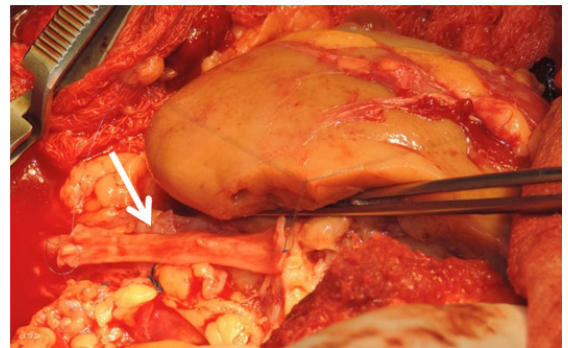
Results and discussion. The main characteristics of surgical interventions and complications are presented in Table 2. The total duration of surgery varied from 130 to 320 min (average of 195.7 min).

Table 2. Characteristics of surgical interventions and complications

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Surgery time, min	220	150	280	130	140	320	130
Warm ischemia	+	+	+	+	+	+	+
External hypothermia in situ	+	-	-	+	-	-	-
In situ hypothermic perfusion	+	-	-	-	-	-	-
Ex situ hypothermic perfusion	-	-	+	-	-	+	-
Segmental warm ischemia	-	+	-	-	-	-	-
Warm ischemia time, min.	1	15	1	18	16	1	12
Cold ischemia time, min	76	-	78	-	-	58	-
Blood loss, ml	600	400	700	800	700	700	450
Complications	+	-	+	-	+	+	-
Postoperative hemorrhage	+	-	-	-	-	-	-
Re-operation	+	-	-	-	-	-	-
Oligoanuria	-	-	+	-	-	+	-
Stroke	-	-	-	-	+	-	-
Hemodialysis	-	-	+	-	-	-	-
Postoperative mortality	+	-	-	-	-	-	-
Discharge creatinine clearance, $\mu\text{mol/L}$	-	117.8	230.8	160.4	142.6	178.8	140.2
Δ Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	-	+7,0	+90.2	+12.2	+14.2	+52.4	+10.2
Discharge GFR, ml/min	-	65.1	36.2	40.0	48.2	38.4	56.0
Δ GFR, ml/min	-	-5.3	-16.2	-2.4	-10.6	-18.2	-3.0
Follow-up, month	-	60	38	26	28	12	8

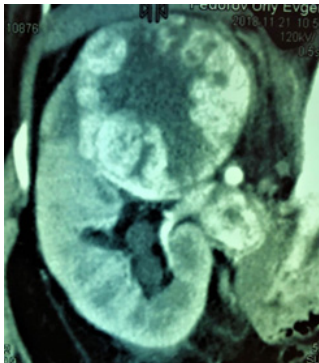


a

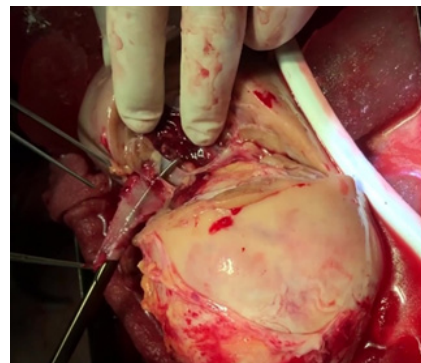


b

Fig. 3. Intraoperative images. a - extensive defect of the right renal vein after thrombectomy. b - a flap from the vena saphena magna prepared for suturing the renal vein defect



a



b

Fig. 4. a - frontal MDCT reconstruction shows two intersecting renal veins; the superior vein contains a tumor thrombus spreading up to the IVC; b - intraoperative picture represents a massive defect of the remaining renal vein

Warm ischemia was used in all patients, though in the group of both in situ and ex situ hypothermic perfusion its duration did not exceed 1.0 minute (3 cases). In one observation, the operation was successfully performed with segmental warm ischemia. In another patient, external cooling of the kidney with chipped ice was used to protect the kidney from the effects of ischemia. Thus, complete warm ischemia occurred only in 2 patients (average of 14.0 min). The time of cold ischemia with the use of transplantation technologies (extracorporeal resection of the kidney, in situ hypothermic perfusion of the kidney) on average reached 70.7 min.

Invasion of the intraluminal tumor into the venous wall at the level of the polar renal vein occurred in 6 out of 7 cases, at the level of the main renal vein this problem was noted in 3 out of 7 patients. In another observation, tender synechiae between the thrombus surface and venous endothelium, of both the polar and main renal vein, were recorded. In one patient with a thrombus in the right renal vein main trunk, an extensive invasion of the entire anterior wall of this vessel was revealed during in situ hypothermic perfusion. To resolve this problem, resection of the renal vein anterior wall was performed after partial nephrectomy with the following vein reconstruction using a flap from the vena saphena magna (Fig. 3). In the same patient, the integrity of the collecting system was repaired using the anastomosis between the upper calyx and pelvis.

In one of two patients with a single kidney who underwent extracorporeal resection of the kidney with thrombectomy, two equal renal veins were found intersecting in the area of the renal sinus and draining separately into the IVC (Fig. 4a). The patient underwent resection of the upper half of the kidney along with the upper renal vein containing thrombus. Afterwards, a long defect of the remaining renal vein and minor damage to the intrarenal portion of the renal artery at 4 sites were revealed (Fig. 4b). The traumatic defects were separately sutured and covered with a TachoComb patch.

In the other patient after nephrectomy, thrombus invasion of a short stretch of the initial section of a single renal vein was discovered. After thrombectomy, the renal vein defect was repaired by a flap from the vena saphena magna (Fig. 5).

The volume of intraoperative blood loss did not exceed 621.4 ± 146.8 ml on average. Postoperative complications Grade ≥ 3 by Clavien-Dindo classification were observed in 4 (57.1%) out of 7 patients. Perioperative mortality was recorded in one case and was associated with bleeding from the resection zone the next day after the intervention in the patient with a single kidney.

The patient underwent revision of the kidney and re-suturing of the bleeding vessels. In the postoperative period, acute heart failure developed. In 2 patients after extracorporeal resection of the kidney with a long time of cold ischemia (78 and 58 minutes) oligoanuria continued for 3 and 7 days. One of these patients underwent hemodialysis before diuresis was restored. In another patient with a history of ischemic stroke, the postoperative period was complicated by acute cerebrovascular accident, accompanied by loss of speech and memory. The dynamics of the serum creatinine level before and after surgery averaged $+31.0 \pm 33.5$ $\mu\text{mol/L}$, GFR declined -9.3 ± 6.8 ml/min on average. The most significant increase in serum creatinine (by 90.2 and 54.2 $\mu\text{mol/L}$) and decrease in GFR (by 16.2 and 18.2 ml/min) was registered in 2 patients after extracorporeal resection and autotransplantation of the kidney.

The follow-up period averaged 28.7 ± 18.9 months. During the follow-up, all the patients remained alive. Tumor progression (metastases to the lungs, local recurrence in the remnant kidney) was registered only in one case 16 months after surgery.

The results of our study demonstrated that nephron-sparing surgery of renal tumors spreading to the main renal vein is one of the most complicated and risky sections of oncological urology. This is due to several factors: imperative indications for this type of treatment; severe condition due to renal failure or some comorbidities; «complex» tumor parameters. Six out of our seven patients had absolute imperative indications, and one had relative imperative indications. At the same time, 6 patients displayed signs of renal failure. The average serum creatinine level reached 135.2 ± 16.6 $\mu\text{mol/L}$, and the average GFR did not exceed 52.8 ± 13.0 ml/min. In two patients ECOG score was 1.

Evaluation of tumor parameters showed that in all cases they were «complex» for nephron-sparing surgery: the average size of 6.5 cm, mainly intraparenchymal localization, the presence of neoplastic invasion of the paranephric adipose tissue and the renal collecting system. However, from our point of view, the greatest problems were associated with tumor expansion into the kidney venous system. In 3 out of 7 cases, we rated tumors as extremely difficult for nephron-sparing surgery, since the transplantation technologies to remove them had to be used.

The feasibility of preserving the kidney in renal cell carcinoma spreading to the main renal vein depends on several factors: localization of the distal end of the thrombus, its geometric dimensions; the presence of tumor invasion of the venous wall; the possibility of complex reconstruction of the renal cavity system, as well as of the renal vessels at both intrarenal and

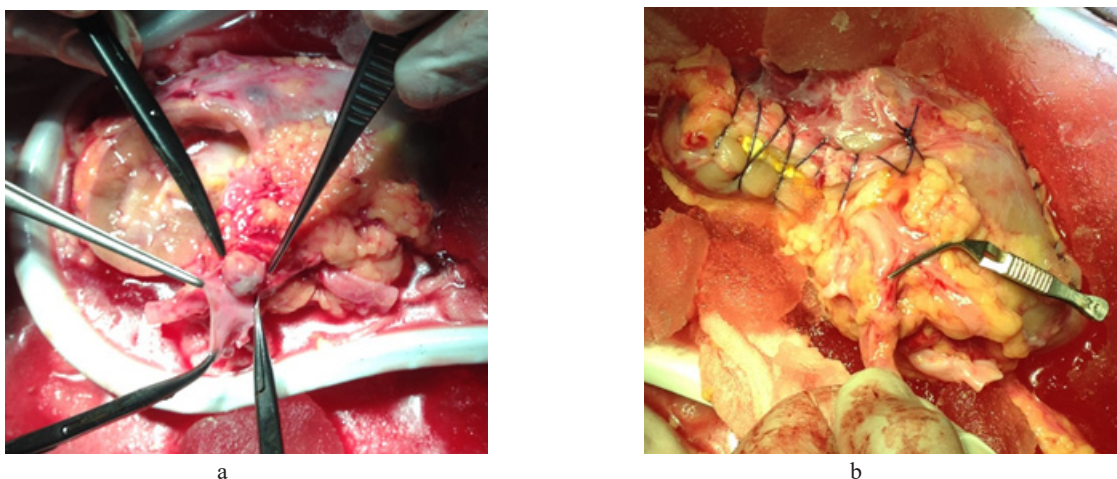


Fig. 5. Intraoperative images. a - tumor thrombus invading a single renal vein; b - renal vein after reconstruction

extrarenal level. All these features affect the type of surgical technique that is used in each specific case. We divided all operations into kidney resection with intra- and extrarenal thrombectomy. Of course, intrarenal thrombectomy is a simpler and easily-performed surgical treatment, since it practically does not differ from the technique of standard nephron-sparing surgery. There are two main variants of this technique. In the presence of a thin thrombus, which is not attached to the wall of the venous vessel, the operation includes opening the segmental or polar vein in the area of kidney resection, and evacuation of the tumor masses from its lumen. In a case of a close fixation of the thrombus to the venous endothelium at the level of the segmental or polar vein, the resection zone should be deeper and cover the entire affected vessel. The evacuation of the thrombus is carried out together with the venous wall after intersecting the vein distal to the thrombus. In our work, the first variant of intrarenal thrombectomy was performed only in one patient. In another two patients who had thrombi spreading to the initial part of the main renal vein, the intraluminal tumor was removed together with the vessel and the marginal defect of the renal vein was sutured at the side of parenchymal resection.

The technique of the first variant of the intrarenal thrombectomy is very similar to removing a thrombus from the lumen of the IVC. However, the effectiveness of this surgical technique depends entirely on the fixation of the thrombus to the vascular wall. In our work, neoplastic invasion of the polar veins was found in a vast number of patients. Invasion of the main renal vein wall was observed in 3 out of 7 patients. It should be noted that these very patients had the longest (28 mm, 28 mm and 32 mm) and the widest (7 mm, 8 mm and 18 mm) tumor thrombi. Previously, we presented the results of a study that included the experience of nephron-sparing surgery for kidney cancer with venous extension, performed in 32 patients in two specialized centers [13]. Tumor thrombi limited to segmental renal veins dominated in the study (65.6%). In contrast to the mentioned study, in which the length of the intraluminal part of the tumor averaged 13.2 ± 2.6 mm and the width 4.9 ± 1.2 mm, in our current work these findings were much higher (length - 24.0 ± 6.9 mm, and width - 9.3 ± 4.8 mm). Retrospective evaluation of the scientific data showed that the venous wall invasion was less frequent in the group of tumors with segmental vein thrombi with the length of less than 8 mm and width of less than 4 mm (data not published). From our point of view, the more the length and other geometric dimensions of the intraluminal tumor the higher is the frequency of penetration into the endothelium and intima of the vein. The closer the vessel is located towards the tumor, the higher the probability of tumor masses growing into its wall.

Tumor thrombi spreading into the main trunk of the renal vein, are the most difficult problem. In all three cases, extrarenal thrombectomies, extensive resections of the kidney with removal of the anterior lip of the renal sinus and a large portion of the renal parenchyma were performed. This was accompanied by significant damage to the intrarenal structures, including arteries, veins, and collecting system. In one patient, four defects of the renal artery intrarenal part, a large defect of the renal vein intrarenal part, and multiple defects of the collecting system were repaired using microsurgical techniques. In another case, an anastomosis was performed between the upper renal calyx and renal pelvis. In two patients, tumor thrombus invasion of the wall of a single renal vein led to extensive resection of this vessel and required the reconstruction using the vena saphena magna tissue. The high complexity of these interventions and a long time of kidney ischemia needed for all surgical stages,

played a leading role in favor of the choice of the transplantation technologies in these patients.

The total number of complications in our study was very high (57.1%). We attribute this to the extreme nature of surgical interventions, large volume of surgical trauma and long ischemia time. One of the patients had a history of ischemic stroke, another patient had heart failure. One case of postoperative mortality was associated with bleeding from the area of renal resection and with acute heart failure.

Analyzing the oncological and functional results of treatment in our patients, it should be noted that local tumor recurrence in the remnant kidney was not detected in any of the cases with an average follow-up period of more than 28 months. Only one patient developed distant metastases. Most of our patients had already had moderate renal failure before surgery. Postoperatively, there was increased serum creatinine (on average by 31.0 ± 33.5 $\mu\text{mol/L}$) and decreased GFR (on average by 9.3 ± 6.8 ml/min). These changes were most clearly demonstrated in 2 patients in the group of extracorporeal resection and kidney autotransplantation. Our opinion is that this is due to the large volume of resection and massive damage to the intrarenal vessels. The long cold ischemia time should also be taken into consideration. However, the overall functional results in the whole group can be assessed as satisfactory, since none of the patients currently requires hemodialysis.

There are scarce reports in the literature on nephron-sparing surgeries for tumor thrombi of the main renal vein. In 2007, Kemmer H. et al. presented a unique observation of extracorporeal nephron-sparing surgery in a patient with a solitary left kidney tumor and neoplastic thrombus of the left renal vein up to the level of its junction with the IVC [5]. To remove the thrombus, the renal vein was completely dissected. The authors revealed neither fixation of the intraluminal tumor nor infiltration of the venous wall. The cold ischemia time was 4 hours. 17 months after surgery, the patient showed no signs of cancer progression. The serum creatinine level was 1.6 mg/dl. In 2018, Janssen M.W.W. et al. described this patient's further history [2]. 48 months after the operation, the patient underwent resection of the autotransplanted kidney due to local recurrence of the tumor. Radical nephrectomy was performed 105 months after autotransplantation due to repeated cancer recurrence. After 42 months, the patient is alive being on continuous hemodialysis and receiving pazopanib due to unresectable local recurrence of the tumor.

Kolla S. B. et al. presented the results of nephron-sparing surgery in 7 patients with stage T3b cancer [7]. Tumor thrombi of the main renal vein were detected in two cases. The operations were performed using warm or cold ischemia *in situ* techniques. Although there were no signs of invasion of the venous wall and margins were negative, one patient later developed a local recurrence of the tumor spreading to the IVC.

The presence of an additional renal vein is the greatest «luck» when performing nephron-sparing operations in patients with venous tumor extension. This anatomical feature greatly simplifies the solution of the entire surgical task. It is believed that additional veins occur on the right side in about 21% of cases, while on the left side only in 3% of cases [9]. Among our patients, two equal renal veins were detected only in one patient. However, both veins intersected at an angle of 90° and were so tightly connected that even with extracorporeal nephrectomy, we were forced to perform resection of the remaining renal vein. The presence of an additional right renal vein allowed Pruthe R.S. et al. to perform a unique operation, which included resection of

the upper pole of the right kidney and removal of the IVC tumor thrombus reaching the level of the main hepatic vein mouths [10]. Tollefson M. K. et al. described a similar clinical situation with a tumor thrombus in the IVC subhepatic part [15].

The greatest experience of nephron-sparing surgeries for a solitary kidney stage T3b tumors was presented by Sengupta S. et al. [12]. This work demonstrates the complexity and risk of such surgery. Among 13 patients (11 with renal vein thrombi and 2 with IVC thrombi), nephron-sparing surgery was planned in 12 cases, but was successfully completed in only 7 (58.3%). In 7 out of 12 cases, it was planned to perform the operation using renal cooling in situ. However, it was possible to perform the procedure only in 4 (57.1%) cases due to intraoperative bleeding, inability to remove the tumor and fatal pulmonary embolism. Extracorporeal resection with kidney autotransplantation was successful in 3 (60%) out of 5 patients. In 2 cases, nephrectomy was performed due to the small size of the remnant kidney and invasion of the venous wall. The rate of severe complications in this study was as high as in our work: 9 complications in 7 patients (69.2%). The spectrum of complications included intraoperative death due to pulmonary embolism, urinary fistula, respiratory failure, pulmonary embolism with caval filter installation, autograft arterial thrombosis, hemoperitoneum, and acute tubular necrosis. Postoperatively all patients demonstrated a significant increase in serum creatinine levels. However, neither of all 7 patients required continuous hemodialysis. The analysis of oncological aspects of this work showed that among patients of the group of nephron-sparing surgery one case of invasion of the paranephric fat tissue, one positive resection margin, and one case of involvement of regional lymph nodes and distant metastases were observed. At a median follow-up of 24 months, 4 patients died of cancer. One of the 5 survivors developed local recurrence of the tumor. It should be emphasized that only patients from the group of nephron-sparing surgery died of cancer. The authors suggest that nephrectomy with continuous dialysis is a more radical treatment, though it is unclear whether it can increase the life expectancy compared to nephron-sparing surgery.

All of the above-presented studies used neither targeted therapy nor neoadjuvant or adjuvant immunotherapy. It remains to be seen how effective this therapeutic option is.



Fig. 6. Gross specimen of the kidney removed from a patient with the main renal vein tumor thrombus. A tumor of the kidney lower pole measuring 5.0 cm is visualized, which spreads retrogradely into the intrarenal veins of the middle and upper segments of the kidney

From our point of view, one of the main problems of nephron-sparing surgery for RCC with venous extension is not only the vein wall invasion, but also the features of the intraluminal dis-

tribution. The tumor can affect several veins at the same time, spread through the system of intrarenal venous anastomoses, and also retrogradely penetrate into zones of the renal parenchyma quite distal from the main tumor node (Fig. 6). This pattern is very often observed at gross examination of kidney specimens after nephrectomy in patients with neoplastic thrombi of the main renal vein and IVC. When planning nephron-sparing surgery, one needs to consider this point. Therefore, we support the use of extracorporeal surgery in patients with tumor spreading to the main trunk of the renal vein or the IVC, which allows us to carry out the operation most radically, as well as to perform adequate reconstruction of all injured intrarenal structures.

Conclusion. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma extending into the main renal vein is feasible, though it belongs to the most complex treatment options, since it often requires extensive resection of the anatomical structures of the renal sinus and the use of transplantation technologies. Intrarenal thrombectomy allows us to remove thrombi penetrating the initial part of the renal vein. Extrarenal thrombectomy is used for larger thrombi and is often accompanied by vascular reconstruction.

REFERENCES

1. Abaza R. and Angell J. Robotic partial nephrectomy for renal cell carcinomas with venous tumor thrombus. // *Urology*, 2013; 81(6):1362-8.
2. Janssen M.W.W., Linxweiler J., Philipps I., Bütow Z., Siemer S., Stöckle M., Ohlmann C.H. Kidney autotransplantation after nephrectomy and work bench surgery as an ultimate approach to nephron-sparing surgery. // *World J Surg Oncol*. 2018 Feb 20;16(1):35. doi: 10.1186/s12957-018-1338-1.
3. Jones J.M., Bhatt J., Avery J., Laupacis A., Cowan K., Basappa N.S., Basiuk J., Canil C., Al-Asaad S., Heng D.Y.C., Wood L., Stacey D., Kollmannsberger C., Jewett M.A.S. Setting research priorities for kidney cancer. // *Eur Urol*. 2017;72(6):861-864.
4. Angermeier K.W., Novick A.C., Strem S.B., Montie J.E. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma with venous involvement. // *J.Urol* 1990; 144: 1352 – 1355.
5. Kemmer H., Siemer S., Stockle M. Nephrectomy, work bench surgery, and autotransplantation: a case of a solitary left kidney with an extensive centrally located renal cell carcinoma and a tumour thrombus entering the vena cava. // *Eur.Urol*. 2007;52:1518-1520.
6. Kim E.H., Jain S., Benway B.M., and Figenshaw R.S. Partial nephrectomy in two patients with known T3a tumours involving the renal vein. // *BJUInt*. 2011;109:1345-1348.
7. Kolla S.B., Ercole C., Spiess Ph. E., Pow-Sang J.M. and Sexton W.J. Nephron-sparing surgery for pathological stage T3b renal cell carcinoma confined to the renal vein. // *BJUInt*. 2010;106:1494-1498.
8. Margulis V., Tamboli Ph., Jacobson K.M., Swanson D.A. and Wood Ch.G. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. // *BJUInt*. 2007; 100, 1235-1239.
9. Merklin R.J., Michels N.A. The variant renal and suprarenal blood supply with data on the inferior phrenic, ureteral and gonadal arteries. // *J.Intl.Col.Surg*. 1958;29:4175
10. Pruthi R.S., Angell S.K., Brooks J.D., Gill H. Partial nephrectomy and caval thrombectomy for renal cell carcinoma in a solitary kidney with an accessory renal vein. // *BJU Int* 1999; 83: 142-143.
11. Rossi S.H., Klatter T., Usher-Smith J., Stewart G.D. Epide-

miology and screening for renal cancer. // World J Urol. 2018 Sep;36(9):1341-1353. doi: 10.1007/s00345-018-2286-7. Epub 2018 Apr 2.

12. Sengupta Sh., Zinke H., Leibovich B.C. and Blute M.L. Surgical treatment of stage pT3b renal cell carcinoma in solitary kidneys: a case series. // BJU Int 2005; 96: 54-57.

13. Stakhovsky E.A., Shchukin D.V., Lesovoy V.N., Vitruk I., Voylenko O.A., Stakhovskiy O.E., Garagatiy I.A., Polyakov M.M., Antonyan I.M., Khareba G.G. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma with venous extension. // Eur Urol Suppl 2016;15(3);e861.

14. Suslov L.N., Sukonko O.G., Poliakov S.L., Minitch A.A., Mokhort A.A. Clinical case: resection of a single kidney with a tumor thrombus in the renal vein in situ. Materials of the VIII Congress of the Russian Society of Oncurologists 2-4 October 2013. Moscow, P. 172

15. Tollefson M.K., Kawashima A., Blute M.L. In situ partial nephrectomy and tumor thrombectomy for renal cell carcinoma with level 11 vena cava extension in a solitary kidney. // Urology.66(4),2005: 882.

16. Woldu S.L., Barlow L.J., Patel T., Hraby G.W., Benson M.C., and McKiernan J.M. Single institutional experience with nephron-sparing surgery for pathologic stage T3bNxM0 renal cell carcinoma confined to the renal vein. // Urology. 2010;76:639-643.

SUMMARY

NEPHRON-SPARING SURGERY IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA EXTENDING TO THE MAIN RENAL VEIN: INTRARENAL AND EXTRARENAL THROMBECTOMY

^{1,2}Shchukin D., ¹Lisova G., ^{1,2}Khareba G., ²Polyakov M., ³Antonyan I., ⁴Kopytsya M., ^{1,2}Harahaty A., ³Shus A.

¹Kharkiv National Medical University; ²Municipal Noncommercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "V. I. Shapoval Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology"; ³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ⁴L.T. Malaya National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

In most cases RCC with venous extension is an indication for radical nephrectomy. However, in patients with imperative indications for nephron-sparing surgery a kidney resection with thrombectomy in rare situations is possible. We present a surgical technique for nephron-sparing surgery in patients with tumor spreading into the main renal vein.

From 2007 to 2019 seven partial nephrectomies with removal of the tumor thrombus from the main renal vein were performed. Absolute imperative indications were recorded in 6 (85.7%) patients (4 with solitary kidney, 2 with bilateral tumors). Dimensions of renal tumor averaged 6.5±2.3 cm. Intravenous part of the tumor penetrated the initial portion of the renal vein in 3 cases, main trunk of the renal vein in 3 cases, and cavarenal portion of the IVC in 1 case. The average length of the tumor thrombus was 24.0±6.9 mm, and the width was 9.3±4.8 mm. Tumor thrombi were classified as intrarenal and extrarenal. In accordance with this principle surgical procedures were divided into partial nephrectomy with intrarenal (3/42.9%) and extrarenal thrombectomy (4/57.1%). Intrarenal thrombectomy was characterized by thrombus removal out of the vein lumen from

the side of the kidney resection area, while extrarenal thrombectomy included additional opening the lumen of the main renal vein or inferior vena cava (IVC). In one patient hypothermic perfusion of the kidney in situ was used. In two cases the extracorporeal partial nephrectomy with kidney autotransplantation was performed. Warm ischemia time averaged 14.0 minutes. The time of ischemia during hypothermic perfusion in situ reached 76 minutes, the time of cold ischemia during extracorporeal surgery averaged 68.0 minutes. The volume of blood loss did not exceed an average of 621.4±146.8 ml.

Early postoperative complications occurred in 4 (57.1%) cases (bleeding -1, ischemic stroke -1, deterioration of renal failure -2). Postoperative mortality was registered in 1 patient due to bleeding and heart failure. The follow-up period averaged 28.7±18.9 months. Distant metastases occurred in 1 (14.3%) patient after 16 months. Local tumor recurrence in the remnant kidney after nephron-sparing surgery was not detected in any case. Nephron-sparing surgery may be used to treat patients with kidney tumors and neoplastic venous thrombosis. However, this complex surgical approach requires further technical improvement.

Keywords: renal cell carcinoma with venous extension, nephron-sparing surgery, tumor thrombus.

РЕЗЮМЕ

ОРГАНСОХРАНЯЮЩАЯ ХИРУРГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА В ОСНОВНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ВЕНУ: ИНТРАРЕНАЛЬНАЯ И ЭКСТРАРЕНАЛЬНАЯ ТРОМБЭКТОМИЯ

^{1,2}Щукин Д.В., ¹Лесовая А.В., ^{1,2}Хареба Г.Г., ²Поляков Н.Н., ³Антонян И.М., ⁴Копица Н.П., ^{1,2}Гарагатый А.И., ³Шусь А.В.

¹Харьковский национальный медицинский университет; ²КНП ХОС «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала», Харьков; ³Харьковская медицинская академия последипломного образования; ⁴ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины»

Внутривенное распространение почечно-клеточного рака в большинстве случаев является показанием к радикальной нефрэктомии. Однако у пациентов с императивными показаниями к органосохраняющим операциям в редких случаях возможна резекция почки с тромбэктомией. Представлены результаты использования хирургического метода органосохраняющих операций у пациентов с распространением почечно-клеточного рака в основную почечную вену.

С 2007 по 2019 гг. выполнено семь резекций почек с удалением опухолевого тромба из основной почечной вены. Абсолютные императивные показания зарегистрированы у 6 (85,7%) пациентов (4 - с единственной почкой, 2 - с двусторонними опухолями). Размеры почечной опухоли составили, в среднем, 6,5±2,3 см. Внутривенная часть опухоли проникала в начальную часть почечной вены в 3 (9,4%) случаях, в основной ствол почечной вены в 2 (6,3%) и в полость нижней полой вены на уровне устья правой почечной вены - в 1 (3,1%) случае. Средняя длина тромба опухоли составила 24,0±6,9 мм, а ширина - 9,3±4,8 мм. Опухолевые тромбы классифицированы как внутривенные и экс-

траренальные. В соответствии с этой классификацией, хирургические процедуры разделены на резекцию почки с внутривенной (3/42,9%) или экстравенной тромбэктомией (4/57,1%). Интравенная тромбэктомия характеризовалась удалением тромба из просвета вены со стороны зоны резекции почки, в то время как экстравенная тромбэктомия включала дополнительное вскрытие просвета главной почечной вены или нижней полой вены. У одного пациента использована гипотермическая перфузия почки in situ. В двух случаях операции выполнялись экстракорпорально с последующей аутотрансплантацией почки. Время сердечной ишемии составило, в среднем, 14,0 минут. Время ишемии при гипотермической перфузии in situ достигло 76 минут, время холодной ишемии при экстракорпоральной

операции составило, в среднем, 68,0 минут. Объем кровопотери не превышал 621,4±146,8 мл. Ранние послеоперационные осложнения возникли в 4 (57,1%) случаях (кровотечение - 1, ишемический инсульт - 1, ухудшение почечной недостаточности - 2). Послеоперационная летальность зарегистрирована у 1 больного вследствие кровотечения и сердечной недостаточности. Период наблюдения составил, в среднем, 28,7±18,9 мес. Отдаленные метастазы возникли у 1 (14,3%) пациента спустя 16 месяцев. Местного рецидива опухоли в остаточной почке после нефросохраняющей операции ни в одном случае не обнаружено.

Органосохраняющая хирургия может быть использована для лечения пациентов с опухолями почек и неопластическим венозным тромбозом.

რეზიუმე

ორგანოშემანარჩუნებელი ქირურგია თირკმლის საერთო ვენაზე გავრცელებული თირკმელ-უჯრედული კიბოთი პაციენტების მკურნალობაში: ინტრა- და ექსტრარენული თრომბექტომია

¹დ.შნუკინი, ¹ა.ლესოვაია, ²გ.ხარება, ²ნ.პოლიაკოვი, ³ი.ანტონიანი, ⁴ნ.კოპიცა, ^{1,2}ა.გარაბატი, ³ა.შუსი

¹ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ვ. შაპოვალის სახ. უროლოგიისა და ნეფროლოგიის საოლქო სამედიცინო კლინიკური ცენტრი; ³ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ⁴დ. მალაის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

თირკმელ-უჯრედული კიბოს ინტრარენული გავრცელება უმეტეს შემთხვევაში წარმოადგენს ჩვენებას რადიკალური ნეფრექტომიისათვის. ნაშრომში წარმოდგენილია ორგანოშემანარჩუნებელი ოპერაციების ქირურგიული მეთოდის გამოყენების შედეგები პაციენტებში თირკმლის საერთო ვენაზე გავრცელებული თირკმელ-უჯრედული კიბოთი.

2007-2019 წწ. ჩატარდა თირკმლის 7 რეზექცია სიმსივნური თრომბის ამოკვეთით თირკმლის ძირითადი ვენიდან. აბსოლუტური იმპერატიული ჩვენებები დარეგისტრდა 6 (85,7%) პაციენტში - 4 პაციენტში მხოლოდ ერთი თირკმლით, 2 - ორმხრივი სიმსივნით. თირკმლის სიმსივნეების საშუალო ზომა შეადგენდა 6,5±2,3 სმ. სიმსივნის ინტრარენოზური ნაწილი შეჭრილი იყო თირკმლის ვენის დასაწყისში 3 (9,4%) შემთხვევაში, 2 (6,4%) შემთხვევაში - თირკმლის ვენის ძირითად ღეროში, ხოლო 1 (3,1%) შემთხვევაში - თირკმლის დრუ ვენის ქვედა ნაწილში, თირკმლის მარჯვენა ვენის შესართავთან. სიმსივნის თრომბის საშუალო სიგრძე შეადგენდა 24,0±6,9 მმ, სიგანე - 9,3±4,8 მმ. სიმსივნური თრომბები კლასიფიცირებულია როგორც ინტრა- და ექსტრარენული. ამ კლასიფიკაციის გათვალისწინებით ქირურგიული პროცედურები გაყოფილი იყო: ინტრარენული რეზექცია (3/42,9%) ან ექსტრარენული თრომბექტომია (4/57,1%). ინტრარენული თრომბექტომიის დროს ხდებოდა თრომბის

ამოკვეთა ვენიდან თირკმლის რეზექციის ზონის მხრიდან, ხოლო ექსტრარენული თრომბექტომიის შემთხვევაში - ძირითადი თირკმლის ვენის ან ქვედა დრუ ვენის სანათურის გაკვეთა. ერთ პაციენტს ჩატარდა თირკმლის ჰიპოთერმული პერფუზია in situ, 2 პაციენტს - ოპერაცია ექსტრაკორპორალურად თირკმლის შემდგომი აუტოტრანსპლანტაციით. გულის იშემიის დრომ შეადგინა 14 წთ., ჰიპოთერმული პერფუზიის in situ შემთხვევაში კი 76 წთ.; ექსტრაკორპორალური ოპერაციის დროს ცივი იშემიის დრომ, საშუალოდ, შეადგინა 68 წთ. სისხლკარგვის მოცულობა არ აღემატებოდა 621,4±146,8 მლ. ადრეული ოპერაციის შემდგომი გართულებები განვითარდა 4 (57,1%) შემთხვევაში (სისხლდენა - 1, იშემიური ინსულტი - 1, თირკმლის უკმარისობის გაუარესება - 2). ოპერაციის შემდგომი ლეტალობა აღინიშნა 1 შემთხვევაში სისხლდენისა და გულის უკმარისობის შედაგად. დაკვირვების პერიოდმა შეადგინა, საშუალოდ, 28,7±18,9 თვე. 1 (14,3%) პაციენტს 16 თვის შემდეგ განუვითარდა შორეული მეტასტაზები. ნეფროშემანარჩუნებელი ოპერაციის შემდეგ თირკმლის დარჩენილ ნაწილში სიმსივნის ადგილობრივი რეციდივი არ განვითარებულა. ორგანოშემანარჩუნებელი ქირურგია შესაძლოა გამოყენებული იყოს თირკმლის სიმსივნით და ნეოპლასტიკური ვენოზური თრომბოზით პაციენტების სამკურნალოდ.

PERICONCEPTIONAL REMODELING OF MYOMETRIUM AFTER SURGICAL INTERVENTIONS ON THE UTERUS: ULTRASONOGRAPHIC ASPECTS

Zhelezov D.

Odessa National Medical University, Odessa

Recently, the attention of researchers has been again drawn to the problem of pregnancy in the presence of the uterine scar [3,10,17,18]. The causes of surgical interventions on the uterus are both various benign conditions, and different malignant diseases of the uterus and cervix [7,15,17]. Even more often, the uterine scar is the result of operative delivery after the caesarean section (in the lower uterine segment, the corporeal scar on the uterus), after periconceptional conservative myomectomy, myomectomy during pregnancy (without opening the uterus, with the opening of the uterus cavity). Sometimes the uterine scar is a consequence of perforation of the uterus in intrauterine interventions - abortions, hysteroscopy, as well as other traumatic complications. There were also described the uterine scars after ectopic pregnancy (in the interstitial part of the fallopian tubes, at the site of connection of the uterine rudimentary horn with the main cavity of the uterus, in the cervix after the removal of the cervical pregnancy). The uterine scar may be formed after reconstructive-plastic operations (Strassmann's surgery, removal of the uterine rudimentary horn, etc.) [5].

A cesarean section (CS) is the most widely used operation in obstetric practice that is performed both on a regular basis and urgently. According to the world statistics, the frequency of CS in different countries varies considerably: from 15-20% in Benelux and Scandinavia, to 56.0% in public health institutions and about 80.0% in private clinics in Brazil. The high frequency of CS is also recorded in Latin American, Egyptian and Chinese countries [6,11]. Such high frequency of operative delivery is associated with the complicated course of pregnancy and childbirth, the presence of extragenital pathology, myometrium diseases, etc. [10,11].

It should be noted that the risk of complications after CS remains rather high. Therefore, the presence of scar on the uterus is not an absolute contraindication to the birth per via naturales. In recent years, domestic obstetricians are increasingly resorting to conservative births after CS, but unfortunately they often face a serious problem of scar insecurity [3,7,10,15,18], the causes of which may be postpartum endometritis, inappropriate use of electrosurgical energy with the formation of coagulation necrosis and the formation of coarse connective tissue scar.

Some obstetric complications and extragenital diseases (severe forms of gestosis, presentation and premature detachment of the normally located placenta, obesity, anemia, chronic infections) result in the development of secondary immunodeficiency, in which there is an incomplete repair of the transected uterine wall. The process of the scar reparation on the uterus depends on a number of factors: the medical technologies used in performing surgical intervention, the choice of suture material, the amount of blood loss and other aspects of the qualification of surgeons [18].

Another problem not infrequently faced by the obstetrician is the uterine scar after conservative myomectomy (CME). In the prevalence of uterine fibroids in the female population (up to 77% in some contingents), the frequency of both laparotomic and laparoscopic myomectomy increases [8,16].

The formation of a defective scar on the uterus is, though not a frequent, but dangerous consequence of surgical intervention on the uterus, which can cause complications in subsequent pregnancies. These complications may include: pregnancy in

the uterus; placental growth; diastasis or scar rupture. Unfortunately, there is still uncertainty about the factors that lead to the formation of a defective scar [10].

Diagnosis and monitoring of the ability of the uterine scar is made using various visualization methods [1]. The ultrasonographic method is now considered a "golden standard". Over the past 20 years, sonographic markers of partial or complete infertility of the uterine scar have been formulated [2,4,12,14]. However, there is still no clear understanding of how remodeling of the myometrium occurs in the pericycatricular region.

The data accumulated on the morphology of the inadequate uterine scar can distinguish the following criteria: 1) the foci of disorganization of the connective tissue in the form of mucoid swelling, fibrinoid swelling and fibrinoid necrosis; 2) necrosis of leiomyocytes immersed in the scar tissue and located at the border with the scar; 3) intramural hematomas and multiple petechiae hemorrhages; 4) inflammatory infiltration of the lymphocytic nature with significant content of polymorphic-nuclear leukocytes; 5) signs of neoangiogenesis [7,17].

It is believed that after surgery, repair processes in the myometrium normally go through the regeneration of smooth muscle cells (the so-called morphological restitution). In case of repair disturbance of the tissues by the mechanism of substitution, there may be observed reparative processes with disorganization both collagen fibrils and intercellular matrix, marked inflammatory reaction, compromised angiogenesis. [7]. Sometimes the scar tissue in the form of coarse septa extends into adjacent layers of the myometrium in incomplete reparation.

The aim of the study was to evaluate the processes of the myometrium remodeling in women with the uterine scar using non-invasive ultrasonic monitoring.

Material and methods. The study was conducted on the basis of Odessa regional perinatal center during 2016-2018. The total number of clinical cases included in the study was 113 women who delivered by surgery in accordance with the order of the Ministry of Health №977 of December 27, 2011 [13], as well as 289 women who were performed conservative myomectomy. The average age of the examined patients was 32.1±0.9 years.

The obstetric and general case history was analyzed, the term was determined from the moment of the CS performance, as well as the peculiarities of the reproductive function implementation.

All patients underwent transvaginal ultrasound investigation with a scanner of the expert class Accuvix V20 Prestige (Samsung Medison, Republic of Korea). All studies were conducted regardless of the phase of the menstrual cycle, with an empty bladder in the supine position.

The scar was measured in the transversal and sagittal planes with indication of three dimensions (length, width and depth). In all cases, the distance from the inner mouth of the uterus to the outer surface of the uterine serous membrane (UH), the thickness of the myometrium in the scar area (SM), and the thickness of the scar on the outer side of the serous membrane (SS) were measured. The depth of the scar (D) and its width (W) in the basal part were measured in the sagittal plane. The length of the scar (L) was measured in the transversal plane. Additionally, the ratio of the thickness of the residual myometrium in the scar region to the thick-

ness of the normal myometrium (SM/NM) was calculated [4,14].

There was also evaluated the position of the scar, the presence or absence of deformations, “niches”, areas of retraction from the side of the serous membrane and cavity of the uterus, fluid inclusion; the thickness of the myometrium in the region of the lower uterine segment, the presence of sites of local thinning; the presence or absence of the connective tissue inclusions; adequacy of the blood flow in the scar area; state of the cystic-uterine fold, Douglas space, parametral area.

Ultrasound-hysteroscopy was performed in 65 women. The color of the scar, and the presence of deformations were evaluated.

Additionally, dopplerometric examination of the blood flow to the uterine arteries was performed. There were used transabdominal and transvaginal sensors with frequencies of 3.5 MHz and 7 MHz. The arterial artery was determined at the sagittal intersection at the level of the internal mouth, moving the transvaginal sensor to the lateral surfaces of the uterus. Further investigation was conducted with the registration of the intrauterine blood flow in different segments of the uterine vessels, with the determination of the degree of vascularization and the uniformity of intrauterine perfusion.

The statistical analysis was conducted using the software Statistica 13.0 (Dell Inc., USA) [9].

Results and discussion. While analyzing the obstetric history in the examined patients, it has been determined that more than 2 years have passed since CS performance. In some patients there was more than one episode of operational delivery in the history (Table 1).

In case of patients in whom the uterine scar formation was due to conservative myomectomy, the intervention was performed by laparotomic access (196 or 67.8%) in most of them, the rest was performed laparoscopic intervention. The average term after performance of CME was 2.8 ± 0.2 years. Unlike women after CS, in whom the incision was always localized in the lower segment of the uterus, in patients with the uterine scar after CME, its localization corresponded to the primary location of the removed myomatous site. Fundal (35.6%) and corporative (50.2%) incisions were most commonly registered.

In most patients, the scar at the time of the examination was consolidated. In 11 women, signs of relative scar insecurity were manifested in the form of deformation of the outer contour of the uterus in the lower segment at the level of the isthmus, sharp thinning of the myometrium, the presence of a “niche” from the uterus cavity, or in the form of the formation of a broad connective tissue non-vascular scar (Fig. 1).

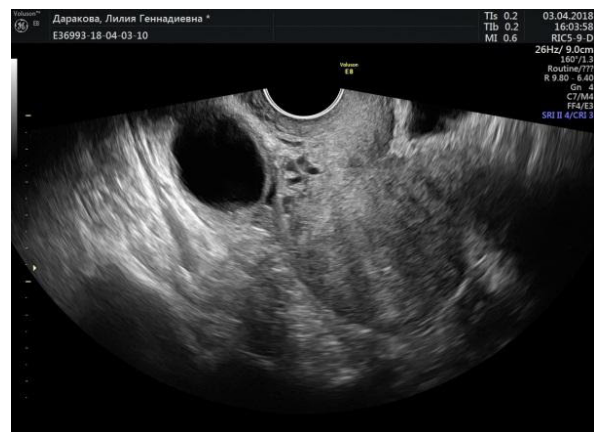
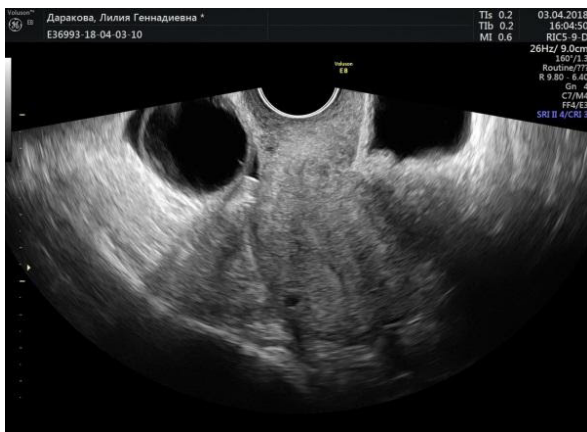


Fig. 1 Insecure scar on the uterine

Table 1. Features of obstetric history of women after CS

Indication		Indication rate	
		abs	%
Time after CS	2-3 years	91	80.5
	3-5 years	28	24.8
	Over 5 years	4	3.5
The number of pregnancies	1	74	65.5
	2	29	25.7
	3	7	6.2
	Over 3	3	2.7
The number of cases of surgical delivery	1	77	68.1
	2	30	26.5
	Over 2	6	5.3

Table 2. Dopplerometric characteristics of the uterine blood flow in patients with uterine scarring

Index	Women after CS	Women after CME
IR in the uterine arteries	0.71 ± 0.08	0.74 ± 0.07
MBV in the uterine, cm/s	$38.8 \pm 1.2^*$	34.2 ± 1.4

note: * - difference between groups is statistically significant ($p < 0.05$)

Regarding the geometry of the muscle fibers in the pericyclic region, it visually did not differ from intact areas. In analyzing the ratio of the thickness of the residual and normal endometrium, the data were obtained demonstrating its complete remodeling - in women after CS this index was 0.96 ± 0.08 , and after CME - 0.94 ± 0.06 ($p > 0.05$).

In ultrasound-controlled hysteroscopy, the scar usually had a pink color, only in 11 (2.7%) cases, whitish inclusions and/or deformations of the scar were determined, indicating its insecurity.

Interesting results were obtained regarding the characteristics of the uterine blood flow (Table 2). Thus, the index of resistance (IR) in women after CS was 0.71 ± 0.08 , in women after CME - 0.74 ± 0.07 , that is, these indices practically did not differ ($p > 0.05$).

But the maximum systolic velocity of the arterial blood flow in the patients after CS was higher (38.8 ± 1.2 cm/s) than in the women after CME (34.2 ± 1.4 cm/s, $p < 0.05$). We explain this by the fact that the localization of the incisions in these operative interventions was different - in CS the incision corresponded to the lower segment, whereas in CME the localization of the incision corresponded to the primary localization of the myomatous nodes.

In general, the analysis showed the feasibility of using both linear and dopplerometric methods of ultrasound examination in assessing the security of the uterine scar and myometrium remodeling processes.

Conclusions:

1. The relative incidence of the uterine scar insecurity does not exceed 2.7% of the total number of the examined women.

2. The ratio of the thickness of the residual scar in the plane and normal endometrium indicates a complete remodeling and in the women after CS this figure was 0.96 ± 0.08 , and after CME - 0.94 ± 0.06 ($p > 0.05$).

3. The difference in the maximum systolic blood flow velocity in the patients after CS (38.8 ± 1.2 cm/s) and after CME (34.2 ± 1.4 cm/s, $p < 0.05$) can be explained by differences in the localization of incisions during these surgical interventions.

4. The expediency of using both linear and dopplerometric methods of ultrasound examination in evaluating the ability of the uterine scar and myometrium remodeling processes is discussed.

REFERENCES

1. Ali Devrim Karaosmanoğlu, Altan Güneş, Mustafa Nasuh Özmen, Deniz Akata. Anterior uterine wall: normal and abnormal CT and MRI findings after cesarean section // *Diagn Interv Radiol*. 2018 May; 24(3): 135–138.
2. Ejub Basic, Vesna Basic-Cetkovic, Hadzo Kozaric, Admir Rama. Ultrasound evaluation of uterine scar after cesarean section // *Acta Inform Med*. 2012 Sep; 20(3): 149–153.
3. Bouyanova S.N. Insecure scar on the uterus after cesarean section: diagnosis, tactics of management, reproductive prognosis / Bouyanova S.N., Puchkova N.V. // *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2011. v. 11. No. 4. P. 36-38. Русский
4. Callen's Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology 6th Edition by Mary E Norton Elsevier; 6 edition 2016 1272 p.
5. Cao GS, Liu RQ, Liu YY, et al. Menstruation recovery in scar pregnancy patients undergoing UAE and curettage and its influencing factors. // *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(11):e9584.
6. Erica E. Marsh, Ayman Al-Hendy, Dale Kappus, Alex Galitsky, Elizabeth A. Stewart, Majid Kerolous Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women // *J Womens Health (Larchmt)* 2018 Nov 1; 27(11): 1359–1367.
7. Goncharuk N.P. Diagnosis of rupture failure in the uterus after Cesarean section (Literature review) / N.P. Goncharuk, N. R.

Covid // *Health of woman*.- 2016.7(113):171–173.

8. Kaminsky, V.V. Sonealastography as a method of differential diagnosis of uterine leiomyomas / V.V. Kaminsky, V.V. Dunayevskaya, M.V. Degtyaryuk. // *The Health of Women* 2012 № 7 - P.63-65
9. Khalafyan A.L. Theory of probabilities, mathematical statistics and data analysis: Fundamentals of theory and practice on a computer. STATISTICA. EXCEL More than 150 examples of problem solving. URSS 2016 320 p.
10. Masalova Yu.K. Defective scar on the uterus after Cesarean section: causes of formation, features of the course and pregnancy / Masalova Yu.K. // In the collection: *New Technologies in Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductive Medicine Collected Works, Program III International Congress*. Ed. N. M. Pasman, M. Yu. Denisova. 2017. pp. 120-121.
11. Mascarello KC, Horta BL, Silveira MF. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis. // *Rev Saude Publica*. 2017;51:105.
12. Michal Pomorski, Tomasz Fuchs, Mariusz Zimmer. Prediction of uterine dehiscence using ultrasonographic parameters of cesarean section scar in the nonpregnant uterus: a prospective observational study // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 365.
13. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 977 dated December 27, 2011 "On Amendments to the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 15.12.2003 N 582" On Approval of Clinical Protocols on Obstetric and Gynecological Aid " <https://zakon.rada.gov.ua/track/show/v0977282-11>
14. Parhatova S.Ya., Nurmukhanova SN, Isetekova AA, Sagitova R.K. Ultrasound diagnosis of insecurity of postoperative scar on the uterus // *The Bulletin of the Almaty State Institute for the Improvement of Physicians*. 2012. № 2 (18). Pp. 58-59.
15. Prokhorova O.V., Oboskolova T.A., Tycholaz KG, Vitebskaya L.A. Comparative analysis of vaginal birth outcomes in patients with scarring on the uterus // *Ural Medical Journal*. 2018 No. 5 (160). Pp. 12-16.
16. Sarah R Hoffman, Anissa I VINES, Jacqueline R Halladay, Emily Pfaff, Lauren Schiff, Daniel Westreich, Aditi Sundaresan, La-Shell Johnson, Wanda K Nicholson. Optimizing Research in Symptomatic Uterine Fibroids with Development of a Computable Phenotype for Use with Electronic Health Records // *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun; 218(6): 610.e1–610.e7.
17. Vakalyuk L. M. Scar on the uterus after cesarean section by clinical and morphofunctional analysis / L. M. Vakalyuk // *Health of woman*. - 2014. - No. 3. - P. 91-93
18. Vervoort M.W., Uittenbogaard L.B., Hehenkamp W.J.K., Brölmann H.A.M., Mol B.W.J., Huirne Hum J.A.F. Why do niches develop in Cesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development // *A.J. Reprod*. 2015 Dec; 30(12): 2695–2702.

SUMMARY

PERICONCEPTIONAL REMODELING OF MYOMETRIUM AFTER SURGICAL INTERVENTIONS ON THE UTERUS: ULTRASONOGRAPHIC ASPECTS

Zhelezov D.

Odessa National Medical University, Odessa

The aim of the study is to evaluate the processes of the myometrium remodeling in women with the uterine scar using non-invasive ultrasonic monitoring.

The study was conducted on the basis of Odessa regional perinatal center during 2016-2018. The total number of clinical cases included in the study was 113 women who delivered by surgery, as well as 289 women who were performed conservative myomectomy. All patients underwent transvaginal ultrasound investigation with a scanner of the expert class Accuvix V20 Prestige (Samsung Medison, Republic of Korea).

It is shown that the frequency of relative insecurity of the uterine scar does not exceed 2.7% of the total number of the examined women. The ratio of the thickness of the residual in the plane of the scar and the normal endometrium indicates a complete remodeling and is this index was 0.96 ± 0.08 in the women after cesarean section (CS), and 0.94 ± 0.06 ($p > 0.05$) after myometectomy (CME). The difference in the maximum systolic velocity of the arterial blood flow in the patients after CR (38.8 ± 1.2 cm/s) and after CME (34.2 ± 1.4 cm/sec, $p < 0.05$) can be explained by differences in localization of incisions during these surgical interventions.

The expediency of using both linear and dopplerometric methods of ultrasound examination in evaluating the ability of the uterine scar and myometrium remodeling processes is discussed.

Keywords: scar on the uterus, remodeling, myometrium, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ПРЕГНАВИДАРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА МАТКЕ: УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Железов Д.Н.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования является оценка процессов ремоделирования миометрия у женщин с рубцом на матке с помощью неинвазивного ультразвукового мониторинга.

Исследование проводилось на базе Одесского областного перинатального центра в течение 2016-2018 гг. Общее количество клинических случаев, включенных в исследование, составило 113 женщин, родивших хирургическим путем и 289 женщин, которым выполнена консервативная миомэктомия (КМЭ). Все пациентки прошли трансвагинальное ультразвуковое исследование на сканере экспертного класса Accuvix V20 Prestige (Samsung Medison, Корея).

Показано, что относительная несостоятельность рубца на матке выявлена у 2,7% от общего числа обследованных женщин. Соотношение толщины остаточного в плоскости рубца и нормального эндометрия свидетельствует о полноценном ремоделировании; у женщин после кесарева сечения (КС) этот показатель составляет $0,96 \pm 0,08$, после КМЭ

– $0,94 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Определенная разница максимальной систолической скорости артериального кровотока у пациенток после КС ($38,8 \pm 1,2$ см/с) и после КМЭ ($34,2 \pm 1,4$ см/с, $p < 0,05$) объясняется различием в локализации разрезов при оперативных вмешательствах.

Автор делает вывод о целесообразности использования как линейных, так и доплерометрических методов ультразвукового исследования при оценке состоятельности рубца на матке и процессов ремоделирования миометрия.

რეზიუმე

მიომეტრიუმის პრეგნავიდარული რემოდელირება საშვილოსნოზე ოპერაციული ჩარევის შემდეგ: ულტრასონოგრაფიული ასპექტები

დ. ჯელეზოვი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიომეტრიუმის რემოდელირების პროცესის შეფასება არაინვაზიური ულტრაბგერითი მონიტორინგის გამოყენებით ქალებში საშვილოსნოზე ნაწიბურით.

კვლევა ჩატარდა ოდესის საოქლპ პერინატალური ცენტრის ბაზაზე 2016-2018 წწ. კვლევაში ჩართული იყო 113 ქალი, რომლებმაც იმშობიარეს ქირურგიული გზით და 289 ქალი, რომლებსაც ჩაუტარდა კონსერვატიული მიომექტომია.

ყველა პაციენტებს ჩაუტარდა ტრანსვაგინალური ულტრაბგერითი გამოკვლევა საექსპერტო კლასის სკალაზე Accuvix V20 Prestige (Samsung Medison, კორეა).

საშვილოსნოზე ნაწიბურის შედარებითი არასრულფასოვნება გამოვლინდა გამოკვლეული ქალების 2,7%-ში. ნაწიბურის სიბრტყეში ნარჩენი სისქისა და ნორმალური ენდომეტრიუმის შეფარდება მოწმობს რემოდელირების სრულფასოვნებაზე. ეს მაჩვენებელი ქალებში საკეისრო კვეთის შემდეგ შეადგენს $0,96 \pm 0,08$, კონსერვატიული მიემქტომიის შემდეგ კი - $0,94 \pm 0,06$, $p > 0,05$. არტერიული სისხლანაკადის მაქსიმალურ სისტოლურ სინქარეებში გარკვეული განსხვავება პაციენტებში საკეისრო კვეთით ($38,8 \pm 1,2$ სმ/ს) და კონსერვატიული მიომექტომიის შემდეგ ($34,2 \pm 1,4$ სმ/ს), $p > 0,05$ შეიძლება აიხსნას ოპერაციული ჩარევის დროს ჭრილობის სხვადასხვა ლოკალიზაციით.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა ულტრაბგერითი მეთოდების როგორც საზოგადოებრივი დოპლერომეტრიული მეთოდების გამოყენების მიზანშეწონილობის შესახებ საშვილოსნოზე ნაწიბურის და მიომეტრიუმის რემოდელირების პროცესების შეფასების დროს.

OPTIMIZATION OF METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SUBMUCOSAL LEIOMYOMAS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

^{1,2}Doroha O., ²Iarotska I., ²Vitiuk A., ³Strelko H.

¹State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv; ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukrainian State Institute of Reproductology, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kyiv; ³"IVMED" Medical Center, Kyiv, Ukraine

Uterine leiomyoma (ULM) is one of the leading causes of female infertility and miscarriage. The incidence of this pathology in women of reproductive age is up to 77%. Current research indicates a clear tendency towards the development of uterine myoma in young and even adolescent patients: about 25% of women under 35 suffer from this disease, and the proportion of myoma recurrence among them ranges from 9 to 55% [6,9,10,12,18].

According to modern ideas, uterus myoma is considered as benign hormone-controlled hyperplasia of muscle elements of mesenchymal origin [6,20].

It has been proven that ULM develops mainly in women who have used intrauterine contraception for more than 5 years, have not become pregnant or have more than 2 induced abortions in their medical history [3]. Increased neuro-psychological stress, asthenisation and level of reactive anxiety in women with ULM indicate psychological maladaptation as one of the causes and an important link in the mechanism of development of this pathology [3].

In the pathogenesis of ULM, researchers assign a significant role to the hormonal imbalance of steroid hormones and their receptors, gonadotropic hormones, the development of secondary immunodeficiency, impaired thyroid function and adrenal cortex, hereditary obstruction and other factors, which are the background for the development of the pathological process in the uterus [4,5].

There are three pathogenetic variants for the development of uterine myoma: with involvement of the hypothalamic-pituitary system in the pathological process, with marked disorders of ovarian function and prevailing changes in uterine function [21].

The processes of angiogenesis, with their degree of activity depending on the clinical and morphological variant of uterine myoma (simple, proliferating) and which determine these variants of development, are at the heart of the patho- and morphogenesis of the uterus [1].

Endoscopic examination methods (laparoscopy, hysteroscopy and their combination) in fertile women with benign uterine tumors are the "gold standard" of diagnostics and allow deciding on further treatment tactics, and in 80.0% of cases allow making organ-saving operations, in 65.0% of cases - restoring reproductive function [13].

Despite significant progress in the study of uterine myoma and numerous hypotheses explaining its occurrence and course, the disease continues to be the most common cause of gynecological surgeries, accounting for 80% of planned surgical interventions [15].

Thus, the mechanisms and factors for the development of ULM are complex and diverse, but only their identification can open the prospects for developing effective strategies of prevention and treatment of this pathology.

The objective of the study is to determine the clinical and morphological features of uterine leiomyoma in women of reproductive age.

Material and methods. The main group consisted of 90 women of reproductive age with uterine leiomyoma who were

operated using minimally invasive surgical methods. The control group consisted of 45 apparently healthy women. In all patients, the following hormones: follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E) and progesterone (P) were measured in serum for 3-5 days of the natural or conditional menstrual cycle. The content of hormones in the serum was measured before and after surgery, as well as during surgery by radioimmunological method using standard sets of reagents manufactured by: Immunotech (Czech Republic) – LH, FSH, HOPiBOH (Belarus) – progesterone, estradiol. As a control group for complex morphological study, 45 myometrium tissue samples of different localization (fundus, border, anterior and posterior uterine walls obtained during the forensic examination of women who died prematurely as a result of severe combined injuries at the age of 24-35 years (average age – 32.8 ± 1.3 years) without pathology of the reproductive system, autoimmune or oncological diseases were examined. Indirect immunoperoxidase method using (specific) monoclonal antibodies (DAKO, UK, Germany; Lab Vision, USA) to estrogen and progesterone receptors was used for the immunomorphological study. The material from the uterine cavity was subject to histologic examination using hysteroresectoscopy material (myomatous nodes, endometrium). Macroscopic examination included measurement of nodule size, determination of their consistency and colour. Surgical intervention in patients of the reproductive age of the main group was performed in the scope of hysteroresectoscopy following standard procedure.

Surveys and surgical interventions were performed in the patients of the main and control group on the site of the Center of Minimally Invasive Surgery of the State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Management of Affairs and the Academic Medical Center, with neuroleptanalgesia with the patients' written consent. The studies were conducted solely with the women's written consent. The written consent to participate in the study described in detail all the foreseeable health risks and techniques used in the R&D.

Microsoft Excel, Statistica 7.0, and Statistica 8.0 for Windows were used for statistical processing of clinical material. We used correlation analysis between quantitative indicators – Pearson criterion (r), between quantitative and ordinal indicators – Spearman rank correlation criterion (r_s). Non-parametric methods of static processing of indicators were used for dependent and independent groups. The sampled parameters given in the tables were designated as follows: M – the mean, s – standard deviation, n – the size of the subgroup analyzed, p – the obtained significance level. The critical significance level was assumed to be 5%.

Results and discussion. In 29.4% of patients with uterine leiomyoma, menstrual dysfunction was found, which was significantly greater than that of the control group (5.2%, $p < 0.05$).

The anovulatory cycle was diagnosed in more than half (58%) of the women in the main group, including: dysmenorrhea – in

10% of patients, opsomenorrhea – in 8%, metromenorrhagia – in 25%; hypermenorrhagia – in 22%, polymenorrhagia – in 26%, proiomenorrhagia – in 9% (Fig. 1). The results obtained are consistent with the previously published data [14, 19].

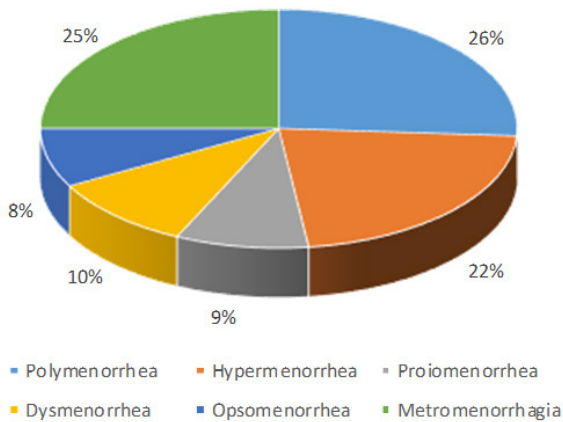


Fig. 1. The nature of menstrual function disorders in women in the main study group

Having analyzed the condition of the generative function in women with uterine leiomyoma, it was found that 67% of patients suffered from infertility. Analysis of the nature of infertility showed that 19% had primary infertility, 81% of women had secondary infertility. Thus, patients of the reproductive age of the main group was the highest percentage of secondary infertility. Among patients who had secondary infertility, it was noted that 12% delivered once; 56% had abortions, and only 10% of women had multiple deliveries; 9% in the main group were patients with pregnancy ending with involuntary abortions. It has been proven that myomas, especially submucosal ones, can cause infertility, so the incidence of ULM in women with

primary infertility is 13% higher than in the general population [11]. It should be noted that among all women who delivered, a significant part was with complications during childbirth (premature birth, premature detachment of the normally located placenta, retention of placenta in the uterine cavity, preeclampsia, bleeding, etc.), which led to surgical interventions on the uterus – 67%.

Patients in the main group were found to have pathological changes in the hormonal state: the concentration of LH, FSH and progesterone was significantly ($p < 0.05$) higher than in healthy women (Table 1). The results obtained are consistent with [16], where diagnosed an increase in FSH content in the early follicular phase by almost 4-6 times in patients with ULM and LH – by almost 2-3 times compared with healthy women.

Analysis of hypophyseal and sex hormone concentrations in local bloodstream in patients of the main group revealed pathological changes in levels of sex hormones, unlike the hypophyseal ones, whose concentration did not differ significantly from the results obtained in the study of their peripheral blood content. The content of sex hormones in local bloodstream does not depend on the level of hypophyseal hormones in the peripheral blood and have reliable correlations with the location of blood sampling, i.e. with the location of the myomatous node. Thus, there is a hyperestrogenemia in the local bloodstream in the area of the uterine fundus against the background of progesterone content, which corresponds to the peripheral control indicators. Local progesteroneemia in the area of the anterior and posterior uterine wall was also documented (Table 2). It is proved that, on the background of almost normal concentrations of hormones in the general blood channel, the ULM is characterized by significant disturbances of local hormonal homeostasis in the form of relative hyperestrogenism against a decrease in the concentration of progesterone, local hyperprolactinemia, and an increase in the content of somatomedin both in arterial and in venous uterine vessels [16].

Table 1. Indicators of hormonal homeostasis in surveyed women of reproductive age

Indicators of peripheral blood	Groups	
	Control (n=45)	Main (n=90)
LH – IU/l	4.3±1.21	8.1±1.03*
FSH – IU/l	2.12±0.47	4.93±0.53*
E ₂ – nmol/l	0.310±0.026	0.534±0.023
Progesterone – nmol/l	2.0±0.08	4.63±0.05*

note: * statistically significant difference ($p < 0.05$) between main and control group (menstrual phase I)

Table 2. Indicators of local hormonal homeostasis in women of reproductive age of all surveyed contingent of patients (M±m)

Indicators of local bloodstream	Localization of blood sampling during myomectomy			Indicators of peripheral bloodstream	
	Uterine fundus	Anterior and posterior uterine walls	Isthmus and border of the uterus	Groups	
				main	control
LH – IU/l	4.1±1.03	2.3±2.1***	8.6±1.26*	4.3±2.1	8.1±1.03
FSH – IU/l	1.13±0.13***	2.16±0.47	2.45±0.43	2.12±0.47	4.93±0.53
E ₂ – nmol/l	0.710±0.026***	0.345±0.023*	0.298±0.005***	0.534±0.023	0.310±0.026
P – nmol/l	4.60±0.08**	9.63±0.05***	4.14±0.03**	4.63±0.05	2.0±0.08

note: statistically significant difference ($p < 0.05$):

* – between local indicators and peripheral ones in the main group;

** – between local indicators of the main group and peripheral ones of the control group

The analysis of the obtained indicators showed that according to ultrasound, single leiomatous nodes were detected in 33% of women, from 2 to 4 nodes – in 45%, and more than 5 nodes – in 22%. When assessing the location of the nodes, it was found that in 30 (33%) patients of the main research group there was a solitary uterine myoma with submucosal location – 10 (33%), and with subserous localization of nodes – 20 (67%) were observed, while solitary nodes localized more often subserously or submucosally on the anterior, posterior wall and in the uterine fundus. In case of intramural localization, nodes with a number of 2 to 4 are more common in 20 (22%) cases, and they located most often on the anterior and posterior wall, and sometimes in the fundus. Multiple nodes in 20 (22%) of women of the main group were found in subserous and intramural localizations on the anterior and posterior walls.

Diameters of diagnosed leiomatous nodes varied from 10 mm to 150 mm, most often (in 44.5%) nodes measuring 30-60 mm were diagnosed applying sonography. Small nodes (up to 20 mm in diameter) are characterized by a high echogenic density, a clear echo-positive “capsule” during the ultrasound examination. Nodes with diameters of 30 to 50 mm were ultrasounded as a uniform formation of low echogenic density with a clear echo-positive surface. For nodes with a diameter of 50 mm, the sonographic pattern was characterized by a non-uniform echo structure on the background of reduced acoustic density.

All patients in the main group were operated within the scope of hysteroscopic myomectomy. To clarify the localization of myomatous nodes, detect intra-uterine pathology and assess the condition of the endometrium, all women in the main group were subjected to hysteroscopy, and women of the control group – endometrial pipelle biopsy. In hysteroscopy, uterine cavity deformation was detected in 63 (70%) women, endometrial hyperplasia – in 53 (58.9%), endometrial polyp – in 62 (68.9%) women of the main group.

Analyzing the data of hysteroscopic features, we can conclude that in 75.6% of women the basic disease was accompanied by various pathological endometrial changes. In most cases (94%), the results of the hysteroscopic examination are the same as those of the histological examination. In 33% of women in the main group, proliferative-type endometrial hyperplasia was diagnosed. Adenomatous endometrial hyperplasia was observed in 6.7% of patients, proliferative-type endometrium without signs of hyperplasia was found in 33.3% of cases, secretory-type endometrium was observed in 6% of patients (Figs. 2, 3). ULM is often combined with other benign processes: the combination of uterine myoma and endometriosis is found in 29.0-85.0% of gynecologic patients, and the combination of endometrial hyperplasia, myoma and adenomyosis is observed in 30.0-36.0% cases [2,7]. Cystic transformation of endometrial glands, endometrial stroma fibrosis is detected in 6.7% of women. Chronic inflammatory endometrial infiltration was observed in 6.7% of cases. Edema of the cytogenic stroma of the endometrium was observed in 20%. The study of pipelle biopsy materials from the uterine cavity of women of the control group revealed in all cases a functioning endometrium, and histological pattern corresponded to the phase of proliferation: the stroma of the basal layer consisted of connective tissue cells and had thin collagen arginophilic fibers, glands were mainly narrow lined with a single-layer cylindrical epithelium, the stroma of the functional layer was mostly dense composed of connective tissue cells of star or spindle shape, nuclei were large with the rim of the cytoplasm, the glands were oblong with a single-layer prismatic epithelium. The number of mitoses was sufficient.

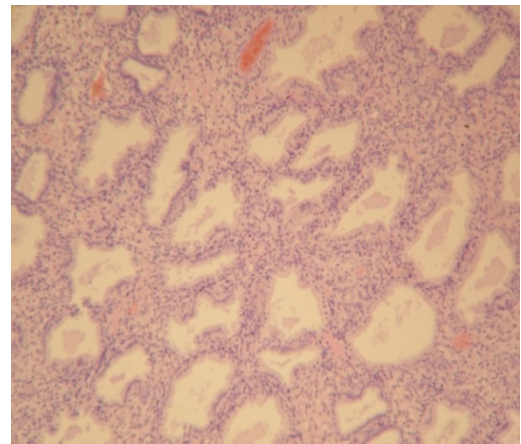


Fig. 2. Proliferative endometrial hyperplasia. Cytogenic stroma edema. Staining with hematoxylin and eosin. x100

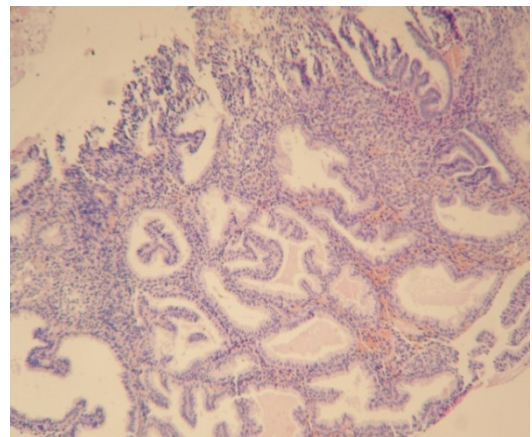


Fig. 3. Adenomatous endometrial hyperplasia. Staining with hematoxylin and eosin. x100

Most cases (53.3%) characterized by glandular-fibrous or fibrous polyps of the endometrium (Fig. 4).

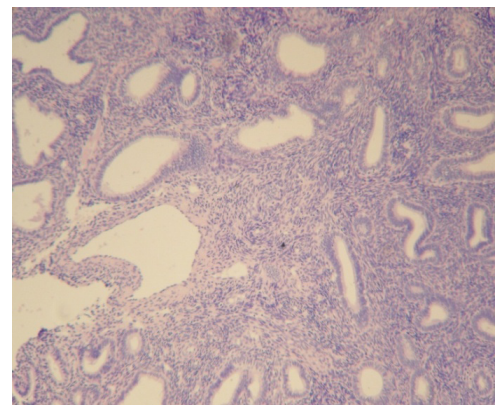


Fig. 4. Glandular-fibrous endometrial polyp. Staining with hematoxylin and eosin. x100

In 13.3% of cases, submucosal leiomyoma tissues were revealed in the material after hysteroscopic myomectomy.

The study of leiomyomas removed during hysteroscopic myomectomy revealed a classic tumour structure in 56% of clinical cases with small solitary submucosal nodes up to 20 mm in diameter. In unchanged myometrial tissues, estrogen and progesterone receptor expression was absent in 78% of cases. In submucosal

myomas, estrogen receptor dependence was absent in 56% of those surveyed, and in 27% – weak or moderate, strong was documented in 17%. It should be noted that immunohistochemical studies of endo- and myometrium found that the expression of estrogen receptors in the ULM foci was observed mainly in the cytoplasm of unstriated muscle fibers, and was not found in the nuclei, while the reaction at the progesterone receptors is detected mainly in the cytoplasm of glandular structures [8].

Correlation with expression to progesterone is proportionally inverse in cases of submucosal myomas. Progesterone metabolism disorders occurred locally in submucosal myoma cells was accompanied by increased expression of estrogen receptors in endometrial epithelial cells, combined with the absence of impaired expression of progesterone receptors both in the stroma and in epithelial cells. Compared with the data [8], who established estradiol and progesterone receptors in 50-60% of leiomyoma nodes, and only progesterone – in 25-30% of observations.

The histological pattern of the tumor was characterized by the spindle-shaped cells that collected in bunches and went in different directions. Collagen fibers were found in small quantities. The obtained data coincide with the results of pathomorphological examination of myomatous nodes, conducted by [7], when it was reported for 25.0% that histologically myomatous nodes were clearly delineated with concentrically placed layers of muscle cells with connective tissue layers, spindle-shaped unstriated muscle cells with thick layers of dense connective tissue were found in 75%. Tumor cells had a more dense and hyperchromic nucleus than normal unstriated muscle cells. Blood vessels are unevenly distributed in the tumor and have a different shape. Small areas of perivascular fibrosis were detected perivascularly. An important histomorphological characteristics of patients with intramural nodes of classical morphostructure compared with control parameters are a moderate level of estrogen receptor expression against the background of low estrogen dependence in the gland and stroma of the proliferative endometrium. Cellular leiomyoma was observed in 12.5% of cases in the main group of primarily intramural localization and was characterized by a high degree of estrogen receptor expression against the background of a normal number of both estrogen and progesterone receptors. The tumor is rich in polymorphic cells with elongated nuclei; the cellular component is significantly dominated by fibrillar structures. Leiomyoma with pronounced perivascular fibrosis was detected in 31% of patients with Type I (21%) and Type II (18%) of location of submucosal leiomatous nodes, and was characterized by the type II and III collagen and signs of high expression of progesterone receptors with a significant decrease in the number of estrogen receptors and with a normal degree of their expression. In these cases, large areas of cirrhosis were observed in the tumor around the blood vessels. The tumor, built from small nodules by the leiomyomatosis type was observed in 6% of cases. Fibromyoma with marked fibrosis and hyalinosis and tumor tissue replacement was found in 12.5% of women in the main group, of mainly solitary and subserous localization. Subserously located leiomyoma with pronounced perivascular fibrosis of the nodes was characterized in comparison with cellular leiomyoma: $Kes \geq 1.0$, Type III-IV collagen, high expression of estrogen receptors with increased content of estrogen receptors on the background of decrease in the number of progesterone receptors and their resistance to progesterone.

Conclusions. The severity of pathological manifestations of the course of the disease largely depends on the size of the myomatous node, its localization, anatomical structure, somatic

health of the woman and concomitant gynecological pathology. In most cases pathologically changed endometrium was found in women of reproductive age with uterine leiomyoma. Some pathological changes were of a specific nature inherent in the disease of uterine leiomyoma, some changes were of a background nature accompanying concomitant diseases and compensatory reactions. In cases of submucosal myomas, there is an inverse relationship between the level of progesterone in the patient's blood and the expression of myometrial and endometrium receptors to progesterone. An important histomorphological characteristic of patients with intramural nodes with classical morphostructure is a moderate level of estrogen receptor expression against the background of normal number of estrogen receptors in the gland and proliferative endometrial stroma. The findings have made a significant contribution to the further development of effective strategies for the prevention and treatment of the pathology discussed.

REFERENCES

1. Abraham J, Saldanha P. Morphological variants and secondary changes in uterine leiomyomas – Is it important to recognise them? // *Int J Biomed Res.* 2013; 4: 639-45.
2. Alabiso G, Alio L, Arena S, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, Berlanda N, Busacca M, Candiani M, Centini G, Di Cello A, Exacoustos C, Fedele L, Fuggetta E, Gabbi L, Geraci E, Imperiale L, Lavarini E, Incandela D, Lazzeri L, Luisi S, Maiorana A, Maneschi F, Mannini L, Mattei A, Muzii L, Pagliardini L, Perandini A, Perelli F, Pinzauti S, Porpora MG, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U, Seracchioli R, Solima E, Somigliana E, Tosti C, Venturella R, Vercellini P, Viganò P, Vignali M, Zannoni L, Zullo F, Zupi E. Adenomyosis: what the patient needs. // *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23(4): 476-88. doi: 10.1016/j.jmig.2015.12.017.
3. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. // *Semin Reprod Med.* 2017; 35(6): 473-480.
4. Bulun SE, Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS 5th, Dyson MT, Navarro A, Marsh EE, Zhao H, Maruyama T, Chakravarti D, Kim JJ, Wei JJ. Uterine Leiomyoma Stem Cells: Linking Progesterone to Growth. // *Semin Reprod Med.* 2015; 33(5): 357-65. doi: 10.1055/s-0035-1558451.
5. Geethamala K, Murthy VS, Vani BR, Rao S. Uterine Leiomyomas: An ENIGMA. // *J Midlife Health.* 2016; 7(1): 22-27. doi:10.4103/0976-7800.179170
6. Hunt PA, Sathyanarayana S, Fowler PA, Trasande L. Female Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(4): 1562-70. doi: 10.1210/jc.2015-2873.
7. Hyman DM, Grisham RN, Hensley ML. Management of advanced uterine leiomyosarcoma. // *Curr Opin. Oncol.* 2014; 26: 422-7.
8. Katz TA, Yang Q, Treviño LS, Walker CL, Al-Hendy A. Endocrine-disrupting chemicals and uterine fibroids. // *Fertil Steril.* 2016; 106(4): 967-77. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.023
9. Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, Mäkinen N, Kämpjärvi K, Sarvilinna N, Aavikko M, Vähärautio A, Pasanen A, Bützow R, Heikinheimo O, Sjöberg J, Pitkänen E, Vahteristo P, Aaltonen LA. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(5): 1315-20. doi: 10.1073/pnas.1518752113.

10. Potapov VO, Donska YuV, Medvedev MV. Histological and Immunohistochemical Assessment of the Status of Myomatous Tissue and Endometrium in Patients with Uterine Leiomyoma and Endometrial Hyperplasia. // Morphology. 2014; 1(8): 80-84.
11. Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and Infertility. // Curr Obstet Gynecol Rep. 2016; 5: 81-88.
12. Radzinsky VYe, Topchiev GF. Uterine Myoma: a Policy towards Organ Saving. Newsletter. Moscow: Editorial of Status Praesen; 2014).
13. Rizvi G, Pandey H, Pant H, Chufal SS, Pant P. Histopathological correlation of adenomyosis and leiomyoma in hysterectomy specimens as the cause of abnormal uterine bleeding in women in different age groups in the Kumaon region: A retrospective study. // J Midlife Health. 2013; 4: 27-30.
14. Salazar C, Isaacson K. Submucosal fibroid, menorrhagia, anemia, and dysmenorrhea. In Uterine Fibroids: A Clinical Casebook. Springer International Publishing. 2017. p. 151-161 https://doi.org/10.1007/978-3-319-58780-6_7
15. Segars JH, Al-Hendy A. Uterine Leiomyoma: New Perspectives on an Old Disease. // Semin Reprod Med. 2017; 35(6): 471-2.
16. Segars JH. Uterine Fibroid Research: A Work in Progress. // Reprod Sci. 2014; 21: 1065-6.
17. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. // Nat Rev Dis Primers. 2016; 2:16043. doi: 10.1038/nrdp.2016.43.
18. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. // N Engl J Med. 2015; 372(17): 1646-55. doi: 10.1056/NEJMc1411029
19. Su WH, Lee WL, Cheng MH, Yen MS, Chao KC, Wang PH. Typical and atypical clinical presentation of uterine myomas. // J Chin Med Assoc. 2012; 75(10): 487-93. doi: 10.1016/j.jcma.2012.07.004.
20. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. // J Obstet Gynaecol Can. 2015; 37(2): 157-178.
21. Wu X, Serna VA, Thomas J, Qiang W, Blumenfeld ML, Kurita T. Subtype-Specific Tumor-Associated Fibroblasts Contribute to the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma. // Cancer Res 2017; 77(24): 6891-6901. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1744.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SUBMUCOSAL LEIOMYOMAS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

^{1,2}Doroha O., ²Iarotska I., ²Vitiuk A., ³Strelko H.

¹State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv; ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukrainian State Institute of Reproductology, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kyiv; ³"IVMED" Medical Center, Kyiv, Ukraine

Uterine leiomyoma is one of the leading causes of female infertility. The incidence of this pathology in women of reproductive age is up to 77%. Important role in the formation and development of myomatous nodes is given to the abnormality of excretion and metabolism of progesterone and estrogens, as well as the ratio of their fractions, leading to morphological changes in myometrium.

The main group consisted of 90 women of reproductive age

with uterine leiomyoma, the control group – of 45 apparently healthy women. In all patients, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), E2 and progesterone (P) were measured in serum before and after surgery, as well as during the surgical intervention by radioimmunological method; indirect immunoperoxidase method with (specific) monoclonal antibodies to estrogen and progesterone receptors was used for immunomorphological studies. The material from the uterine cavity obtained by hysteroscopy (myomatous nodes, endometrium) was subjected to histological examination. Microsoft Excel, Statistica 7.0, and Statistica 8.0 for Windows were used for statistical processing of clinical material.

94% of women with ULM have specific changes in the endometrium. In unchanged myometrial tissues, estrogen and progesterone receptor expression is absent in 78%. In submucosal myomas, estrogen receptor dependence is absent in 56%, weak or moderate dependence is observed in 27%, strong – in only 17%. In submucosal myomas, the inverse relationship is established between the level of progesterone in the patient's blood and the expression of myometrial and endometrial receptors to progesterone. A moderate level of estrogen receptor expression against the background of normal number of estrogen receptors in the proliferative endometrial gland and stroma was diagnosed in patients with intramural nodes with classic morphostructure.

The findings have made a significant contribution to the further development of effective strategies for the prevention and treatment of the pathology discussed.

Keywords: uterine myoma, endometrial receptors, morphology, immunohistochemistry, diagnosis and treatment of uterine myoma, reproductive age.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СУБМУКОЗНОЙ МИОМЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

^{1,2}Дорогая Е.П., ²Яроцкая И.В., ²Витюк А.Д., ³Стрелко Г.В.

¹Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД., Киев; ²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, клиническая база Академического медицинского центра, Киев; ³Медицинский центр «Айвimed», Киев, Украина

Цель исследования - определить клиничко-морфологические особенности миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Основную группу составили 90 женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки (ЛМ), контрольную - 45 практически здоровых женщин. Всем пациенткам радиоиммунологическим методом измеряли содержание фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови до, после и во время оперативного вмешательства; для иммуноморфологических исследований использовали косвенный иммунопероксидазный метод с применением (специфических) моноклональных антител к рецепторам эстрогенов и прогестерона. Гистологическому исследованию подлежал материал из полости матки, полученный при гистерорезекто-

скопии (миоматозные узлы, эндометрий). Статистическую обработку клинического материала проводили с помощью статистических программ Microsoft Excel, Statistica 7.0 и Statistica 8.0 for Windows.

У 94% женщин с ЛМ в эндометрии выявлены специфические изменения. В тканях неизмененного миометрия в 78% случаев экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону отсутствовала. В субмукозных миомах рецепторная зависимость от эстрогена отсутствовала в 56%, в 27% наблюдалась слабая или умеренная, а сильная составила 17%. При субму-

козных миомах установлена обратная связь между уровнем прогестерона в крови пациентки и экспрессией рецепторов миометрия и эндометрия к прогестерону. У пациенток с интрамуральными узлами классической морфоструктуры диагностирован умеренный уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов на фоне нормального количества эстрогеновых рецепторов в железе и строме пролиферативного эндометрия.

Полученные данные вносят значительный вклад в дальнейшую разработку эффективных стратегий профилактики и терапии исследуемой патологии.

რეზიუმე

სუბმუკოზური მიომების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მეთოდების ოპტიმიზაცია რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

¹ა.დოროგაია, ²ი. იაროცკაია, ³ა.ვიტიუკი, ³გ.სტრელკო

¹სახელმწიფო სამედიცინო დაწესებულება "პროფილაქტიკური და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერ-პრაქტიკული ცენტრი"; ²პ.შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, მეანობის, გინეკოლოგიის და პერინატოლოგიის კათედრა, კლინიკური ბაზა აკადემიური სამედიცინო ცენტრი; ³სამედიცინო ცენტრი "აივიმედი", კვივი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საშიფლოსნოს მიომის კლინიკურ-მორფოლოგიური თავისებურებების განსაზღვრა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.

ძირითადი ჯგუფი შეადგინა 90 რეპროდუქციული ასაკის ქალმა საშიფლოსნოს ლეიომიომით, საკონტროლო ჯგუფი - 45 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა ქალმა. ოპერაციამდე, ოპერაციის შემდეგ და ოპერაციის მსვლელობის დროს ყველა ქალს რადიომუნოლოგიური მეთოდით განესაზღვრა სისხლში ფოლიკულომასტიმულირებელი, ლუტეინიზირებელი ჰორმონის, ესტრადიოლის და პროგესტერონის შემცველობა; იმუნომორფოლოგიური გამოკვლევა ჩატარდა ირიბი იმუნოპეროქსიდაზური მეთოდით ესტროგენების და პროგესტერონის რეცეპტორების მიმართ (სპეციფიკური) მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით. ასევე, ჩატარდა ჰისტორეპეკტოსტოპიით მიღებული საშიფლოსნოს შიგთავსის ჰისტოლოგიური გამოკვლევა. კლინიკური მასალის სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა სტატისტიკური პროგრამით Microsoft Excel, Statistica 7.0 и Statistica 8.0 for Windows.

ჩატარებულმა გამოკვლევამ გამოავლინა, რომ ქა-

ლების 94% აღენიშნება ენდომეტრიუმის სპეციფიკური ცვლილებები. შეუცვლელი მიომეტრიუმის ქსოვილის 78% შემთხვევაში რეცეპტორების ექსპრესია ესტროგენების და პროგესტერონის მიმართ არ გამოვლინდა. სუბმუკოზური მიომებში რეცეპტორების დამოკიდებულება ესტროგენისაგან არ აღმოჩნდა 56% შემთხვევაში, 27% შემთხვევაში აღინიშნა სუსტი ან ზომიერი დამოკიდებულება, ძლიერი კი - 17% შემთხვევაში.

სუბმუკოზური მიომების დროს დადგინდა უკუკავშირი სისხლში პროგესტერონის დონესა და მიომეტრიუმის რეცეპტორების ექსპრესიასა და ენდომეტრიუმის პროგესტერონთან. პაციენტებში კლასიკური მორფოსტრუქტურის ინტრამურალური კვანძებით პროლიფერაციული ენდომეტრიუმის ჯირკვალში და სტრომაში ესტროგენური რეცეპტორების ნორმალური რაოდენობის ფონზე დიაგნოსტირებული იყო ექსტროგენური რეცეპტორების ზომიერი დონე.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ მიღებული მონაცემები მნიშვნელოვან წვლილს შეიტანს აღნიშნული პათოლოგიის პროფილაქტიკისა და თერაპიის ეფექტური სტრატეგიის გამომუშავების საქმეში.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНВАЗИИ *TRICHOMONAS VAGINALIS* БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ И ЕЕ НОВОРОЖДЕННОЙ

¹Мавров Г.И., ¹Осинская Т.В., ²Федорич П.В., ²Гречанская Л.В.

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков;
²Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

Возбудителем мочеполового трихомоноза является влагалищная трихомонада – *Trichomonas vaginalis*, которая относится к простейшим – Protozoa, классу жгутиковых – Flagellata, роду трихомонад – Trichomonas. Известно, что у человека паразитируют 3 вида простейших: *Trichomonas tenax* в полости рта, *Trichomonas hominis* в желудочно-кишечном тракте и *Trichomonas vaginalis* в мочеполовом тракте. Основной и типичной цитоморфологической формой *T. vaginalis* является грушевидная форма, которая активно подвижна, характеризуется вращательными и поступательными движениями, имеет характерную ундулирующую мембрану и четыре свободных жгутика на переднем конце. При микроскопии клинического материала, достаточно часто выявляются неподвижные клетки трихомонад округлой формы. Округлый (или овальный) морфотип часто ассоциирован с хроническим течением трихомоноза. Исследование ультраструктурных особенностей *Trichomonas vaginalis* овального морфотипа позволяет предположить их патогенные свойства и отнести их к вирулентным формам возбудителя, а не дегенеративным, как это считалось раньше [1,5].

Сегодня доказана возможность длительной колонизации и причинение патологии мочеполовой системы человека не только посредством *Trichomonas vaginalis*, в частности атипичными ее формами, но и *Trichomonas nonvaginalis* – *Pentatrichomonas hominis* и *Trichomonas tenax* [1,5,7].

По данным ВОЗ ежегодно в мире урогенитальным трихомонозом инфицируется около 270 млн. человек [2,5,11,23]. Современная трихомонадная инвазия протекает как смешанная инфекция с хроническим рецидивирующим и малосимптомным течением, с высокой торпидностью к проводимой терапии [2,7,10]. Особого внимания заслуживает способность трихомонад к захвату различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и их неполного фагоцитоза – «резервуарная» функция, что дает возможность длительной персистенции различных бактерий, грибов, вирусов, в том числе и ВИЧ, внутри трихомонад и позволяет объяснить неудачные попытки элиминации соответствующих микроорганизмов [5,7,23].

На сегодня доказана роль трихомоноза в развитии экстрагенитальной патологии, вторичной иммунной недостаточности, способности увеличивать риск развития гиперпластических процессов в мочеполовом тракте, а также влияние на психоэмоциональное состояние больных [5,7,8,12,23].

На сегодняшний день сведения и обобщающие данные о закономерностях распространения и формах проявления трихомонадной инвазии у беременных женщин и рожденных от них детей недостаточны и противоречивы. Из немногочисленных и литературных обзоров [2,9,14,15,17-20,22], известно, что трихомоноз беременных выявляется в пределах 1-55%, при этом инфекция диагностируется в 60% случаев у женщин с акушерско-гинекологической патологией и только в 35% случаев является моноинфекцией. У женщин, страдающих невынашиванием беременности, *T. vaginalis* встречается в 2,5 раза чаще, чем у неинфицированных женщин. Беременность при трихомонозе в 1,5-11% слу-

чаях прерывается в результате самопроизвольного выкидыша, мертворождения или заканчивается преждевременными родами и рождением детей с низкой массой тела. При этом в большинстве случаев не происходит идентификации инфекционного агента [2,11,14,18,19]. Противоречивые данные литературы не дают полного представления об истинной заболеваемости и формах проявления трихомоноза среди новорожденных. По обобщенным данным, примерно 5–7% детей, родившихся от женщин, инфицированных *T. vaginalis*, заражаются при прохождении через родовые пути матери, при этом у большинства из них отмечается отсутствие специфических клинических проявлений трихомонадной инвазии в раннем неонатальном периоде. Наряду с доказанными данными касательно интранатального инфицирования новорожденных трихомонадами, данные о внутриутробном заражении плода противоречивы, несмотря на то, что в литературе имеются единичные сообщения об обнаружении *T. vaginalis* в околоплодной жидкости и в легких у новорожденных [2,12,13,15,17]. В этой связи особый интерес представляют исследования по оценке роли цитоморфологических изменений в последе при трихомонадной инфекции, как фактора риска преждевременных родов и маркера внутриутробного инфицирования плода. В литературе имеются единичные описания фактов инфицирования *Trichomonas vaginalis* околоплодных вод и амниотических оболочек восходящим путем с формированием патоморфологической картины хориоамнионита и антенатального заражения плода [2,6,16,21,22]. Исходя из вышесказанного, по сей день весьма актуальными проблемами являются исследования влияния трихомоноза на гестационные и перинатальные риски, усовершенствование дородовой диагностики заражения плода, а также выделение групп инфекционного риска и прогнозирование развития и состояния здоровья детей.

Не решенными остаются вопросы своевременного рационального лечения и профилактики трихомоноза у беременных, в частности целесообразность назначения протистцидной терапии ввиду возрастных противопоказаний для новорожденных и ограниченного их применения во время беременности [2,3,10,19,20].

Таким образом, трихомонадная инвазия у беременных и новорожденных является актуальной медико-социальной проблемой. Углубленное изучение этой проблемы представляет интерес для последующего внедрения полученных результатов в практику специалистов данного профиля.

Целью исследования явилось изучение особенностей инвазии *Trichomonas vaginalis* среди беременных и новорожденных.

Материал и методы. Исследованы образцы вагинального содержимого беременной женщины и ее новорожденной дочки, околоплодной жидкости, а также амниотических оболочек. Верификация *Trichomonas vaginalis* осуществлялась бактериоскопически (мазки, окрашенные 1% раствором метиленового синего и по Грамму) и бактериологически. Возбудитель культивировали на обогащенной среде М 305 (основа бульона для трихомонад) производства HiMedia

(Индия), в условиях термостата при температуре 35-36°C. Исследования проводились согласно нормативным регламентирующим документам Министерства Здравоохранения Украины и международным стандартам [2,5,7].

Верификация других возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП) проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а для определения *Trichomonas tenax* и *Pentatrichomonas hominis* использовали экспериментальные авторские праймеры, которые разработаны и запатентованы для определения данных микроорганизмов с помощью наиболее современной модификации метода ПЦР, а именно ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) [1,7].

Образцы амниона изучали макроскопически и микроскопически. После стандартной проводки парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Использовали модификацию окраски по Малори с последующим описанием морфофункционального состояния амниотической оболочки [2,4,6].

Результаты и обсуждение. Ниже приводится случай собственного клинического наблюдения инвазии *Trichomonas vaginalis* беременной женщины и ее новорожденного ребенка. Исследование проводилось при наличии добровольного информированного согласия.

Пациентка И., 28 лет, поступила на родовую госпитализацию и родоразрешение в родильное отделение г. Харькова, Украина, в сроке гестации 36 – 37 недель. Из анамнеза жизни известно, что беременная жительница города, имеет высшее образование, частный предприниматель, в гражданском браке состоит 6 лет. Сопутствующие заболевания – atopический дерматит, гастродуоденит. Из акушерско-гинекологического анамнеза: менструальная функция с 12 лет без особенностей, половая жизнь с 15 лет, вне брака, в анамнезе 3 беременности (2 – самопроизвольные выкидыши на ранних сроках), одни роды (кесарево сечение), периодически применяет барьерную контрацепцию. У пациентки диагностировано: Хронический вульвовагинит, эндоцервицит, левосторонний сальпингоофорит. При постановке на учет по беременности была диагностирована трихомонадная инфекция. От этиологического лечения во время беременности категорически отказалась. Из вредных привычек – курит, в юношеском возрасте отмечала периодический прием психотропных препаратов. У ее гражданского мужа, К., 42 года, бактериологически была верифицирована *T. vaginalis*, до этого неоднократно проходил лечение у урологов по поводу неспецифического хронического простатита, систематически практикует внебрачные половые контакты. Из акушерского анамнеза настоящей беременности: Фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Угроза прерывания беременности (19-20 нед.). При плановом поступлении в роддом общее состояние удовлетворительное, АД 130/80 мм. рт. ст., пульс 78 уд/мин, температура 36,7°C. Жалобы на постоянный зуд и периодическое жжение в области половых органов, обильные выделения из влагалища молочного цвета, с неприятным резким запахом, появившиеся во время беременности, учащенное мочеиспускание. При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые оболочки розовые, без патологических элементов. Живот округлой формы, равномерно увеличен беременной маткой. Плодный пузырь цел. Влагалище рожавшей, слизистая оболочка гиперемирована, отечна. Вагинальное отделяемое в повышенном количестве, пенистого характера, с неприятным резким запахом. Эрозивных процессов на шейке матки не отмеча-

ется. Губки уретры умеренно гиперемированы и отечны, отмечается скудное отделяемое из уретры после ее массажа. Клинические анализы мочи и крови без особенностей. Роды в сроке гестации 38 недель (Кесарево сечение). Послеродовый период протекал без особенностей. Состояние после родовых швов в удовлетворительном состоянии, подъемов температуры не отмечалось. При исследовании на ИППП во время беременности *T. vaginalis* выявлена микроскопически и бактериологически. Другие виды трихомонад, а именно *Trichomonas tenax* и *Pentatrichomonas hominis*, а также другие ИППП, ВИЧ, ВПЧ, гепатиты В и С не обнаруживались. При микроскопии вагинального мазка: лейкоциты 40-60 в п/зр, эпителиальные клетки - 15–20 в п/зр, слизь - повышенное количество, повышенное количество грамположительных кокков. Для верификации *T. vaginalis* из околоплодных вод был произведен трансабдоминальный амниоцентез для забора образцов с последующей культуральной диагностикой. При культуральном исследовании околоплодной жидкости была обнаружена *T. vaginalis*.

С целью оценки роли цитоморфологических изменений в последе при трихомонадной инфекции было произведено морфологическое исследование амниотической оболочки данной женщины [2,4]. При макроскопическом исследовании отмечалось, что амниотические оболочки относительно тускловаты, полупрозрачные, с наличием белесоватых включений. При гистологическом исследовании амниона отмечались выраженные дистрофические изменения в эпителии, поля десквамации, фибриноидные и некробиотические изменения (Рис. 1, 2). Базальная мембрана амниона неравномерна. Встречаются участки ее выраженного утолщения, гомогенизации, а также одновременно зоны ее резкого истончения. При этом, эндотелий сосудов десквамирован, стенка сосудов резко утолщена, в одних случаях гомогенизирована, в других интенсивно инфильтрирована лимфоидными элементами.

Среди эпителиоцитов амниона нами были обнаружены одиночные клетки небольшого размера треугольной формы с наличием округлого ядра и базофильной цитоплазмы. Обнаруженные клетки в амнионе являются *Trichomonas vaginalis*. Надо отметить, что вокруг таких клеток в эпителии были наиболее выражены некробиотические процессы и степень воспалительных реакций. При этом, среди воспалительного инфильтрата преобладают макрофаги с незначительным количеством лейкоцитов (Рис. 3, 4).

При исследовании в трансмиссионном электронном микроскопе (ТЕМ) в образцах беременной женщины *T. vaginalis* округлой (овальной) формы значительно превалировали по количеству над паразитами классическим (грушевидным) морфотипом, по нашему мнению, за счет хронического течения трихомоноза. Овальный морфотип имеет характерные ультраструктурные особенности: наличие гетерогенной по плотности нуклеоплазмы, отсутствие типичных диктиосом и уплощенных цистерн аппарата Гольджи. В околоядерной области наблюдалось скопление различных по форме и по плотности везикул, отсутствие упорядоченности в расположении рибосом (у грушевидных форм возбудителя они располагались в области ядра и организовывались в полисомы). Кроме того, обращала на себя внимание частичная редукция системы внутренних мембран, аксоцилия, увеличение вакуолизации клеток, полиморфизм по размерам, форме и плотности гидрогеносом, по нашему мнению, за счет хронического течения трихомоноза у данной беременной женщины [5] (Рис 5, 6).

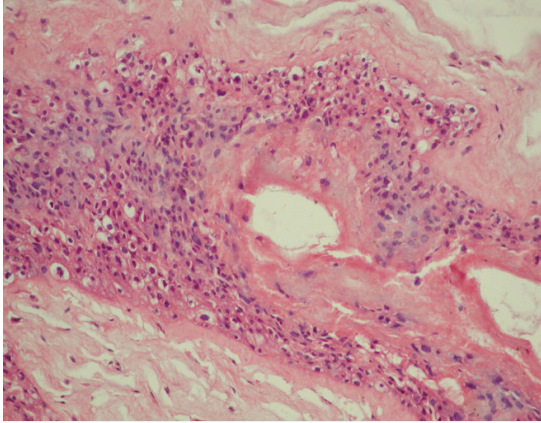


Рис.1. Дистрофические изменения клеток амниона, наличие полей десквамации, некробиотические изменения, неодинаковый размер клеток. Окраска гематоксилином и эозином, x100

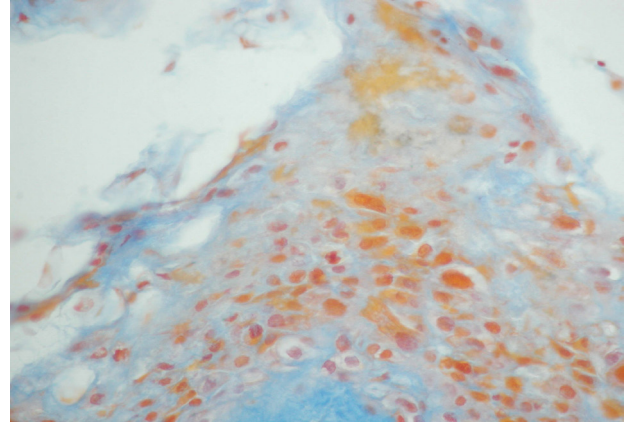


Рис.2. Зона формирования фибриноидного некроза, потеря ядрами ориентации относительно базальной мембраны (идет сверху вниз). Окраска по Малори, x100

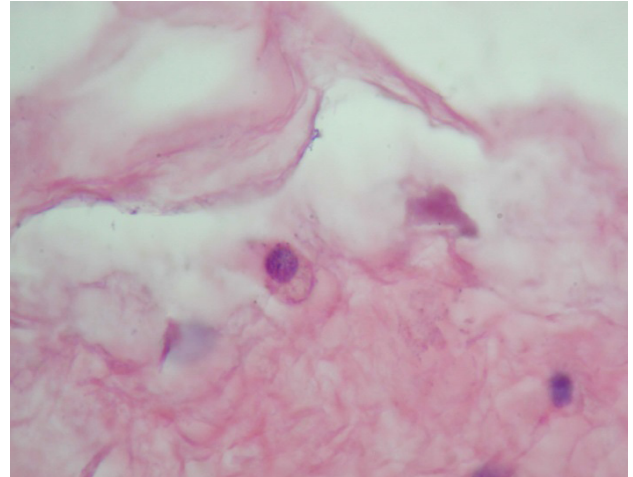
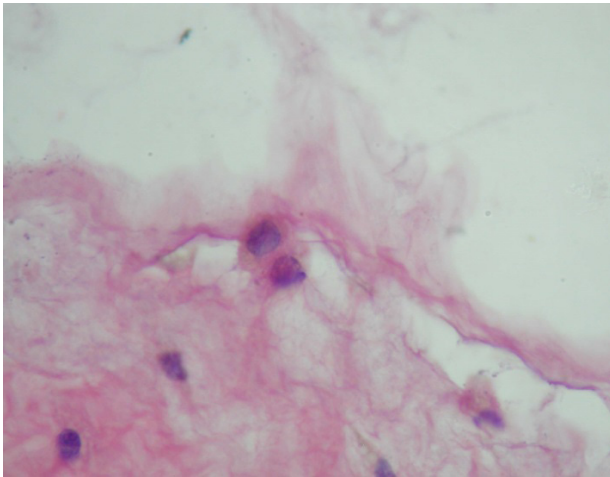


Рис. 3, 4. Наличие среди очагов фибриноидных изменений *T. vaginalis* (клетки с треугольными очертаниями и округлым ядром) Окр. гематоксилином и эозином, x1000

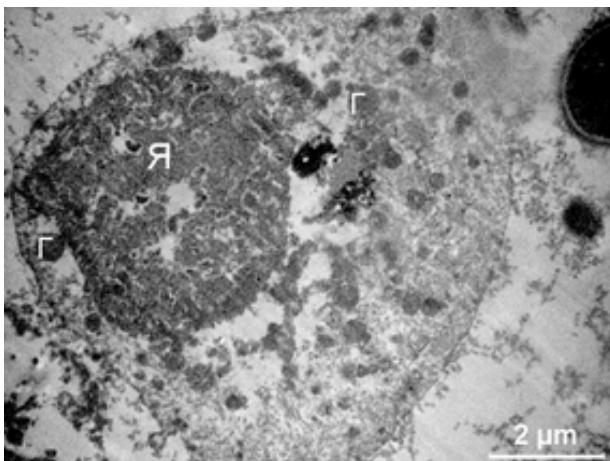


Рис. 5. Трихомонады грушевидной формы с деструкцией ядра (Я), цитолеммы и органоидов цитоплазмы (Г)

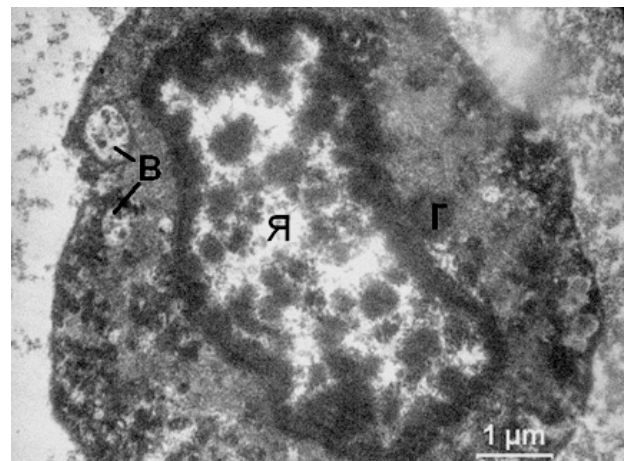


Рис. 6. *T. vaginalis* округлой формы. Ядро неправильной формы расположено по центру клетки простейшего. Цитолемма и кариолемма целостны. В цитоплазме средней электронной плотности обнаруживаются единичные гидрогеносомы (Г), многочисленные электронно-плотные везикулы. Кариоплазма значительно просветлена. Гетерохроматин крупными глыбками диффузно распределен по ядру и вдоль внутренней ядерной мембраны. В цитоплазме обнаруживаются пищеварительные вакуоли (В)

Исход родов: живая, доношенная девочка, с массой тела 3400 г, ростом 50 см. Оценка по шкале Апгар 7 - 8 баллов. Состояние ребенка удовлетворительное (t - 36,7°C, ЧД - 41 уд/мин, PS - 136 уд/мин). Пороков развития нет. Рефлексы периода новорожденности средней живости. Сосет активно. Крик громкий. Большой родничок 1смX1см. В легких – пуэрильное дыхание. Тоны сердца чистые, ритмичные. Живот мягкий, печень и селезенка не увеличены (по результатам УЗИ). Пуповинный остаток мумифицируется. Физиологическая потеря веса в пределах нормы. Стул и мочеиспускание в норме. Клиническое исследование крови и мочи без особенностей. Ранний неонатальный период протекал без особенностей.

Для оценки особенностей инвазии *T. vaginalis* половых путей новорожденной девочки в ранний неонатальный период, нами было проведено тщательное объективное урогенитальное и экстрагенитальное обследование. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки розовые, без патологических изменений. При осмотре наружных половых органов отмечались: умеренная отечность вульвы, отсутствие гиперемии ее слизистой оболочки, относительно больших размеров клитор, наличие обильной вязкой слизи и обтурация ею входа во влагалище, наличие незначительного нагрубания молочных желез. При микроскопии вагинального отделяемого отмечалось: кислая реакция (pH 4,0) вагинального содержимого, единичные лейкоциты и эритроциты, эпителиальные клетки. При культуральном исследовании вагинального отделяемого на 7 день жизни девочки была обнаружена *T. vaginalis*.

Вызывает также интерес то, что ни у одного из наблюдаемых пациентов не было установлено инвазии *Trichomonas nonvaginalis* – *Pentatrichomonas hominis* и *Trichomonas tenax*, которые, как известно из наших предыдущих исследований, обнаруживаются в мочеполовой системе пациентов с ИППП намного чаще, чем *T. vaginalis* [7].

После проведенного соответствующего этиотропного лечения отмечалось клинико-этиологическое выздоровление матери, ребенка и отца, подтвержденное контролем излеченности.

На основании вышеизложенного следует констатировать, что наличие урогенитального трихомоноза во время беременности у матери и отказа от этиологической терапии обусловило реализацию восходящего пути перинатального инфицирования. Заражение *T. vaginalis* околоплодных вод стало возможным в результате дефекта плодовых оболочек за счет морфофункциональных изменений с развитием хориоамнионита, который характеризуется массивными фибриноидными некрозами, склеротическими изменениями губчатого вещества, активной макрофагальной реакцией. Степень выраженности указанных изменений, на наш взгляд, обусловлена как вирулентностью возбудителя, так и состоянием иммунных механизмов в системе «мать-плацента-плод». При определенных условиях трихомонадная инвазия в неонатальном периоде способна вызывать только слабо выраженное воспаление. Отсутствие специфических клинических проявлений урогенитального трихомоноза у девочки в раннем неонатальном периоде можно объяснить транзитной эстрогенизацией, особенностями эпителиального покрова вульвы и влагалища новорожденных, кислой средой, а также участием материнских антител.

Полученные нами данные возможности восходящего пути перинатального инфицирования совпадают с данными, полученными другими исследователями [2,20,22].

Выводы. Данный клинический случай доказывает возможность инвазии *Trichomonas vaginalis* новорожденных детей не только во время прохождения ребенка через инфицированные родовые пути матери, но и восходящим путем за счет дефекта плодовых оболочек с развитием хориоамнионита, с последующим инфицированием околоплодных вод и возможным заражением плода. Подтверждено отсутствие специфических клинических проявлений урогенитального трихомоноза у детей в раннем неонатальном периоде, что затрудняет верификацию возбудителя. Поэтому особую практическую значимость приобретает выделение групп риска среди беременных с гинекологической патологией, проведением преемственных и адекватных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий при планировании и мониторинге беременности, с обязательным культуральным исследованием и применением соответствующего этиотропного лечения трихомоноза, что минимизирует риск заражения плода и развития у него гестационных и перинатальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. – 2-е изд. [Текст] / А.С. Быков, А.А. Воробьев, В.В. Зверев [и др.]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 340 с.
2. Бондаренко Г.М., Мавров Г.И., Осинская Т.В., Губенко Т.В., Унучко С.В., Щербак Ю.В. Перинатальная инвазия *Trichomonas vaginalis*, как проблема репродуктивной медицины // Журнал Национальной Академии медицинских наук Украины. 2016; 22(3–4): 368–376.
3. Котлова Ю. В., Курочкина Т. И., Сергиенко В. Г. Случаи диагностики и лечения трихомониаза у недоношенных новорожденных детей // Вестник Винницкого национального медицинского университета. 2009;13 (1/2):350–352.
4. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника: Руководство. М: Медицина.1996. 544 с.
5. Мавров Г.И., Федорич П.В., Джораева С.К., Осинская Т.В. Ультраструктурные особенности морфотипов *Trichomonas vaginalis*, выделенных от больных с хронической трихомонадной инвазией // Дерматология та венерология. 2018; 4 (82):17-22.
6. Фадеев А.С., Сулонова Н.В., Герасимова Л.И. Патоморфологические исследования последов на наличие признаков внутриутробного инфицирования. Социально-гигиенический мониторинг практика применения и научное обеспечение. М. 2000;1: С.122-124.
7. Федорич П.В., Зелений С.Б., Садовська О.А., Дудікова К.В. Порівняння ефективності діагностики трихомоніаза за культуральним методом та методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням праймерів для виявлення *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax* та *Pentatrichomonas hominis* // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017;1 (64):65–69.
8. Shcherbakova Yu., Kutasevych Ya., Mavrov G., Osinskaya T., Kalashnikova I. Assessment of psycho-emotional state in patients with sexually transmitted infections in vulnerable groups to HIV infection. – Europe Congress on Sexually Transmitted Infections, 5–7 September 2019, Tallinn, Estonia – P. 109-110.
9. Balaka B1, Agbèrè A, Dagnra A, Baeta S, Kessie K, Assimadi K. Genital bacterial carriage during the last trimester of pregnancy and early-onset neonatal sepsis // Arch. Pediatrics. – 2005; 12(5):514-9.
10. Bowden F.J., Garnett G.P. *Trichomonas vaginalis* epidemiology and analyzing a model of treatment intervention // Sex Transm. Infekt. 2000; 76(4); P. 248-256.

11. Brotman RM, et al. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women // *Sex. Transm. Dis.* 2012; 39:807–812.
12. Bruins MJ, Van Straaten ILM, Ruijs GJHM. Respiratory disease and *Trichomonas vaginalis* in premature newborn twins // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32:1029–1030.
13. Carter JE, Whithaus KC. Neonatal respiratory tract involvement by *Trichomonas vaginalis*: a case report and review of the literature // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008; 78:17–19.
14. Costello E., Sun Ch., Carlisle E., Morowitz M., Banfield J., Relman, D. Candidatus *Mycoplasma gireddii* replicates, diversifies, and co-occurs with *Trichomonas vaginalis* in the oral cavity of a premature infant // *Scientific Reports.* 2017; 7 (1): 37-64.
15. Cotch M.F., Pastorek J.G. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The vaginal Infections and Prematurity Study Group // *Sex. Transm. Dis.* 1997; 24:353–360.
16. Kemmerling U, Osuna A, Schijman AG, Truyens C. Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A Review About the Interactions Between the Parasite, the Placenta, the Maternal and the Fetal // *Neonatal Immune Responses Front Microbiol.* 2019; 10:1854.
17. McLaren L.S., Davis L.E., Healy G.R., James C.G. Isolation of *Trichomonas vaginalis* from the respiratory tract of infants with respiratory disease // *Pediatr.* 1983; 71, 6:888-890.
18. Rebecca M. Brotman, L. Latey Bradford, Melissa Conrad, Pawel Gajer, Kevin Ault, Ligia Peralta, Larry J. Forney, Jane M. Carlton, Zaid Abdo, Jacques Ravel. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women // *Sex Transm Dis.* 2012; 39(10): 807–812.
19. Saurina G.R., Mc Cormack W.M. Trichomoniasis in pregnancy // *Sex Transm Dis.* 1997; 24:361-363.
20. Silver B. J., Guy R. J., Kaldor J. M., Jamil M. S., Rumbold A. R. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: A systematic review and Meta-analysis // *Sexually Transmitted Diseases.* 2014; 41(6):369–376.
21. Smith LM, Wang M, Zangwill K, Yeh S. *Trichomonas vaginalis* infection in a premature newborn // *J. Perinatol.* 2002; 22:502–503.
22. Sparks RA, Williams G.L., Boyce JMH, Fitzgerald T.C., Shelley G. Antenatal screening for candidiasis, trichomoniasis, and gonorrhea // *Br J Vener Dis.* 1975; 61:110-5.
23. Fedorych P.V., Mavrov G.I. Incidence of Sexually Transmitted Infections: Local Study in Ukraine // *World Science.* 2018; 8(36):2.

SUMMARY

CLINICAL CASE OF TRICHOMONAS VAGINALIS INVASION OF THE PREGNANT WOMAN AND HER NEWBORN GIRL

¹Mavrov G., ¹Osinska T., ²Fedorych P., ²Hrechanska L.

¹State Institution “Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv; ²Ukrainian Military Medical Academy, Kiev, Ukraine

Objective - study of the features of *Trichomonas vaginalis* invasion in pregnant women and newborns.

The cultures of *Trichomonas* isolated from a pregnant woman, her newborn girl, as well as amniotic fluid were examined. The ultrastructure of the cells was studied using a TEM-125K microscope equipped with a SAI-01A system (SELM), using a DX 2 CCD camera and the KAPPA software package. The verification of STI pathogens was carried out by PCR, in particular, *Tricho-*

monas tenax and *Pentatrichomonas hominis* were identified by experimental original primers that were developed using real-time PCR (PCR-RT). The invasion of *Trichomonas vaginalis* of the genital tract of a newborn girl, amniotic fluid and amniotic membrane is characterized clinically and instrumentally.

We proved the possibility of *Trichomonas vaginalis* invasion of newborn children not only during the passage of the child through the infected birth canal, but also due to a defect in the fetal membranes with the development of chorioamnionitis, followed by infection of the amniotic fluid and possible infection of the fetus.

Keywords: *Trichomonas vaginalis*, amniotic fluid, amniotic membranes, chorioamnionitis, pregnant women, newborn.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНВАЗИИ TRICHOMONAS VAGINALIS БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ И ЕЕ НОВОРОЖДЕННОЙ

¹Мавров Г.И., ¹Осинская Т.В., ²Федорич П.В., ²Гречанская Л.В.

¹ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков; ²Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

Цель исследования - определение особенностей инвазии *Trichomonas vaginalis* у беременных и новорожденных.

Обследованы культуры трихомонад, выделенные от беременной женщины, ее новорожденной девочки, а также амниотическая жидкость. Ультраструктура клеток изучена с помощью микроскопа ПЭМ-125К, снабженного системой САИ-01А (SELM), с использованием CCD камеры DX 2 и пакета программ KAPPA. Для цитоморфологии использованы образцы амниона, окрашенные гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону в модификации по Малори. Верификация возбудителей инфекций, передающихся половым путем, проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для определения *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* использованы авторские праймеры в ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

Описана инвазия *Trichomonas vaginalis* половых путей новорожденной девочки, околоплодной жидкости и амниотической оболочки. Доказана возможность инвазии *Trichomonas vaginalis* новорожденных не только во время прохождения ребенка через родовые пути матери, но и по восходящим путям за счет дефекта плодовых оболочек (хориоамнионита), с инфицированием околоплодных вод и заражением плода.

რეზიუმე

TRICHOMONAS VAGINALIS-ის ინვაზიის კლინიკური შემთხვევა ორსულსა და მის ახალშობილ გოგონაში

¹გ.მავროვი, ¹ტ.ოსინსკაია, ²პ.ფედორიჩი, ²ლ.გრეჩანსკაია

ქდერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის ინსტიტუტი, უკრაინა; ²უკრაინის სამხედრო-სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა *Trichomonas vaginalis*-ის ინვაზიის თავისებურებების გამოვლენა ორსულებსა და ახალშობილებში. გამოკვლეულია ორსულიდან და მისი ახალშობილიდან გამოყოფილი ტრიქომონა-

დები, ასევე, ამნიონური სითხე. უჯრედების ულტრა-სტრუქტურა შესწავლილია სისტემა CAI-01A-ით (SELM) აღჭურვილი მიკროსკოპით, CCD კამერა DX 2-ის და პროგრამული პაკეტის KAPPA გამოყენებით. ამნიონის ნიმუშები ციტომორფოლოგიური კვლევისათვის იღებებოდა ჰემატოქსინით და ეოზინით, პიკროფუქსინით ვან გიზონის მიხედვით, მალორის მოდიფიკაციით. ინფექციის სქესობრივი გზით გადა-მდები გამომწვევების ვერიფიკაცია ხორციელდებოდა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით. *Trichomonas tenax*, *Pentatrichomonas hominis* განისაზ-

ღერა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის საავტორო პრაიმერების გამოყენებით რეალურ დროში.

აღწერილია *Trichomonas vaginalis*-ის ინვაზია ახალშობილი გოგონას სასქესო გზებში, სანაყოფე სითხესა და ამნიონურ გარსში. დამტკიცებულია *Trichomonas vaginalis*-ის ინვაზიის შესაძლებლობა ახალშობილებში არამარტო ახალშობილის გავლისას დედის სამშობიარო გზებში, არამედ აღმავალი გზითაც - სანაყოფე გარსების დეფექტის გამო (ქორიონამნიონტი), სანაყოფე წყლებისა და ნაყოფის ინფიცირებით.

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ – МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА КАЗАХСТАНА

¹Маханбеткулова Д.Н., ²Сапарбеков М.К., ³Токмурзиева Г.Ж., ²Утеулиев Е.С., ⁴Коньсбаева К.К.

¹Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»; ²АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»; ³Филиал «Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова» РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения»; ⁴Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Казахстан

Известно, что социально – демографические, организационно – медицинские факторы оказывают влияние на здоровье людей на протяжении всей жизни, включая детский и подростковый возраст. Особую остроту и актуальность вызывает состояние репродуктивного здоровья подростков обоих полов, которых следует назвать поколением надежды на оздоровление нации. По данным литературы, значимая доля расстройств репродуктивного здоровья возникает среди девочек, как результат заболеваний и патологии репродуктивной системы, начавшихся в детском и подростковом возрастах [1,7,13,16-18,20]. Уровень репродуктивного здоровья тесно сопряжен с соматическим здоровьем подростков и с неблагоприятным влиянием различных экологических факторов [6,20,22,24]. Для современных девочек-подростков характерны: высокая частота гинекологической патологии (аномальные маточные кровотечения, аменорея, дисменорея, воспалительные заболевания половых органов), увеличение числа нежелательной беременности, рост количества аборт, числа инфицирования ВИЧ – инфекцией, рост инфекции, передающейся половым путем (ИППП) [2,3,9,10,12,15]. Наблюдается тенденция увеличения частоты травматизма, самоубийств, курения, употребления алкоголя, наркотических средств, низкий, не соответствующий требованиям современности, уровень репродуктивного образования и неадекватное половое воспитание в семье. Анализ исследований казахстанских авторов показал, что исследования по проблеме репродуктивного состояния девочек-подростков носят преимущественно, характер обзоров литературы, в них наиболее подробно освещаются лишь структура, диагностика и лечение гинекологических нарушений. В Казахстане, выявлено ограниченное число работ по организации медико – социальной помощи девочкам – подросткам в соответствии с международными стандартами. Ощущается недостаток аналитических исследований по изучению распространенности гинекологических заболеваний в регионах, исходя из расчета интенсивных по-

казателей. В исследованиях не учитывались влияния многочисленных факторов риска на репродуктивное здоровье; при составлении программ охраны репродуктивного здоровья не внедрялся многофакторный подход. Исследования, проведенные в различных странах мира показывают, что в контексте современных проблем общественного здравоохранения на репродуктивный потенциал подростков оказывают значительное влияние различия в уровнях здоровья и доступе к медицинским услугам [4,5,19]. В этой связи, охрана репродуктивного здоровья детей и подростков должна формироваться на мультифакторных составляющих, которые основываются на межсекторальном взаимодействии по реализации социальной, демографической, организационно – медицинской политики государства по обеспечению здоровья подростков, снижения неравенства к услугам, формирующих репродуктивный потенциал здоровья населения.

На сегодняшний день уменьшение или сглаживание неравенств в здоровье населения рассматривается в Казахстане как одна из основных задач Государственной программы развития системы здравоохранения РК «Денсаулык» на 2016-2019 гг. Проблема неравенств в состоянии репродуктивного здоровья подростков приобретает в стране особую актуальность в условиях продолжающейся модернизации здравоохранения Казахстана. Директор Европейского регионального бюро ВОЗ Jakab Z. [25] отмечает, что в последнее время в Европе широко распространены несправедливые различия по показателям здоровья между сообществами и их отдельными группами, категориями населения. Они отражают различия в условиях жизни людей и влияют на масштабы и тенденции в проявлениях несправедливости в отношении здоровья. Предполагается, что применительно к репродуктивному здоровью девочек-подростков, неравенства, неравномерно распределяясь среди населения, сопровождаются существенным перераспределением доступа ко многим социальным, экономическим ресурсам, что отражается на качестве и результативности оказываемых медицинских услуг.

Цель исследования - оценка гинекологической и соматической патологии девочек-подростков г. Алматы для совершенствования мероприятий по улучшению репродуктивного здоровья данной категории населения.

Материал и методы. Основанием для выбора г. Алматы – крупного мегаполиса Казахстана в качестве объекта исследования по проблеме репродуктивного здоровья девочек-подростков послужили достаточно развитая медицинская и социальная инфраструктура города, т.е. ее модельные характеристики. В процессе исследования выкопировались данные по заболеваемости из амбулаторных карт (форма 25/у) Алматинского городского центра репродукции человека и отчетных форм Алматинского городского филиала «Республиканский центр электронного здравоохранения» за 2013-2018 гг.

При оценке структуры гинекологических заболеваний девочек-подростков рассчитывались абсолютные числа и процентные соотношения. Для определения тенденции соматической заболеваемости девочек-подростков проводилось вычисление интенсивных показателей на 1000 девочек (показатель превалентности) и ранжирование нозологических форм. Для каждого исследуемого параметра рассчитывались доверительные интервалы (ДИ) с 95% доверительной вероятностью.

При формировании идей, стратегии программы, дизайна данной работы авторы руководствовались принципами и методологией научного исследования, изложенными Е. DePouy and L.N. Gitlin [21]. Статистическая и математическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных

программ SPSS версия 22.0, Statistica версия 6.0 на персональном компьютере Aspire E 15 Intel Core i5 2,8 Гц.

Исследование одобрено локально – этической комиссией Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ», протокол № IRB – А 084 от 31.08.2017 г.

Результаты и обсуждение. Проведенные оценки гинекологической патологии девочек-подростков г. Алматы (таблицы 1,2) показали, что в структуре гинекологических заболеваний ведущее место занимают аномальные маточные кровотечения (удельный вес - 36,4%; распространенность на 1000 девочек - 0,55). Далее по значимости следуют воспалительные заболевания внутренних половых органов (удельный вес – 15,3%; распространенность на 1000 девочек – 0,24), дисменорея (удельный вес – 10,0%; распространенность на 1000 девочек – 0,17). В структуре воспалительных заболеваний выявлены: воспалительные заболевания наружных половых органов как вульвовагинит и вульвит. Основная причина данных заболеваний – хронические очаги инфекции, ЛОР – заболевания, инфекции мочевыводящих путей, аллергические заболевания, а также несоблюдение девочками правил личной гигиены.

Изучение динамики гинекологических заболеваний (аномальные маточные кровотечения, воспаление придатков, дисменорея), которые определяют нарушения менструальной функции у девочек [12,16,18], состоящих на диспансерном учете в городском центре репродукции человека г. Алматы, выявило особенности, представленные в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Удельный вес основных гинекологических заболеваний среди девочек-подростков г. Алматы за 2013-2018 гг. В скобках указаны доверительные интервалы (ДИ) с доверительной вероятностью в 95%

Наименование гинекологических заболеваний	Годы						\bar{X}
	2013 % (ДИ)	2014 % (ДИ)	2015 % (ДИ)	2016 % (ДИ)	2017 % (ДИ)	2018 % (ДИ)	
аномальные маточные кровотечения	51,4 (50,25;52,55)	37,7 (36,47;38,93)	28,3 (27,04;29,56)	16,0 (14,95;17,05)	40,1 (39,03; 41,17)	45,0 (44,04; 45,96)	36,4
дисменорея	1,5 (0;3,03)	5,7 (4,19;7,21)	0,6 (0;2,09)	18,5 (17,37;19,43)	14,9 (13,63; 16,17)	17,9 (16,73; 19,07)	10,0
амеорея	1,4 (0;3,03)	3,1 (1,57;4,63)	4,6 (3,14;6,06)	0,7 (0;1,84)	1,5 (0,13; 2,87)	2,2 (0,92; 3,48)	2,2
опсоменорея, олигоменорея	-	5,0 (3,48; 6,52)	-	17,3 (16,26;18,34)	3,0 (1,64; 4,36)	1,7 (0,42; 2,98)	6,8
синехии	4,2 (2,59;5,81)	5,7 (4,19;7,21)	8,7 (7,28;10,12)	8,2 (7,1;9,3)	3,5 (2,15; 4,85)	6,6 (5,35; 7,85)	6,2
воспаление придатков	21,8 (20,35;23,25)	22,6 (21,23;23,97)	16,2 (14,84;17,56)	9,2 (8,11;10,29)	13,9 (12,62; 15,18)	8,7 (7,46; 9,94)	15,3
спаечный процесс органов малого таза	2,1 (0,47;3,73)	3,1 (1,57;4,63)	4,0 (2,54;5,46)	6,5 (5,39;7,61)	9,9 (8,59; 11,21)	9,6 (8,37; 10,83)	5,9
поликистоз яичника	2,8 (1,18;4,42)	1,9 (0,36;3,44)	1,7 (0,22;3,18)	0,3 (0;1,44)	0,5 (0;1,88)	0,4 (0;1,69)	1,3
киста яичника	3,5 (1,88; 5,12)	3,1 (1,57; 4,63)	4,0 (2,54; 5,46)	8,2 (7,1; 9,3)	4,5 (3,15; 5,85)	3,5 (2,23; 4,77)	4,5
задержка полового развития	1,4 (0;3,03)	1,3 (0;2,84)	3,5 (2,04; 4,96)	3,1 (1,97; 4,23)	3,0 (1,64; 4,36)	1,3 (0,01; 2,59)	2,3
преждевременное половое развитие	4,9 (3,3;6,5)	6,9 (5,4;8,4)	9,2 (7,78; 10,62)	3,1 (1,97; 4,23)	3,5 (2,15; 4,85)	2,2 (0,92; 3,48)	5,0
аномалии развития половых органов	4,9 (3,3;6,5)	3,8 (2,28; 5,32)	19,1 (17,76; 20,44)	9,2 (8,11; 10,29)	2,0 (0,63; 3,37)	0,9 (0;2,19)	6,7
Всего	142 (100,0)	159 (100,0)	173 (100,0)	294 (100,0)	202 (100,0)	229 (100,0)	1199 (100,0)

Таблица 2. Распространённость гинекологической патологии среди девочек-подростков г. Алматы за 2013-2018 гг. (показатель на 1000 девочек)

Наименование гинекологических нарушений	Годы						\bar{X}
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
аномальные маточные кровотечения	0,73	0,55	0,39	0,38	0,60	0,64	0,55
дисменорея	0,02	0,08	0,01	0,44	0,22	0,25	0,17
аменорея	0,02	0,05	0,06	0,02	0,02	0,03	0,03
опсоменорея, олигоменорея	-	0,07		0,42	0,04	0,02	0,14
синехии	0,06	0,08	0,12	0,20	0,05	0,09	0,10
воспаление придатков	0,31	0,33	0,22	0,22	0,21	0,12	0,24
спаечный процесс органов малого таза	0,03	0,05	0,06	0,15	0,15	0,14	0,10
поликистоз яичника	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02
киста яичника	0,05	0,05	0,06	0,20	0,07	0,05	0,08
задержка полового развития	0,02	0,02	0,05	0,07	0,04	0,02	0,04
преждевременное половое развитие	0,07	0,10	0,13	0,07	0,05	0,03	0,08
аномалии развития половых органов	0,07	0,05	0,26	0,22	0,03	0,01	0,11
всего	1,43	1,45	1,37	2,39	1,49	1,42	1,59

Из таблицы 2 следует, что распространённость аномальных маточных кровотечений колебалась в пределах от 0,39 до 0,73 на 1000 девочек, среднее значение – 0,55. Показатели распространённости воспаления придатков среди девочек-подростков показатели составили 0,12 - 0,33, на 1000 девочек, среднее значение – 0,24, при дисменорее - 0,01-0,44, на 1000 девочек, среднее значение – 0,17.

Оценивая полученные данные по преобладанию аномальных маточных кровотечений, воспаления придатков и дисменореи в структуре и распространённости гинекологических заболеваний в г. Алматы, следует отметить, что данные нозологические формы, по всей вероятности, могут явиться своеобразным интегральным индикатором нарушений в репродуктивной сфере, поскольку они существенным образом влияют на менструальный цикл и определяют репродуктивный потенциал девочек-подростков.

При оценке репродуктивного потенциала девочек-подростков значимой составляющей является изучение распространённости общесоматической патологии.

В соответствии с задачами исследования проведена оценка распространённости соматическими заболеваниями среди девочек-подростков в возрасте 15-17 лет за 2013-2018 гг. Ранжирование интенсивных показателей на 1000 девочек выявило, что наиболее ведущие ранговые места занимали следующие нозологические формы: 1 ранговое место - заболевания органов дыхания (показатель - 424,3 на 1000 девочек), 2 – заболевания органов пищеварения (168,3 на 1000 девочек), 3 – заболевания глаз (68,9 на 1000 девочек), 4 – заболевания нервной системы (61,4 на 1000 девочек), 5 – заболевания мочеполовой системы (59,9 на 1000 девочек).

Таким образом, приведенные данные по изучению распространённости соматических заболеваний среди девочек-подростков г. Алматы выявили достаточно высокий уровень соматической патологии в возрастной группе 15-17 лет.

Оценивая полученные результаты следует отметить, что гинекологическая патология среди девочек-подростков в г. Алматы на протяжении последних 5 лет продолжает оставаться на стабильном уровне. В структуре гинекологических заболеваний преобладают аномальные маточные кровотечения (36,4%), воспалительные заболевания внутренних половых органов (15,3%) и дисменорея (10,0%).

Распространённость (превалентность) вышеуказанных гинекологических заболеваний составляет 0,55; 0,24 и 0,17 на 1000 девочек, соответственно, что негативно сказывается на реализации репродуктивной функции девочек, формируя серьезную социально – медицинскую проблему у ответственности и здравоохранения г. Алматы.

Отмечена неблагоприятная ситуация по распространению соматических заболеваний среди девочек-подростков. В структуре распространённости преобладают заболевания органов дыхания, органов пищеварения, глаз, болезни нервной и мочеполовой системы. Неблагоприятные тенденции в развитии соматической патологии среди девочек - школьников свидетельствуют о необходимости совершенствования здоровьесберегающих технологий в образовательных учреждениях. С начала 2017 г. в Казахстане «школьная медицина», ранее подчинявшаяся республиканскому ведомству по образованию, перешла под эгиду Министерства здравоохранения, что позволит на уровне учреждений первичного звена здравоохранения (ПМСП) эффективно осуществлять профилактические и оздоровительные программы по укреплению соматического здоровья подростков школьного возраста в соответствии с Европейской концепцией стандартов качества школьных медицинских услуг и компетенций для специалистов школьного здравоохранения [8].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что гинекологический и соматический статус подростков, являются значимыми индикаторами нарушений репродуктивной сферы девочек - подростков.

На репродуктивное и соматическое здоровье влияют также различные экологические факторы. В г. Алматы в настоящее время сохраняются проблемы экологического характера: высокий уровень выбросов загрязняющих веществ в атмосферу, загрязнение и истощение водных источников, земельных ресурсов; низкий объем переработки и утилизации отходов, что способствует их накоплению в окружающей среде; ухудшение здоровья населения, в том числе репродуктивного. Согласно репрезентативным данным Р.Ю. Султановой с соавт. [14] индекс загрязненности атмосферного воздуха г. Алматы составил 9,2 - это один из самых высоких показателей в республике. Основными загрязнителями атмосферного воздуха выступают диоксид азота, диоксид

серы, оксид углерода и взвешенные вещества. Они, в основном, и определяют экологический риск загрязнения атмосферы и негативно влияют на здоровье человека. Отмечается загрязнение подземных вод, являющихся основным источником питьевого водоснабжения Алматы. Основная масса участков загрязнения подземных вод характеризуется повышением минерализации, увеличением жесткости, сульфатов, хлоридов до значений, превышающих предельно допустимые концентрации.

Таким образом, кардинальные изменения состояния здоровья девочек - подростков в Казахстане невозможны без улучшения общего социально – экономического положения, повышения благосостояния населения, борьбы с негативными социальными явлениями, экологическими проблемами. Все эти проблемы должны решаться комплексно. Полагаем, что здесь необходима особая тактика и внимание со стороны органов и учреждений здравоохранения, детских и подростковых гинекологов города к данной категории населения. На эту сторону проблемы репродуктивного здоровья девочек в настоящее время обращает внимание Всемирная организация здравоохранения, которая констатирует, что здоровью и благополучию детей и подростков обоих полов необходимо уделять больше внимания [25].

С учетом проведенных исследований, авторами разработаны предложения, определяющие политику здравоохранения в системе репродуктивного здоровья девочек-подростков в Казахстане.

При разработке стратегии по охране здоровья детей и подростков рекомендуются следующие методологические принципы:

- а) учет всех этапов жизни молодых людей, основанные на фактических данных;
- б) стимулирование сильных партнерств и межсекторального сотрудничества;
- в) использование подхода, основанного на правах ребенка;

Отметим, что серьезной проблемой для общественного здравоохранения является существующее неравенство и экологические проблемы в отношении здоровья и благополучия населения, которые, безусловно, влияют на репродуктивный потенциал. Сопутствующие здоровью риски, зависящие от социально-демографических, медицинских, экологических детерминант диктуют необходимость внедрения межсекторальных действий, предполагающих вовлечение соответствующих областей как в сфере государственной политики, так и вне ее.

Основное направление службы охраны репродуктивного здоровья девочек-подростков должно быть профилактическим, при этом данная категория населения должна считаться особой медико-социальной группой.

Специализированную гинекологическую помощь данной категории населения рекомендуется совершенствовать по следующим направлениям: детская и подростковая гинекология; педиатрия; медицинские пункты, отдельные кабинеты в организациях образования; центры охраны здоровья детей школьного возраста на уровне ПМСП; привлечение неправительственных организаций, занимающихся проблемой здоровья детей и подростков.

Заключение. Для улучшения охраны репродуктивного здоровья девочек-подростков необходимо использовать многофакторный подход, обеспечивающий коррекцию нескольких факторов риска потенциально влияющих на репродуктивный потенциал. Рекомендуется внедрять комплекс медико – социальных мероприятий: интеграция всех

служб, в том числе вневедомственных (управление образования), обеспечивающих сохранение репродуктивного здоровья подростков; внедрение в практику общественного здравоохранения Казахстана высокоэффективных и высокотехнологичных форм специализированной гинекологической помощи данной категории населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукаюмова У.А., Турдалиева Б.С., Аимбетова Г.Е., Алёнова А.А. Поведенческие факторы риска, определяющие формирование репродуктивного здоровья молодежи // Вестник КазНМУ. – 2011. - № 4. – С. 49-51.
2. Акперли К.Р., Алиева Э.М., Гарашева М.А. Особенности физического развития девушек с аменореей в раннем репродуктивном периоде // Медицина. – 2014. - № 8. – С. 68-71.
3. Алимбаева Г.Н. Здоровье молодых: назад в XX век // Человек и лекарство – Казахстан. Гинекология.- 2018. - № 12 (107).- С. 2-7.
4. Антонова Е.В. Здоровье российских подростков 15-17 лет: состояние, тенденции и научное обоснование программы его сохранения и укрепления. М., 2009. – 115 с.
5. Ахметов В.И., Токмурзиева Г.Ж. Утеулиев Е.С. и другие. Укрепление потенциала служб общественного здравоохранения в Казахстане: стратегия межсекторальных мер по снижению неравенства в уровнях здоровья населения. – Медицина (Алматы). – 2017.- № 11. – С 2-8.
6. Бахтинов А.П. Влияние экологии среды на физическое и репродуктивное здоровье человека и роль каудальной нейросекреции в их патогенезе // Вестник Брянского Государственного университета, 2011. - № 4. – С. 94-97.
7. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Особенности репродуктивного поведения молодежи // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 12. – 95-99.
8. Европейская концепция стандартов качества школьных медицинских услуг и компетенций для специалистов школьного здравоохранения, 2014 – 18 с. (пер. с англ.).
9. Жамантаев О.К. Репродуктивное здоровье девочек и его профилактика // Медицина и экология. – 2014. - № 2. – С. 11-13.
10. Жатканбаева Г.Ж., Несипбаева Г.М., Садуакасова Ш.М., Насырова Ш.Т., Сарсенова Ж.М. Современные аспекты репродуктивного здоровья молодежи // Медицина. – 2014. - № 4. – С. 57-58.
11. Курбатов А.В., Амлаев У.К., Муравьев К.А. Современное состояние проблемы неравенства в здоровье: экологические, гендерные, экономические аспекты (обзор) // Вестн. Ставропол. университета. – 2014. -№ 74. – С. 24-28.
12. Мирзахметова Д.Д., Шакаралиева Э.М., Абдикаримова Р.Б. и другие Анализ факторов риска развития ювенильных маточных кровотечений и эффективность лечения // Медицина. – 2015. - № 4. – С. 38-42.
13. Махкамова З.Р., Голубова Т.Н., Санина Г. Н., Рындина Е.С. Анализ репродуктивного потенциала девочек разного возраста Республики Крым // Инновация в науке: сб. ст. по матер. IV междунар. науч. практ. конф. № 3 (52). Часть I. – Новосибирск: Сибак, 2016. – С. 104-113.
14. Султанова Р.Ю., Даутова А.З., Клушина О.А. Загрязнения окружающей среды города алматы казахстана и их влияние на здоровье населения // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. ст. по мат. IX междунар. студ. науч.-практ. конф. № 9. URL: <https://sibac.info/archive/nature/StudNatur%2004.04.2013.pdf>

15. Турдалиева Б.С., Аимбетова Г.Е., Рамазанова М.А., Алтынбекова У.А., Досмаилова И. Оценка состояния здоровья населения в современных условиях // Вестник КазНМУ. – 2014. - № 2 (4). – С. 1-4.
16. Уварова Е.В., Кулаков В.И. Современные проблемы репродуктивного здоровья девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. - № 1. – С. 7-10.
17. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек в России в начале XXI века // Акушерство и гинекология. – 2006. - № 5. – С. 21-30.
18. Фильгус Т.А., Рудзевич А.Ю., Кукарская И.И. Ювенильные кровотечения в современной популяции детей и подростков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. - № 6. – С. 887-890.
19. Agis D. Tsouros. Европейская сеть «Здоровые города». Вильнюс (Литва), 2015. – 9 с.
20. Candace Currie, Cara Zanotti, Antony Morgan et. al. Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012 (Health Policy for Children and Adolescents, No. 6. – 274 p.
21. Depoy E., Gitlin L. N. Introduction to research understanding and applying multiple strategies, fifth edition. 2016. <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323261715?role=student>
22. Improving environment and health in Europe: how far have we gotten? World Health Organization Regional Office for Europe, 2015 http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/276102/Improving-environment-health-europe-en.
23. Kaplan G.A. Childhood socioeconomic position and cognitive function in adulthood // Intern. J. of Epidem. 2001. – V.30. – 256-263.
24. Sloboda D. M., Hickey M., Hart R. Reproduction in females: the role of the early life environment // Human Reproduction Update, Volume 17, Issue 2, March-April 2011, Pages 210–227. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq048>
25. Jacab Z. Предисловие к обзору социальных детерминант в Европе // Обзор социальных детерминант по показателям здоровья в Европе: заключительный доклад ВОЗ. – Копенгаген, 2014. – С. 20-21.

SUMMARY

REPRODUCTIVE HEALTH OF GIRLS-TEENAGERS - AS A MEDICAL-SOCIAL PROBLEM OF KAZAKHSTAN

¹Makhanbetkulova D., ²Saparbekov M.,
³Tokmurziyeva G., ²Uteuliyev Y., ⁴Konysbayeva K.

¹Kazakhstan's Medical University «KSPH»; ²Kazakh Medical University of Continuing Education; ³"Scientific Center of Hygiene and Epidemiology" named after Kh. Zhumатов, the Branch of the National Public Health Center; ⁴Committee for quality control and safety of goods and services of the ministry of healthcare of the republic of Kazakhstan, Almaty, Kazakhstan

The purpose of the study - to evaluate the gynecological and somatic pathology of Almaty teenage girls in order to improve measures to improve the reproductive health of this category of the population.

As research materials, statistical data on the prevalence of gynecological pathology among teenage girls in Almaty were used, who sought medical help from the Almaty City Center for Human Reproduction (SCCR) and reporting forms from the Al-

maty city branch of the Republican Center for Electronic Health in 2013 to 2018. In work were applied: analytical, epidemiological, statistical techniques.

It is noted that the gynecological pathology of teenage girls in Almaty does not tend to decrease. In the structure of gynecological diseases, the leading place is occupied by abnormal uterine bleeding (specific gravity - 36.4%; prevalence per 1000 girls in Almaty is 0.55). Next in importance are inflammatory diseases of the internal genital organs (specific gravity - 15.3%; prevalence per 1000 girls - 0.24), dysmenorrhea (specific gravity - 10.0%; prevalence per 1000 girls - 0.17).

In order to improve the reproductive health protection of adolescent girls, it is necessary to implement a multifactorial approach that provides for the correction of several factors affecting the reproductive potential. It is recommended to implement a set of medical and social measures: the integration of all services ensuring the reproductive health of adolescents; introduction of highly effective and high-tech forms of specialized gynecological care to this category of the population in the practice of public health in Kazakhstan.

Keywords: reproductive health, adolescent girls, reproductive health protection.

РЕЗЮМЕ

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ – МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА КАЗАХСТАНА

¹Маханбеткулова Д.Н., ²Сапарбеков М.К.,
³Токмурзиева Г.Ж., ²Утеулиев Е.С., ⁴Конысбаева К.К.

¹Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»; ²АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»; ³Филиал «Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова» РГП на ПХВ «Национальный центр общественного здравоохранения»; ⁴Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алматы, Казахстан

Цель исследования – оценка гинекологической и соматической патологии девочек-подростков г. Алматы с целью совершенствования мероприятий по улучшению репродуктивного здоровья данной категории населения.

В качестве материалов исследования использовались статистические данные по распространенности гинекологической патологии среди девочек-подростков г. Алматы, обратившихся за медицинской помощью в Алматинский городской центр репродукции человека и отчетных форм Алматинского городского филиала «Республиканский центр электронного здравоохранения» за период 2013-2018 гг.

В работе применялись: аналитические, эпидемиологические, статистические методы исследования.

Для улучшения охраны репродуктивного здоровья девочек-подростков необходимо использовать многофакторный подход, обеспечивающий коррекцию нескольких факторов риска потенциально влияющих на репродуктивный потенциал. Рекомендуется внедрять комплекс медико – социальных мероприятий: интеграция всех служб, в том числе вневедомственных (управление образования), обеспечивающих сохранение репродуктивного здоровья подростков;

внедрение в практику общественного здравоохранения Казахстана высокоэффективных и высокотехнологичных форм специализированной гинекологической помощи данной категории населения.

რეზიუმე

მოზარდი გოგონების რეპროდუქციული ჯანმრთელობა, როგორც სამედიცინო-სოციალური პრობლემა ყაზახეთში

¹დ.მანანტკეულვა, ²მ.საპარბეკოვი, ³გ.ტოკმურზიევა, ⁴ე.უტეულიევი, ⁴კ.კონისბაევა

¹ყაზახეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ყაზახეთის უწყვეტი განათლების სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ხ.უშმატოვის სახელობის პიგიენისა და ეპიდემიოლოგიის სამეცნიერო ცენტრი (ფილიალი), საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, ⁴ყაზახეთის რესპუბლიკის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს საქონლისა და მომსახურების ხარისხის კონტროლისა და უსაფრთხოების კომიტეტი, ალმატი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქალბატონში მცხოვრები მოზარდი გოგონების გინეკოლოგიური და სომატური პათოლოგიის შეფასება ამ კატეგორიის მოსახლეობის რეპროდუქციული ჯანმრთელობის

გაუმჯობესებაზე მიმართული ღონისძიებების სრულყოფის მიზნით.

კვლევის მასალად გამოყენებულია სტატისტიკური მონაცემები ქალბატონში მცხოვრებ მოზარდ გოგონებში გინეკოლოგიური პათოლოგიის გავრცელების შესახებ, რომელთაც სამედიცინო დახმარებისათვის მიმართეს ადამიანის რეპროდუქციის ალმატის საქალაქო ცენტრს, ასევე, “ელექტრონული ჯანმრთელობის რესპუბლიკური ცენტრის” ალმატის ფილიალის საანგარიშო ფორმები 2013-2018 წწ. პერიოდში.

ნაშრომში გამოყენებულია კვლევის ანალიტიკური, ეპიდემიოლოგიური და სტატისტიკური მეთოდები.

დადგენილია, რომ მოზარდი გოგონების რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დაცვის გაუმჯობესებისათვის აუცილებელია მრავალფაქტორული მიდგომის გამოყენება, რაც იძლევა რეპროდუქციულ პოტენციალზე მოქმედი რამდენიმე ფაქტორის კორექციის საშუალებას. რეკომენდებულია სამედიცინო-სოციალური ღონისძიებების კომპლექსის დანერგვა: მოზარდების რეპროდუქციული ჯანმრთელობის შენარჩუნების უზრუნველყოფელი ყველა სამსახურის, მათ შორის არასაუწყებო სამსახურების (განათლების სამმართველო), ინტეგრაცია; მოსახლეობის ამ კატეგორიისათვის გინეკოლოგიური დახმარების მაღალეფექტური და მაღალტექნოლოგიური სპეციალიზებული ფორმების დანერგვა ყაზახეთის საზოგადოებრივ ჯანდაცვაში.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ РАННЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Коломеец Ю.С.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Мочекаменная болезнь – полиэтиологическое заболевание, возникающее вследствие нарушения обмена веществ, сопровождается образованием камней в мочевых путях. Распространенность мочекаменной болезни в Украине занимает второе место после инфекции мочевых путей среди всех урологических заболеваний. Средний риск образования камней в течении жизни составляет 5-10%. Заболевание протекает с явлениями острого и/или хронического пиелонефрита, частыми рецидивами мочекаменной болезни (30-80%), что, в свою очередь, приводит к возникновению почечной недостаточности, инвалидизации и смертности больных [1-3,5,11].

Развитие гнойно-септических осложнений на фоне обструкции мочевых путей, часто приводит к развитию уросепсиса, бактериемического шока [1,11,12]. Исходя из этого, акцент при оказании медицинской помощи таким больным необходимо делать, с одной стороны, на совершенствование методов метафилактики, с другой – на совершенствование оценки ее эффективности по восстановлению состояния паренхимы почки у каждого больного [3,7-9].

В настоящее время маркерами повреждения почек принято считать протеинурию, креатинин и скорость клу-

бочковой фильтрации. При хронической болезни почек данные маркеры выявляют уже позднюю стадию поражения, когда лекарственная терапия не всегда эффективна и процесс поражения почек необратим. Исходя из вышеизложенного, по сей день особое внимание уделяется поиску так называемых маркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих раннее выявление патологических изменений в почках, определение их характера, проводить дифференциацию поражений разных отделов, установление стадии процесса и оценку выраженности воспаления и интенсивности фиброгенеза [6,12,13].

Исследование маркеров раннего повреждения почек имеет важное клиническое значение с точки зрения их рассмотрения в качестве прогностических факторов тяжести и прогрессирования заболеваний, связанных с острой или хронической болезнью почек.

Целью исследования явилось определить эффективность применения маркеров раннего повреждения почек у больных мочекаменной болезнью для верификации инфекционно-воспалительных осложнений и моделирования алгоритма дальнейшей тактики лечения.

Материал и методы. Наблюдались 70 пациентов с диагнозом мочекаменная болезнь и 15 условно клинически здоровые лица. Открытое клиническое исследование проводилось на базе урологического отделения Запорожской городской больницы экстренной и скорой медицинской помощи.

Согласно цели и задач исследования, все больные были разделены на 3 основные группы: I группа – 36 (51,43%) больных мочекаменной болезнью, которым проводилась консервативная терапия. Возраст больных составил 46,0 лет (32,0;61,5), II группа – 34 (48,57%) пациента, которым выполнено оперативное вмешательство. Возраст больных составил 45,5 лет (33,0;57,0). III группа (контрольная) – 15 условно клинически здоровых лиц, которым проведено иммунологическое исследование. Возраст исследуемых составил 37,0 лет (28,0;51,0). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование включало: анализ анамнеза заболевания, жалобы больного, результаты общеклинических лабораторных исследований крови и мочи, посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, биохимическое исследование крови (состав креатинина, общего и прямого билирубина, глюкозы, электролитов крови). Комплексная инструментальная диагностика включала в себя: ультразвуковое исследование мочевого пузыря и мочевыводящих путей, рентгенологическое исследование (исследование анатомического и функционального состояния почек и мочевых путей).

Для оценки иммунного статуса и функционального состояния почек при госпитализации пациентов в стационар выполняли лабораторно-иммуноферментное исследование мочи: определяли количество противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , моноцитарный хемотаксический фактор – MCP-1) и биомаркеров раннего повреждения почек (β_2 -микроглобулин и человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной – NGAL).

Полученные результаты заносились в базу данных Microsoft Excel, проводилась их статистическая обработка с помощью пакета программы Statistical 13.0. Проверку дан-

ных на нормальность выполняли согласно критерия Шапиро - Уилка. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q_{25} ; Q_{75}). Разница показателей в независимых группах оценивалась по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Достоверными считали результаты различий при уровне значимости $P \leq 0,05$. В качестве методов оценки диагностической способности использовались такие показатели как чувствительность (Se) и специфичность (Sp), которые определялись методом ROC – анализа с построением ROC – кривой.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с диагнозом мочекаменная болезнь осуществлялся забор крови и мочи для исследования показателей клеточного и гуморального звена иммунитета (таблица 1).

Согласно анализа результатов у больных I группы (n=36) лейкоцитоз наблюдался у 23 (63,89%) больных, повышение палочкоядерных - у 14 (38,89%), СОЭ – у 10 (27,78%), креатинина – у 13 (36,11%) больных. Во II группе (n=34) лейкоцитоз выявлен у 15 (44,12%) больных, повышение палочкоядерных - у 15 (44,12%), СОЭ – у 12 (35,29%), креатинина – у 16 (47,06%) больных.

Достоверных различий в рассматриваемых показателях периферической крови не получено. Отсутствие выраженного лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение показателей СОЭ и креатинина в первые 24-48 часов при госпитализации не могут достоверно указывать на 100% отсутствие инфекционно-воспалительного процесса в почках. Именно по этой причине, анализ этих показателей необходимо проводить дополнительными специфическими методами исследования, с обязательным учетом клинической картины заболевания.

Исходя из вышеизложенного следует учитывать что общий и биохимический анализы крови, хотя и являются обязательными методами обследования больных с диагнозом мочекаменная болезнь, не всегда позволяют выявить ранние признаки инфекционно-воспалительного процесса в почках. Вследствие чего, нами выполнены иммуноферментные исследования мочи больных мочекаменной болезнью (таблица 2).

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов I, II и III групп, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Консервативное лечение (I) n=36	Оперативное лечение (II) n=34	Контрольная группа(III) n=15	P
Лейкоциты, (Г/л)	10,35 (8,40;12,20)	8,30 (6,20;12,00)	6,00 (5,10;6,40)	$>0,05$ $0,0001$ _{p1-2} $0,007$ _{p1-3} $0,007$ _{p2-3}
Палочкоядерные, (%)	3,5 (2,0;8,0)	4,5 (2,0;9,0)	3,0 (2,0;5,0)	$>0,05$ $>0,05$ _{p1-2} $>0,05$ _{p1-3} $>0,05$ _{p2-3}
СОЭ, (мм/час)	9,5 (3,5;18,0)	12,0 (6,0;20,0)	7,0 (5,0;9,0)	$>0,05$ $>0,05$ _{p1-2} $>0,05$ _{p1-3} $>0,05$ _{p2-3}
Креатинин, (мкм/л)	101,80 (93,00;118,75)	101,90 (88,0;110,60)	94,3 (88,1;100,1)	$>0,05$ $0,02$ _{p1-2} $>0,05$ _{p1-3} $>0,05$ _{p2-3}

примечание: $P \leq 0,05$ – достоверные различия; P_{1-2} - сравнение показателей I и II групп; P_{1-3} - сравнение показателей I и III групп; P_{2-3} - сравнение показателей II и III групп

Таблица 2. Сравнительный анализ уровня цитокинов и биомаркеров раннего повреждения почек у пациентов I, II и III групп, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Консервативное лечение (I) n=36	Оперативное лечение (II) n=34	Контрольная группа (III) n=15	P
β_2 – микроглобулин, (пг/мл)	0,1255 (0,0705;0,2290)	0,2010 (0,1190;0,7670)	0,1920 (0,1170;0,2610)	0,006 _{p1-2} >0,05 _{p1-3} >0,05 _{p2-3}
IL - 1 β , (пг/мл)	1,18 (0,28;2,58)	8,12 (0,62;13,88)	0,10 (0,06;0,21)	0,030 _{p1-2} 0,0003 _{p1-3} 0,00002 _{p2-3}
липокалин, ассоциированный с NGAL (пг/мл)	2,4 (1,8;4,2)	4,4 (2,6;22,2)	5,8 (2,3;8,2)	0,004 _{p1-2} >0,05 _{p1-3} >0,05 _{p2-3}
MCP-1 (пг/мл)	927,250 (236,525;2517,550)	472,250(159,400;1121,350)	149,760 (103,750;186,420)	>0,05 _{p1-2} 0,0004 _{p1-3} >0,05 _{p2-3}

примечание: $P \leq 0,05$ – достоверные различия; P_{1-2} - сравнение показателей I и II групп; P_{1-3} - сравнение показателей I и III групп; P_{2-3} - сравнение показателей II и III групп

Из таблицы сравнительного анализа следует, что при инфекционно-воспалительном процессе достоверно повышается концентрация маркеров раннего повреждения почек, а именно: β_2 -микроглобулин, IL-1 β и липокалин, ассоциированный с NGAL. При сравнительной характеристике MCP-1 не является статистически достоверной значимой.

Анализ результатов проведенного исследования у больных мочекаменной болезнью позволяет сделать вывод, что значимым дополнительным тестом для выявления инфекционно-воспалительных осложнений в раннем периоде заболевания является иммуноферментное исследование цитокинов (IL-1 β) и предикторов раннего повреждения почек (β_2 – микроглобулин и липокалин, ассоциированный с NGAL) в моче.

Именно при возникновении инфекционно-воспалительного процесса, по результатам проведенных нами исследований, эти показатели были достоверно более информативны, чем общелабораторные (лейкоциты, палочкоядерные, СОЭ и креатинин). Другим значимым фактором является то, что определение концентрации маркеров раннего повреждения почек весьма информативно для более ранней диагностики инфекционно – воспалительных осложнений (в первые 12-24 часа) и выбора дальнейшей тактики лечения.

Для определения специфичности и чувствительности данных маркеров раннего повреждения почек выполнен ROC – анализ и построение модели логистической регрессии.

Модель логистической регрессии для β_2 – микроглобулина:

$$y = \frac{1}{1 + e^{0,698 - 2,252x}}$$

где x – уровень β_2 – микроглобулина, пг/мл; y – вероятность;

Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,707; точка отсечения (Cut off point) - 0,13 пг/мл (Рис. 1).

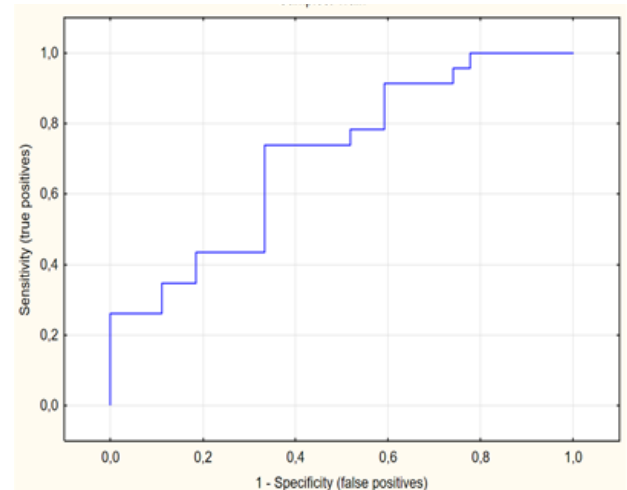


Рис. 1. ROC – кривой для β_2 – микроглобулина

Показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) β_2 – микроглобулина представлены в таблице 3. Согласно результатам оценки чувствительность показателя составляет 73,5%, специфичность – 55,6%.

Модель логистической регрессии для IL-1 β :

$$y = \frac{1}{1 + e^{0,263 - 0,016x}}$$

где x – уровень IL – 1 β , пг/мл; y – вероятность.

Таблица 3. Показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) β_2 – микроглобулина по группам

Группа	<0,13 пг/мл	>0,13 пг/мл
Оперативное лечение (II) n=34	9	25
Консервативное лечение (I) n=36	20	16

Таблица 4. Показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) IL-1 β по группам

Группа	Меньше 6 пг/мл	Больше 6 пг/мл
Консервативное лечение (I) n=36	29	7
Оперативное лечение (II) n=34	15	19

AUC равна 0,689, Cut off point - 6 пг/мл (Рис. 2).

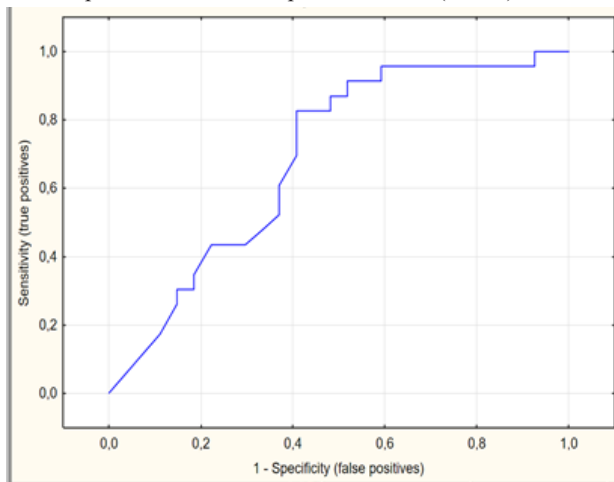


Рис. 2. ROC – кривой для IL-1β

Показатели Se и Sp IL-1β представлены в таблице 4. Согласно результатам оценки чувствительность показателя составляет 55,9%, специфичность – 80,6%.

Модель логистической регрессии для липокалина, ассоциированного с NGAL:

$$y = \frac{1}{1 + e^{0,5414 - 0,0606 x}}$$

где x – уровень липокалина, ассоциированного с NGAL, пг/мл; y – вероятность.

AUC равна 0,678; Cut off point - 11 пг/мл (Рис. 3).

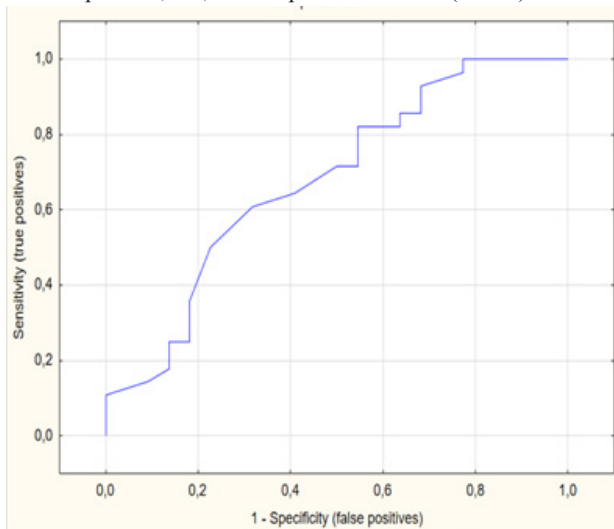


Рис. 3. ROC – кривой для липокалина, ассоциированного с NGAL

Показатели Se и Sp липокалина, ассоциированного с NGAL, представлены в таблице 5. Согласно результатам оценки чувствительность показателя составляет 32,4%, специфичность – 86,1%.

Таблица 5. Результаты оценивания липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL) в группах

Группа	Меньше 11 пг/мл	Больше 11 пг/мл
Консервативное лечение (I) n=36	31	5
Оперативное лечение (II) n=34	23	11

Проведенный ROC-анализ маркеров раннего повреждения почек с определением чувствительности и специфичности позволяет составить дальнейший алгоритм действия по определению метода лечения.

Анализ, проведенный в I группе (n=36) выявил показатели маркеров раннего повреждения почек в пределах нормы у 18 (50%) пациентов, что свидетельствует об отсутствии инфекционно-воспалительных осложнений. Повышение одного из трех маркеров повреждения почек выявлено у 10 (27,8%) пациентов, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево - у 4 (11,0%), повышение креатинина - у 2 (5,6%) пациентов (Рис. 4).

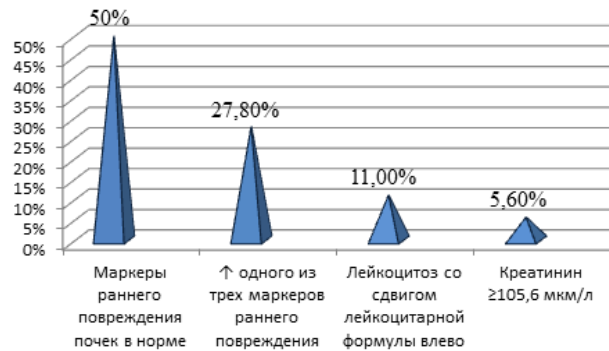


Рис. 4. Сравнительный анализ результатов общелабораторных и иммуноферментных показателей I группы

Повышение двух и более показателей маркеров раннего повреждения указывает на выраженный инфекционно-воспалительный процесс у 8 (22,2%) больных, а показатели креатинина выше нормы выявлены у 3 (8,3%) пациентов; лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево - у 1 (2,8%) больного (Рис. 5).

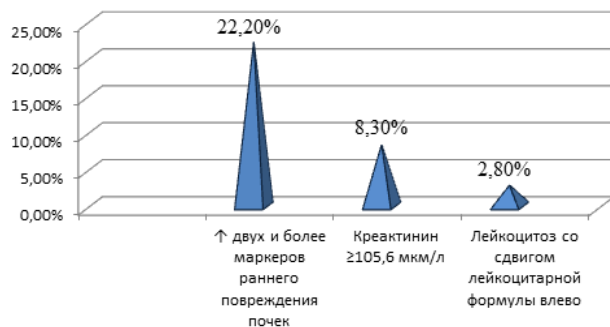


Рис. 5. Взаимосвязь между результатами общелабораторных и иммуноферментных показателей I группы

Анализ данных II группы (n=34) выявил все маркеры раннего повреждения почек лишь у 3 (8,8%) больных. Повышение одного из трех показателей маркеров раннего повреждения обнаружено у 17 (50%) пациентов, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево - у 4 (11,8%), повышение креатинина - у 9 (26,5%) больных (Рис. 6).

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей маркеров раннего повреждения почек у больных I и II групп

Группа	0	1	2	3
консервативное лечение (I)	18	10	6	2
оперативное лечение (II)	3	17	4	10

примечание: 0 – все маркеры раннего повреждения почек в норме; 1 – повышение одного из трех показателей маркеров раннего повреждения почек; 2 – повышение двух из трех показателей маркеров раннего повреждения почек; 3 – повышение всех трех показателей маркеров раннего повреждения почек

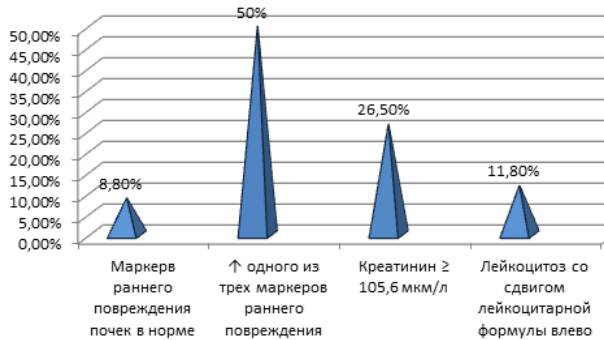


Рис. 6. Сравнительный анализ результатов общелабораторных и иммуноферментных показателей II группы

На наличие выраженного инфекционно-воспалительного процесса указывает повышение двух и более показателей маркеров раннего повреждения почек у 14 (41,2%) больных, тогда как лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево выявлен лишь у 4 (11,8%) пациентов, повышение креатинина – у 6 (17,6%) (Рис. 7, таблица 6).

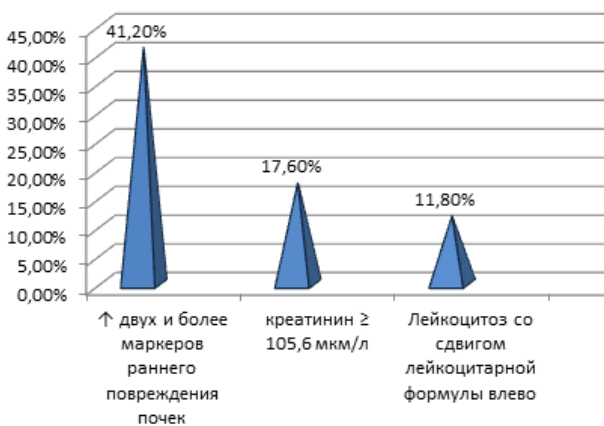


Рис. 7. Показатели результатов общелабораторных и иммуноферментных исследований

Приведенная выше таблица позволяет смоделировать алгоритм дальнейшего лечения больных мочекаменной болезнью. В случаях, когда из трех маркеров раннего повреждения почек только у одного определяется повышение показателей, следует рекомендовать продолжить консервативную терапию с усилением диагностического контроля. При повышении двух и более показателей рекомендуется выполнение urgentного оперативного лечения, направленного на дренирование почки с последующим назначением антибактериальной и противовоспалительной терапии.

Заключение. В результате проведенного клинического исследования установлено, что применение маркеров раннего повреждения почек в качестве диагностического критерия инфекционно-воспалительного процесса является

более информативным, чем общелабораторные показатели, такие как лейкоциты, палочкоядерные, СОЭ и креатинин.

Повышение показателей маркеров раннего повреждения почек практически в 50% случаев указывает на наличие инфекционно-воспалительного процесса до возникновения клинических и лабораторных изменений в первые 12-24 часа. Тогда как показатели общепринятых маркеров повреждения почек, такие как протеинурия, креатинин и скорость клубочковой фильтрации, позволяют судить о возникновении патологического процесса лишь через 48 часов.

Учитывая вышеизложенное, смоделирован алгоритм дальнейшего лечения больных мочекаменной болезнью, что позволит предупредить развитие более поздней стадии инфекционно-воспалительного осложнения и ускорить процесс полного выздоровления пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранник С.І., Крижановський І.Д., Білий І.Б., Баранник А.С. Лікування та профілактика гнійно – септичних ускладнень і уросепсису після дистанційної літотрипсії. Шпитальна хірургія. – 2013.- №3(63). – С.118-119.
2. Возіанов С.О., Сайдакова Н.О., Старцева Л.Н. Стан та перспективи розвитку урологічної служби України. Урологія. – 2013. – Т.17. - №3. –С.89-95.
3. Ключ А.Л. Метафілактика фосфорнокислого нефролітазу з урахуванням передумов виникнення рецидивного каменеутворення: Автор. канд.мед.наук: 14.01.06. – К.:2014;19.
4. Мартов А.Г. Сравнительное исследование эффективности электроимпульсного и лазерного литотрипторов in vitro. Урологія.- 2013. – №2. –С.70-78.
5. Пасечніков С.П. Урологія. Вінниця. Нова Книга. -2013. – С.218-236.
6. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. Практическая медицина. -2014. - №3 (80). –Т1. –С.125-130.
7. Черненко В.В., Ключ А.Л., Савчук В.И., Желтовская Н.И. Особенности лечения и метафилактики фосфорнокислого нефролитиаза. Матеріали науково-практичної конференції. Актуальні питання сучасної урології, сексології, андрології. Дніпро. – 2014. – С.28-38.
8. Черненко Д.В., Черненко В.В., Желтовская Н.И. Лечение больных с резидуальными камнями почек после перкутанной нефролитотрипсии. Здоровье мужчины. -2014. -№3(50). –С.116-118.
9. Geraghty R. [et.al.]. Shock wave lithotripsy outcomes for lower pole and non – lower pole stones from a university teaching hospital: Parallel group comparison during the same time period. Urol. Ann. – 2015 Jan-Mar. – Vol.7.- №1.- P.46-48.
10. Kirkegard J. [et.al.]. Outpatient endoscopic treatment of ureteric stones: Five years' experience in a self – contained outpatient surgery unit. Scand. J. Urol.- 2015.- Vol. 49. - №5. – P. 395-399.
11. Shoag J., Haplern J., Goldfarb D.S., Eisner B.H. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis. J. Urol.- 2014.- V 192 (5).- P. 1440-1445/

12. Turk C. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur. Urol.- 2016. Mar. - Vol. 69. -№3.- P. 468-474.

13. Zhang J. [et.al.]. New potential solutions for the hemolysis of urinary phosphate calculi determined by an in vitro study. Urolithiasis. – 2015 Apr.- Vol. 43. - №2. – P. 147-153.

SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF THE MARKERS OF EARLY KIDNEY INJURY IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF INFECTIOUS INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ULCEROUS DISEASE

Kolomoets Y.

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

The aim of this study was to determine the effectiveness of the use of markers of early kidney damage in patients with urolithiasis to verify infectious and inflammatory complications and to model an algorithm for further treatment tactics.

The study is based on an analysis of the results of examination and treatment of 70 patients and 15 conditionally clinically healthy individuals who were included in the control group. All patients were divided into two groups, depending on the treatment. An enzyme immunoassay of urine was performed for all subjects to determine the level of markers of early kidney dam-

age. As a result of a clinical study, it was determined that an increase in the markers of early damage to the kidneys indicates the presence of infectious and inflammatory complications before the onset of clinical and general laboratory changes in almost 50% of cases, which will allow us to simulate an algorithm for the tactics of further treatment.

Keywords: Urolithiasis, acute and/or chronic pyelonephritis, chronic kidney disease, cytokines, and biomarkers of early kidney damage.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ РАННЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Коломоец Ю.С.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось определение эффективности применения маркеров раннего повреждения почек у больных мочекаменной болезнью для верификации инфекционно-воспалительных осложнений и моделирования алгоритма дальнейшей тактики лечения.

Исследованы 70 больных мочекаменной болезнью. Контрольную группу составили 15 условно клинически здоровых лиц. Больные, в зависимости от проведенного лечения, распределены на две группы. Исследуемым выполнен им-

муноферментный анализ мочи с целью определения уровня маркеров раннего повреждения почек.

В результате проведенного клинического исследования установлено, что повышение показателей маркеров раннего повреждения почек указывает на наличие инфекционно-воспалительных осложнений до возникновения клинических и общелабораторных изменений почти в 50% случаев, что позволяет разработать алгоритм тактики дальнейшего лечения.

რეზიუმე

თირკმლების ადრეული დაზიანების მარკერების პროგნოზული მნიშვნელობა ინფექციურ-ანთებით გართულებების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისათვის პაციენტებში შარდ-კენჭოვანი დაავადებით

ი.კოლომოეცი

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თირკმლების ადრეული დაზიანების მარკერების გამოყენების ეფექტურობის განსაზღვრა ინფექციურ-ანთებით გართულებების ვერიფიკაციისა და მკურნალობის შემდგომი ტაქტიკის ალგორითმის მოდელირებისათვის.

კვლევა ეფუძნება 70 პაციენტის და 15 პირობითად კლინიკურად ჯანმრთელი პირის (საკონტროლო ჯგუფი) გამოკვლევის შედეგების ანალიზს. ავადმყოფები, ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით, განაწილდა ორ ჯგუფად. თირკმლების ადრეული და-

ზიანების მარკერების დონის განსაზღვრის მიზნით გამოკვლეულთ ჩატარდა შარდის იმუნოფერმენტული ანალიზი.

ჩატარებული კლინიკური კვლევის შედეგად განისაზღვრა, რომ თირკმლების ადრეული დაზიანების მარკერების დონის მატება შემთხვევათა 50%-ში კლინიკური და საერთო ლაბორატორიული ცვლილებების აღმოცენებამდე მიუთითებს ინფექციურ-ანთებით გართულებების არსებობის შესახებ, რაც იძლევა მკურნალობის შემდგომი ტაქტიკის ალგორითმის მოდელირების შესაძლებლობას.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ СРЕДСТВАМ У МИКРООРГАНИЗМОВ ОЧАГА ГНОЙНОГО ВОСПАЛЕНИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОГО СТАЦИОНАРА

¹Иванова М.А., ²Мочалов Ю.А., ²Брехличук П.П., ²Гелей В.М., ¹Мартынчук А.О.

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова;

²Государственное высшее учебное заведение “Ужгородский национальный университет”, Украина

Актуальность контроля нозокомиальных и внебольничных инфекций является одним из приоритетных заданий практической хирургии, и челюстно-лицевая хирургия не является в этом вопросе исключением [1,3,8,13,17]. Несмотря на внедрение в практику современных антибактериальных средств, воспалительные заболевания челюстно-лицевой области одонтогенного и неодонтогенного происхождения сохраняют свою распространенность. По данным разных клиник, в структуре причин госпитализации среди пациентов отделений челюстно-лицевой хирургии доля абсцессов и флегмон составляет от 40,0 до 60,0% [2,9,13,16,18]. И несмотря на сокращение количества флегмон ЧЛО одонтогенного происхождения, наблюдаемое в течении последних 25 лет, проблема срочного и эффективного их лечения не теряет своей актуальности. В клинической практике сохраняются традиционные методы хирургического лечения в виде широкого раскрытия междуфасциальных пространств жировой клетчатки с последующим дренированием и проведением активной местной и общей противовоспалительной терапии [6,22,23]. Концентрация пациентов с гнойными процессами и широкое применение в клинической практике стационарных лечебных учреждений синтетических антибактериальных средств и антисептиков приводят к ненаправленной “селекции” микроорганизмов, резистентных к химиотерапии антибиотиками. В настоящее время в больничной среде (воздухе, медицинском оборудовании, постельном белье и даже в дезинфицирующих жидкостях) возможно определить значительное количество микроорганизмов с приобретенной устойчивостью к различным антимикробным препаратам [5,11,21]. На практике большинство хирургических стационаров сталкиваются с определенным набором резистентных бактерий, распространению которых способствует нерациональное применение антибиотиков (нарушение принципов фармакотерапии, широкое их применение вне системы здравоохранения – в сельском хозяйстве, пищевой промышленности). Указанная ситуация способствует ненаправленной селекции патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с особыми свойствами. У современных патогенных микроорганизмов, кроме известных механизмов резистентности к антимикробным препаратам (модификация мишени действия, инактивация, активное выведение лекар-

ственного средства – эффлюкс), также наблюдается ассоциированная резистентность, при которой развивается устойчивость микроорганизмов более чем к одному классу химиопрепаратов [4,10,12,20]. Возможно предположить, что проблема усугубляется неполным выполнением правил асептики и антисептики при выполнении различных диагностических или лечебных манипуляций в стоматологических кабинетах, поликлиниках и стационарах, что и позволило определить цель настоящего исследования.

Цель исследования - определить спектр антимикробного действия широко распространенных антисептиков, применяемых для местного лечения одонтогенных флегмон в челюстно-лицевой области.

Материал и методы. Исследованы 109 пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии Винницкой областной клинической больницы им. М.И. Пирогова в составе опытной и контрольной подгрупп. Период проведения исследований длился с 2016 по 2018 гг. Обследование и лечение пациентов проводилось согласно действующим внутренним протоколам лечения и рекомендациям МЗ Украины. Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства с последующим проведением общей и местной противовоспалительной терапии. Больные были госпитализированы в клинику в ургентном порядке. Согласно анамнестическим данным, срок от начала заболевания до момента госпитализации в обеих группах составлял от двух до пяти суток. Причиной поздней госпитализации чаще всего была попытка самолечения (использование компрессов, антибиотиков). В 12 (11,0%) случаях причиной воспаления и дальнейшего развития флегмоны был ненадлежащий уровень оказания стоматологической медицинской помощи на предыдущем этапе. Всем пациентам после хирургического вскрытия гнойного очага выполняли ирригацию раны антисептиком. Ожидаемый эффект такой манипуляции – механическая очистка раны от продуктов распада тканей и результатов жизнедеятельности микроорганизмов, гноя, кровяных сгустков, бактериостатическое и бактерицидное влияние.

Среди прооперированных пациентов летальные случаи отсутствовали. Группу исследования составили 26 женщин и 83 мужчин, распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 1. Анализ возрастного состава

Таблица 1. Распределение пациентов с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области по полу и возрасту

Возраст	Женский (n=26)		Мужской (n=83)		Всего (n=109)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-20	-	-	5	6,0	5	4,6
21-30	16	61,6	53	63,9	69	63,3
31-40	9	34,6	20	24,1	29	26,6
41-56	1	3,8	5	6,0	6	5,5
Всего	26	100,0	83	100,0	109	100,0

группы исследования продемонстрировал, что возраст пациентов колебался в пределах от 21 до 30 лет (63,3% всех пациентов). Случайным путем пациенты разделены на две подгруппы: опытную (n=55) и контрольную (n=54).

Забор материала (содержимое гнойной раны) производили при вскрытии флегмоны (гнойный экссудат в объеме 1-2 мл аспирировали стерильным шприцом без иглы, закрывали канюлей и транспортировали в бактериологическую лабораторию). Посев и культивирование микроорганизмов производилось соответственно действующим нормативным документам Министерства здравоохранения Украины – на мясо-пептонный агар, на кровяной мясо-пептонный агар, среду Эндо, МакКонки, сахарный бульон, тиогликолевою среду и среду Сабуро. Методика исследования соответствовала общепринятым схемам и действующей нормативно-правовой документации Министерства здравоохранения Украины с отдельными изменениями.

Использованы следующие антисептики – декаметоксин, мирамистин, диоксидин, формальдегид, сангвиритрин, которые приобретались официальным путем из аптечных сетей.

Декаметоксина 0,2% водный раствор (химическое название – дека-метилендиметилметоксикарбонилметиламмония дихлорид [1,10-декаметилен-бис(N,N-диметилметоксикарбонилметил) аммония дихлорид]) относится к группе бисчетвертичных аммониевых соединений, проявляет широкий спектр противомикробного действия в отношении коринебактерий дифтерии, гноеродных кокков (в том числе антибиотикорезистентных стафилококков), энтеробактерий, включая псевдомонады, спорообразующих микроорганизмов, простейших, дрожжеподобных грибов, дерматомицетов, вирусов. Действует бактерицидно, спороцидно, фунгицидно. Декаметоксин способен потенцировать действие других противомикробных средств.

Сангвиритрин 0,2% – сумма бисульфатов четвертичных бензофенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина, содержащихся в растении маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata* Will.) и маклеи мелкоплодной (*Macleaya micocarpa*), семейства Маковых (Paraveraceae). Сангвиритрин обладает широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиарных грибов. Активен в отношении антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов. В терапевтических дозах проявляет бактериостатическое действие. Для промываний ран использовали водно-спиртовой раствор сангвиритрина (10,0 мл спиртового 0,2% раствора растворяли в 400,0 мл воды для инъекций, ex-tempore).

Диоксидин 1,0% водный раствор – химическое название гидроксиметилхиноксалиндиоксид. Относится к антибактериальным средствам широкого спектра действия из группы производных хиноксалина, обладает химиотерапевтической активностью при инфекциях, вызванных вульгарным протеом, дизентерийной палочкой, клебсиеллой, синегнойной палочкой, сальмонеллами, стафилококками, стрептококками, патогенными анаэробами (в т.ч. возбудителями газовой гангрены), действует на штаммы бактерий, устойчивых к другим химиопрепаратам, включая антибиотики.

Мирамистин 0,01% водный раствор – химическое название бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорид моногидрат, относится к группе антисептиков, поверхностно-активных веществ (четвертичные аммониевые соединения), и обладающий противомикробным, противо-

воспалительным и местным иммуноадапвантным действием. Препарат активен в отношении различных патогенных микроорганизмов, в том числе вирусов, грибов, бактерий и простейших.

Формальдегид (1:3000 водный раствор) – метаналь или муравьиный альдегид, - высокотоксичное вещество, широко применяемое в промышленности и медицине. В низких дозах применяется для дезинфекции и контроля распространения инфекций. Также применяется для обработки ран. Обладает бактерицидными свойствами, также способен влиять на простейших, вирусы [7,13-15,19].

Определение чувствительности микроорганизмов к антисептикам производили методом «колодцев». Для этого производили посев газонным методом 0,1 мл (1 млрд.) исследуемой культуры на питательную среду в чашке Петри. С помощью пробойника делали лунки в застывшем агаре и вносили в них по 0,1 мл исследуемого антисептика. Чашки Петри помещали на 24 часа в термостат (при температуре 37,0°C), после чего измеряли диаметр задержки роста бактерий в мм, чем и определяли чувствительность к противомикробному препарату. Выделенные из исследуемого материала болезнетворные штаммы патогенного стафилококка зачастую имели множественную лекарственную резистентность к антисептикам. Согласно рекомендаций ВОЗ для оценки активности микроорганизмов использовали вместе с клиническими штаммами стандартные референс-штаммы. Количество посевной дозы была обусловлена составом питательной среды и составляла 106 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Изучение антимикробной активности антисептиков проводили с использованием стандартных питательных сред.

Выбор методики определения антимикробной активности раствора декаметоксина и мирамистина был обусловлен их растворимостью в воде, поскольку для водорастворимых антисептиков более удобным является метод серийных разведений. Концентрация вышеупомянутых антисептиков в последней пробирке с прозрачной питательной средой (отсутствие роста тест-микроба) соответствовала минимальной повреждающей концентрации (МПК). Для определения минимальной бактерицидной концентрации (МБЦК) с двух-трех последних пробирок с прозрачной средой (отсутствие видимого роста) производили посев 0,1 мл содержимого в чашки с плотной питательной средой или в пробирки с мясо-пептонным бульоном. Посевы инкубировали 18-24 часов при 37,0°C и отмечали минимальную эффективную концентрацию декаметоксина и мирамистина. Разведение, при котором обнаруживался рост культуры на мясо-пептонном агаре или бульоне считалось минимальной бактерицидной концентрацией (МБЦК). Каждый опыт повторялся трижды с целью исключения ложных результатов. Для обеспечения точности проведения опытов использовали Американскую коллекцию живых культур (*E.coli* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853) и штаммы, которые находятся в музее живых культур кафедры микробиологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Полученные в цифровой форме результаты исследования были занесены в электронные таблицы. Все расчеты, их статистический и графический анализ производился в электронных таблицах в приложении Microsoft Excel 2016, где были применены методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение. Обзор анамнеза заболевания пациентов из группы исследования позволил определить, что

чаще всего развитию одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области предшествовали обострение хронических периодонтитов (66,0% случаев), гнойные и серозные периоститы (20,2%), что продемонстрировано в таблице 2.

В процессе вскрытия очага воспаления гнойный экссудат был получен от 72,5% пациентов, серозно-гнойный – от 18,3%, гнилостный – от 9,2% пациентов. Результаты бактериологического исследования экссудата гнойных ран у пациентов показали, у 109 больных с одонтогенными флегмонами было выделено 197 штаммов микроорганизмов, относящихся к аэробам и факультативным анаэробам. От пациентов было выделено 79 клинических штаммов стафилококков (40,1%) в количестве $2,06 \times 10^8 \pm 2,9 \times 10^3$ КОЕ/мл, 86 штаммов стрептококков (43,65%) - $2,70 \times 10^6 \pm 1,3 \times 10^2$ КОЕ/мл. Аэробные неферментирующие бактерии были выделены только от 11 пациентов в количестве $3,10 \times 10^5 \pm 5,2 \times 10^2$ КОЕ/мл. Энтеробактерии (эшерихии, клебсиеллы, протеи, энтеробактерии) выделены от 21 (10,65%) пациента в количестве $4,15 \times 10^7 \pm 1,1 \times 10^2$ КОЕ/мл (таблица 3).

Согласно утверждённому заранее дизайну исследования дополнительно была определена чувствительность клинических штаммов микроорганизмов к антисептикам и антибиотикам, используемым местно в хирургической практике (таблица 4).

Как свидетельствуют полученные результаты, выделенные из организма больных с одонтогенными флегмонами патогенные стафилококки, были высокочувствительными к

формальдегиду ($20,0 \pm 2,1$ мм), декаметоксину ($16,0 \pm 1,2$ мм) и сангвиритрину ($16,0 \pm 1,9$ мм), немного меньше – к диоксидину ($12,0 \pm 1,1$ мм). Изолированные из гнойного экссудата гемолитические эшерихии имели высокую чувствительность к диоксидину ($24,0 \pm 1,4$ мм), умеренную чувствительность к декаметоксину ($14,0 \pm 0,95$ мм) и формальдегиду ($20,0 \pm 2,1$ мм). Выделенные из организма больных патогенные псевдомонады имели умеренную чувствительность к декаметоксину, формальдегиду, и резистентность к диоксидину и сангвиритрину.

Полученные данные позволяют предположить наличие бактерицидного или бактериостатического эффекта в отношении клинических штаммов стафилококков, эшерихий и псевдомонад у растворов декаметоксина и формальдегида. Растворы диоксида, сангвиритрина не оказывали подобного влияния в отношении клинических штаммов палочки сине-зеленого гноя и эшерихий. Согласно полученным данным, при одонтогенной инфекции, обусловленной патогенным стафилококком, кишечной палочкой или псевдомонадами, рациональным представляется местное применение растворов декаметоксина и формальдегида.

В современной хирургической стоматологической практике рациональная антимикробная терапия состоит в применении одного антимикробного агента с целью подавления конкретного возбудителя. Указанный подход является рациональным в случае острых заболеваний, когда бывает достаточным назначения для пациента одного антимикроб-

Таблица 2. Основные “источники” развития одонтогенных флегмон ЧЛО

Заболевание	Количество случаев	
	абс.	%
Обострение хронического периодонтита	72	66,0
Острый одонтогенный периостит:	22	20,2
- серозный;	10	
- гнойный.	12	
Затрудненное прорезывание третьего нижнего моляра (перикоронит, нагноившаяся киста)	9	8,3
Альвеолиты	6	5,5
Всего	109	100

Таблица 3. Количественная и качественная характеристика микробного пейзажа гнойной раны у пациентов с одонтогенными флегмонами ЧЛО

Микроорганизмы	Количество штаммов	Количество колонияобразующих единиц (КОЕ/мл)
Staphylococcus spp.	79 (40,10%)	$2,06 \times 10^8 \pm 2,9 \times 10^3$
Streptococcus spp.	86 (43,65%)	$2,70 \times 10^6 \pm 1,3 \times 10^2$
Аэробные неферментирующие бактерии	11 (5,60%)	$3,10 \times 10^5 \pm 5,2 \times 10^2$
Энтеробактерии (эшерихии, клебсиеллы, энтеробактерии)	21 (10,65%)	$4,15 \times 10^7 \pm 1,1 \times 10^2$
Общее количество	197 (100,00%)	

Таблица 4. Действие антисептиков и антибиотиков местного применения на клинические штаммы микроорганизмов (метод “колодец”)

Антисептики	Диаметр задержки роста в мм (M ± m)		
	S. aureus (n=10)	E. coli (n=10)	P. aeruginosa (n=3)
Декаметоксин	$16,0 \pm 1,2$	$14,0 \pm 0,95$	$10,0 \pm 0,87$
Диоксидин	$12,0 \pm 1,1$	$24,0 \pm 1,4$	0
Формальдегид	$20,0 \pm 2,1$	$14,0 \pm 1,4$	$10,0 \pm 1,1$
Сангвиритрин	$16,0 \pm 1,9$	0	0

Таблица 5. Определение микробицидной концентрации антисептиков при воздействии на музейные и клинические штаммы микроорганизмов

Микроорганизмы	Количество штаммов	Антисептики	
		Декаметоксин	Мирамистин
		Минимальная микробицидная концентрация (мкг/мл)	
Музейные штаммы M ± m			
S. aureus	1	4,68±1,56	16,5±4,25
S. aureus ATCC29213	1	0,48±0,05	1,9±0,01
S. epidermidis	1	1,74±0,58	19,35±7,06
E.coli ATCC 2592	1	15,6±0,85	250,0±7,5
K. pneumonia	1	31,2±0,02	500,0±11,0
P. aeruginosa ATCC 27853	1	91,67±33,3	78,13±39,12
P. mirabilis	1	62,5±0,6	>1000,0
Клинические штаммы			
S. aureus	12	1,7±0,34	31,25 ±1,8
S. epidermidis	6	1,5±0,07	31,25 ±0,9
St. sanguis	1	3,9 ±0,01	15,6 ±0,02
St. mitis	1	3,9 ±0,02	15,6 ±0,05
E. coli	9	41,6±15,5	250,0 ±4,25
P. aeruginosa	3	83,3±20,5	>1000,0
P. mirabilis	1	31,2±0,03	>1000,0
K. oxytoca	1	15,6 ±0,02	250,0 ±5,11
Общее количество:	41		

ного препарата в расчете на высокие защитные возможности организма. Однако, монотерапия выдвигает значительно более высокие требования к правильности постановки диагноза, выделения, идентификации возбудителя заболевания, определения его чувствительности к антисептикам и/или антибиотикам и назначения соответствующего противомикробного средства. В клинической практике зачастую идентификация возбудителя возможна лишь через несколько дней после начала лечения, поэтому в хирургическом стационаре назначение антибиотика происходит “вслепую”, основываясь на широком спектре действия препарата, опыте его применения, результатами инфекционного контроля микрофлоры у пациентов с конкретной гнойной воспалительной патологией, местного применения антисептиков для обработки гнойных очагов, а также комбинаций нескольких противомикробных средств. Такая ситуация дополнительно аргументирует важность проведения инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях, подобно стандартам, действующим в учреждениях ЕС и США.

В современных условиях в Украине значительное количество пациентов челюстно-лицевых стационаров, получают два и более antimicrobных препаратов [13], что некоторым образом способствует возникновению антибиотико-резистентной микрофлоры, циркулирующей в стационарах. Упомянутая ситуация обосновывает широкое использования антисептиков для борьбы с патогенной микрофлорой в стационарных отделениях.

В дальнейшем, в серии опытов была изучена микробицидная активность растворов декаметоксина и мирамистина относительно музейных и госпитальных штаммов патогенных микроорганизмов. При анализе результатов опытов было определено наличие влияния обоих антисептиков на обе группы

штаммов микроорганизмов. Декаметоксин оказывал микробицидное влияние на грамположительные микроорганизмы S. aureus в концентрации 0,48±0,05 до 4,68±1,56 мкг/мл, на другие виды стафилококков – в концентрации от 1,50±0,07 до 1,74±0,58 мкг/мл, независимо от происхождения культур. Влияние на стрептококки наблюдалось в концентрации 3,9±0,02 мкг/мл. Изолированные культуры грамотрицательных микроорганизмов оказались чувствительными к декаметоксину в следующих концентрациях: E. coli – 41,6±15,6 мкг/мл, псевдомонады – 83,3±20,5 – 91,67±33,3, протей – 31,2±0,03 – 62,5±0,6 мкг/мл, клебсиеллы – 15,6±0,02 – 31,2±0,02 мкг/мл (таблица 5).

Также наблюдалась различная чувствительность музейных и клинических штаммов к антисептику, так клинические штаммы S. aureus были более чувствительными, чем музейный; у E. coli и P. mirabilis наблюдалась противоположная ситуация. Чувствительность клинических и музейных штаммов P. aeruginosa отличалась незначительно. Раствор мирамистина, который имеет достаточно широкое применение в хирургической практике, в наших опытах оказался менее активным по влиянию на все исследуемые штаммы микроорганизмов, минимальные микробицидные концентрации превышали такие у декаметоксина в 4 – 35 раз. Незначительно высшую чувствительность к мирамистину, чем к декаметоксину, продемонстрировал только музейный штамм P. aeruginosa ATCC 27853.

Обобщая результаты изучения противомикробной активности препаратов, следует отметить, что раствор декаметоксина и раствор мирамистина показали существенно отличающуюся противомикробную активность, и более выраженный эффект присутствовал у растворов декаметоксина. Подавляющее большинство исследований чувствительности условно-патогенных микроорганизмов проде-

монстрировало высокую эффективность к декаметоксину, чем к мирамистину. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что использование растворов декаметоксина в гнойной хирургии может обеспечивать более эффективное и быстрое очищение пространства раны от патогенной и условно-патогенной микрофлоры путем ее ингибирования, а также за счет изменения поверхностного натяжения биологических структур – механической очистки пространства раны. Также, в клинических условиях применения 0,2% водного раствора декаметоксина обеспечивает необходимый, в связи с возможностью частичной нейтрализации препарата биологическими жидкостями, резерв противомикробной активности.

Опыт лечения воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (одонтогенного и неодонтогенного происхождения) условиях стационара показывает, что такие пациенты довольно часто требуют назначения комбинированной антибактериальной терапии. Следует отметить, что современные патогенные микроорганизмы имеют свойства развивать резистентность к неблагоприятным внешним воздействиям, в том числе к антимикробным средствам, которые в настоящее время широко используются в клинике. Для преодоления столь неблагоприятного явления, необходимо постоянно проводить мониторинг определения чувствительности клинических штаммов к противомикробным средствам и надлежащим образом корректировать локальные протоколы лечения пациентов.

Выводы. Таким образом, актуальность контроля нозокомальных и внебольничных инфекций является одним из приоритетных заданий практической хирургии, и челюстно-лицевая хирургия не является в этом вопросе исключением. В современных условиях широкое распространение антибактериальных препаратов широкого спектра действия вне медицинской практики повышает риск возникновения т.н. “супербактерий”, что может представлять серьезную угрозу для значительного числа пациентов. Проведенные бактериологические исследования раневого экссудата у больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области позволили определить следующее:

1. В большинстве клинических случаев основным этиологическим фактором развития одонтогенных флегмон были монокультуры стафилококков – 79 (40,1%), и стрептококков – 86 (43,65%), гораздо реже встречались аэробные неферментирующие бактерии – 11 (5,60%) и энтеробактерии – 21 (10,65%).
2. Выделенные из экссудата штаммы *S. aureus* (10), *E. coli* (10) оказались чувствительными к растворам декаметоксина, формальдегида и сангвиритрина; выделенные штаммы *P. Aeruginosa* были чувствительными только к декаметоксину и формальдегиду.
3. Сравнительное определение микробоцидной концентрации декаметоксина и мирамистина при влиянии на клинические и музейные штаммы микроорганизмов показало преимущество использования декаметоксина (микробоцидные концентрации были в 4-35 раз меньше, чем у мирамистина).
4. Полученные данные позволяют дополнить и усовершенствовать действующие локальные протоколы оказания медицинской помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрашитова А.Б., Салеев Р.А., Шамсутдинов М.И., Иванов О.А. Экспертиза временной нетрудоспособности у

- стоматологических медицинских организациях при неодонтогенных воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области. Вятский медицинский вестник. 2019. № 2 (62). С. 64-69.
2. Готь І.М., Біда Р.Ю. Структура запальних процесів щелепно-лицевої ділянки у населення Львівської області (за матеріалами архіву Львівської обласної клінічної лікарні). Актуальні проблеми хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії: мат. між нар. наук. - практ. конференції (м. Львів, 2013). С. 43-44.
3. Иванова М.А. Ассоциированная резистентность к антибиотикам микроорганизмов, изолированных от больных одонтогенными флегмонами. Biomedical and biosocial anthropology. 2008. № 11. С.58-60.
4. Иванова М.А., Барило А.С. Видовой состав микроорганизмов гноя, изолированных у больных с одонтофлегмонами. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2010. № 14(1). С.48- 49.
5. Иванова М.О. Характер мікрофлори порожнини рота у хворих з неускладненими переломами нижньої щелепи. Biomedical and biosocial anthropology. 2016. № 26. С. 79-82.
6. Калинина О. Ю., Гайков С. Н., Усанова Г. У. Диагностика и лечение абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области: общепринятые правила и собственный опыт. Вестник Клинической больницы. 2016. Т.7 (2), №51. С. 21-28.
7. Коновалов Е. П., Терлецкий В. Н., Пляцок А. А., Гуменюк Н. И., Падий В. И., Яковлев Б. Ф. Использование антисептика декасан в практике неотложной хирургии. Клінічна хірургія. 2004. № 9. С. 18-20.
8. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. Москва. 1990. 592 с.
9. Матолич У.Д., Уштан С.В., Петров Д.Б. Особливості запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 2(2). С. 241-243.
10. Матолич У.Д., Федько В.В. Особливості мікробного пейзажу та чутливості до антибіотиків збудників абсцесів і флегмон щелепно-лицевої ділянки. Медицина транспорту України. 2013. № 4. С. 64-68.
11. Павленко О.В., Біда Р.Ю. Клініко-мікробіологічні аспекти перебігу флегмон обличчя та шиї. Архів клінічної медицини. 2015. №2. С.46-49.
12. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск, 2007. -464 с.
13. Тимофеев О.О. Щелепно-лицева хірургія: підручник. Київ, 2011. 752с.
14. Фомин П.Д., Лиссов А.И., Козлов С.Н., Михальчишин С.Н. Применение антисептика декасан при нагноительных процессах в мягких тканях. Ліки України. 2006. № 10. С.74-75.
- 15.Хіміч Т. В., Жорняк О. І., Кордон Ю. В. Дослідження дезінфекційних властивостей декаметоксину, мірамідезу. Тези доповідей XIV-ї університетської науково-практичної конф. молодих вчених та фахівців. м. Вінниця, 2008. С. 146–147.
16. Хрипков В. Н., Зеленский В. А., Агранович Н. В., Королькова В. И., Теунаева А. А. Клиническое течение раннего послеоперационного периода у больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области на фоне хронической соматической патологии. Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18, № 5. С. 52-56.
17. Blankson P.K., Parkins G., Boamah M.O., Abdulai A.E., Ahmed A.M., Bondorin S., Nuamah I. Severe odontogenic infections: a 5-year review of a major referral hospital in Ghana. Pan Afr Med J. 2019. Vol. 32. P. 71. doi: 10.11604/pamj.2019.32.71.17698.

18. Doležalová H., Zemek J., Tuček L. Deep Neck infections of Odontogenic Origin and Their Clinical Significance. A Retrospective Study from Hradec Králové, Czech Republic. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2015. Vol. 58(3). P. 86-91. doi: 10.14712/18059694.2015.98.
19. Fuss J., Palii V., Voloboyeva A. Evaluating the Effectiveness of Antiseptic Solution Decasan in Treatment of Necrotic Soft Tissue Diseases. *Pol Przegl Chir*. 2016. Vol. 88(5). P. 233-237. doi: 10.1515/pjs-2016-0058.
20. Gómez-Arámbula H., Hidalgo-Hurtado A., Rodríguez-Flores R., González-Amaro A.M., Garrocho-Rangel A., Pozos-Guillén A. Moxifloxacin versus Clindamycin/Ceftriaxone in the management of odontogenic maxillofacial infectious processes: A preliminary, intrahospital, controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent*. 2015. Vol. 7(5). P. e634-639. doi: 10.4317/jced.52627.
21. Klug T.E. Peritonsillar abscess: clinical aspects of microbiology, risk factors, and the association with parapharyngeal abscess. *Danish Medical Journal*. 2017. Vol. 64(3). P. B5333.
22. Norman G., Atkinson R.A., Smith T.A., Rowlands C., Rithalia A.D., Crosbie E.J., Dumville J.C. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 10:CD012234. doi: 10.1002/14651858.CD012234.pub2.
23. Tormes A.K., De Bortoli M.M., Júnior R.M., Andrade E.S. Management of a Severe Cervicofacial Odontogenic Infection. *J Contemp Dent Pract*. 2018. Vol. 19(3). P. 352-355.

SUMMARY

STUDY OF SENSITIVITY TO ANTI-MICROBIAL AGENTS OF MICRO-ORGANISMS FROM ZONE OF PURULENT INFLAMMATION AMONG PATIENTS OF MAXILLOFACIAL HOSPITAL DEPARTMENT

¹Ivanova M., ²Mochalov I., ²Brekhluchuk P., ²Heley V., ¹Martynchuk O.

¹Vinnitsya National Medical University named after M.I. Pirogov; ²State Higher Educational Institution "Uzhgorod National University", Ukraine

The importance of control for nosocomial and community-acquired infections is one of the priorities of practical surgery, and maxillofacial surgery is no exception in this matter.

Aim of study - to determine the spectrum of antimicrobial activity of widespread antiseptics and antibacterial agents used for topical treatment of odontogenic phlegmons of the maxillofacial region.

A bacteriological study of purulent wound exudate was carried out for 109 patients of the maxillofacial hospital department with a diagnosis of odontogenic phlegmons. Using the method of "draw-wells" the sensitivity of the isolated bacterial cultures to solutions of decamethoxin, dioxidine, formaldehyde, and sanguiritrin was determined. Using the dilution method microbicide concentrations of decamethoxin and miramistin were determined by influencing the clinical and museum strains of pathogenic bacteria.

In purulent exudate the monocultures of staphylococci were determined - 79 (40.1%), and streptococci - 86 (43.65%), aerobic non-fermenting bacteria - 11 (5.60%) and enterobacteria - 21 (10,65%) were found much less often. Isolated from *S. aureus* and *E. coli* proved to be sensitive to solutions of decamethoxin, formaldehyde and sanguiritrin; isolated strains of *P. aeruginosa*

- only to decamethoxin and formaldehyde. Microbicide concentrations of decamethoxin were 4-35 times lower than miramistin due to effect on clinical and museum strains of bacteria. Efficiency of decamethoxin was higher.

Keywords: phlegmon, teeth, bacteria, antiseptics, sensitivity.

РЕЗЮМЕ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ СРЕДСТВАМ У МИКРООРГАНИЗМОВ ОЧАГА ГНОЙНОГО ВОСПАЛЕНИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОГО СТАЦИОНАРА

¹Иванова М.А., ²Мочалов Ю.А., ²Брехличук П.П., ²Гелей В.М., ¹Мартынчук А.О.

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова; ²Государственное высшее учебное заведение "Ужгородский национальный университет", Украина

Актуальность контроля нозокомиальных и внебольничных инфекций является одной из приоритетных задач практической и челюстно-лицевой хирургии.

Цель исследования - определить спектр антимикробного действия широко распространённых антисептиков и антибактериальных средств, применяемых для местного лечения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области.

Проведено бактериологическое исследование гнойного экссудата у 109 пациентов (26 женщин и 83 мужчины) в возрасте 21-30 лет с диагнозом одонтогенная флегмона, определена чувствительность бактерий к декаметоксину, диоксидину, формальдегиду и сангвиритрину. Определены микробицидные концентрации декаметоксина и мирамистина для клинических и музейных штаммов.

Результаты проведенного исследования выявили, что в гнойном экссудате присутствуют монокультуры стафилококков - 79 (40,1%) и стрептококков - 86 (43,65%); аэробные неферментирующие бактерии - 11 (5,60%) и энтеробактерии - 21 (10,65%). *S. aureus* и *E. coli* оказались чувствительными к растворам декаметоксина, формальдегида и сангвиритрина; *P. aeruginosa* - только к декаметоксину и формальдегиду. При влиянии на клинические и музейные штаммы бактерий микробицидные концентрации декаметоксина были в 4-35 раз меньше, чем у мирамистина, что свидетельствует о высшей эффективности первого препарата.

რეზიუმე

ანთების ჩირქოვანი კერის მიკროორგანიზმების მიკრობსაწინააღმდეგო მგრძობელობის გამოკვლევა ება-სახის სტაციონარის პაციენტებში

¹მ.ივანოვა, ²ი.უ. მოჩალოვი, ²პ.ბრეხლიჩუკი, ²ვ.გელი, ¹ა.მარტინჩუკი

¹პიროგოვის სახ. ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²სახელმწიფო უმაღლესი საგანმანათლებლო დაწესებულება "უკოროლის ეროვნული უნივერსიტეტი", უკრაინა

პრაქტიკული ქირურგიის ერთ-ერთ პრიორიტეტულ ამოცანას წარმოადგენს ნოზოკომიური და საავადმყოფოს გარე ინფექციების აქტუალური კონტროლი,

გამონაკლისს არ წარმოადგენს ყბა-სახის ქირურგიაც. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ყბა-სახის ოდონტოგენური ფლეგმონების სამკურნალოდ ადგილობრივად გამოყენებადი, ფართოდ გავრცელებული ანტიბიოტიკების და ანტიბაქტერიული საშუალებების მოქმედების სპექტრის განსაზღვრა.

ჩატარდა ოდონტოგენური ფლეგმონის დიაგნოზით 109 პაციენტის ჩირქოვანი ექსუდატის ბაქტერიოლოგიური გამოკვლევა. განისაზღვრა ბაქტერიების მგრობელობა დეკამეტოქსინის, დიოქსიდინის, ფარმალდეგიდის, სანგვირიტრინის მიმართ და დეკამეტოქსინის და მირამისტინის მიკრობოციდური კონცენტრაციები კლინიკური და სამუხეუმო შტამებისათვის.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ჩირქოვან ექსუდატში გამოვლინდა სტაფილოკოკების 79 (40,1%) და სტრეპტოკოკების 86 (43,65%) მონოკულტურების შტამები; აერობული არაფერმენტული ბაქტერიები – 11 (5,60%) და ენტერობაქტერიები – 21 (10,69%). ჭრილობის *S. aureus* და *E. coli* მგრობობიარე აღმოჩნდა დეკამეტოქსინის, ფორმალდეგიდის და სანგვირიტრინის ხსნარების მიმართ. ბაქტერიების კლინიკურ და სამუხეუმო შტამებზე ზემოქმედების შემთხვევაში დეკამეტოქსინის მიკრობოციდური კონცენტრაციები 4-35-ჯერ უფრო მცირე იყო ვიდრე მირამისტინის, რაც მიუთითებს დეკამეტოქსინის უფრო მაღალ ეფექტურობაზე.

РОЛЬ ЭСSENЦИАЛЬНЫХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Беридзе М.А., Шишниашили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Суладзе Н.Н., Манджавидзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

В последние годы стала весьма актуальной проблема макро – и микроэлементов при различных патологических состояниях. Это обусловлено тем, что большинство макро – и микроэлементов входит в состав биологически активных веществ, либо оказывает на них влияние, тем самым участвуя в большинстве метаболических и иммунных процессов и определяя функциональное состояние различных органов и систем [1].

На сегодняшний день стоматологическая заболеваемость у детей характеризуется высокой распространенностью и интенсивностью поражения зубочелюстной системы, с одновременным развитием нескольких самостоятельных видов патологии: кариозного поражения зубов, воспалительных заболеваний пародонта, зубочелюстных аномалий и деформаций, что представляет реальную угрозу состоянию здоровья детского населения [7].

Высокий уровень стоматологической заболеваемости у детей и взрослых делает проблему стоматологического здоровья чрезвычайно актуальной, так как низкий уровень стоматологического здоровья является одной из причин, влияющих на ухудшение соматического, физического, психологического и репродуктивного статуса населения [6].

Ухудшению эпидемиологических показателей стоматологического здоровья у детей способствуют: загрязнение окружающей среды; неблагоприятное воздействие избыточных количеств пестицидов, нитратов и других химических веществ, присутствующих в пищевых продуктах; вредные привычки среди детей и подростков (курение, алкоголь, наркотики, токсикомания); снижение уровня физкультурно-оздоровительных мероприятий в дошкольных учреждениях и школах; аллергияция, иммунодефицит играют существенную роль в снижении уровня и масштабов оказания стоматологической помощи детям и подросткам в условиях увеличения нуждаемости в стоматологической помощи [3].

Повышение качества оказания стоматологической помощи должно базироваться только на результатах мониторинга распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний и оценке факторов риска, имеющих к ней отношение. Проживание в больших городах отрицательно влияет на детское здоровье, вызывая экологически-зависимое нарушение процессов роста и развития. Антропогенная нагрузка накладывает отпечаток на элементный портрет населения [8].

Стабильность химического состава является одним из важнейших и обязательных условий нормального функционирования организма. Соответственно, отклонения в содержании химических элементов, вызванные экологическими, профессиональными, климатогеографическими факторами или болезнью приводят к широкому спектру нарушений в состоянии здоровья. Исходя из вышеизложенного, выявление и оценка сдвигов в обмене макро- и микроэлементов, а также их коррекция являются перспективными направлениями современной медицины.

Согласно мнению ведущих ученых-гигиенистов, токсикологов, определение содержания химических элементов в волосах является интегративным тестом в гигиенической донозологической диагностике состояния здоровья человека, его адаптации к условиям проживания и обеспеченности микронутриентами. При этом в целях скрининга следует проводить многоэлементный анализ волос, позволяющий оценить не только абсолютное содержание химических элементов в волосах как отражение их обмена в организме, но и выявить межэлементные взаимоотношения - синергизм и антагонизм макро- и микроэлементов [2,4].

Как биологический объект исследования, волосы служат наиболее адекватным материалом для проведения медико-экологических исследований и обладают преимуществом в сравнении с другими биосубстратами, поскольку являются значимым информативным объектом для получения «эле-

ментного портрета “ человека. Сбор их прост, безболезнен и пригоден для массовых исследований, т.к. обследование является неинвазивным.

Изучение содержания макро- и микроэлементов в волосах и удаленных молочных зубах позволяет оценить сбалансированность элементного и связанных с ним обменных процессов и на основе оценки состояния отдельных органов и систем организма определить степень воздействия на них различных факторов внешней и внутренней среды, а также возможных нарушений. Исследование макро- и микроэлементов в волосах и зубах позволяет выявить наличие патологических процессов на предклинической стадии и внести соответствующую коррекцию в профилактику заболевания, что имеет большое значение для избежания многочисленных заболеваний, в том числе стоматологических [5].

Цель исследования явилось проведение мониторинга распространенности и интенсивности кариеса зубов, определение взаимосвязи между общим и стоматологическим здоровьем и содержанием эссенциальных макро- и микроэлементов в волосах и зубах детей и подростков.

Материал и методы. Согласно методике ВОЗ, проведено комплексное эпидемиологическое исследование стоматологического здоровья у 375 детей и подростков в возрасте от 3 до 12 лет, проживающих в г. Батуми (Грузия), из них: 3-6 лет - 108 (28,8%) детей, 7-9 лет - 153 (40,8%) и 10-12 лет - 114 (30,4%) школьников (рис. 1).

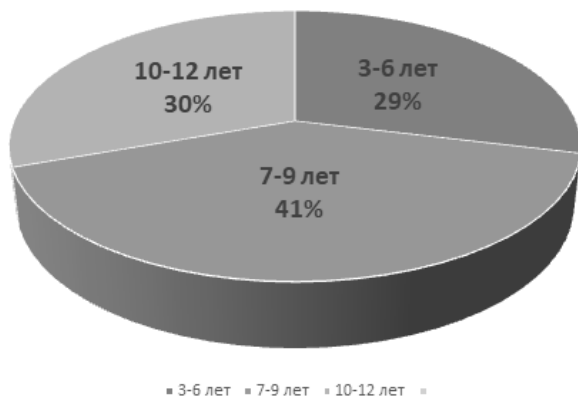


Рис. 1. Распределение детей по возрастным группам

Таблица 1. Показатели распространенности кариеса зубов по возрастным группам

Возраст, лет	Число детей	Распростр. кариеса в %	p
3 - 6	108	79,6% (86)	<0,001
7 - 9	153	89,5% (137)	<0,01
10 - 12	114	95,6% (109)	<0,01

Таблица 2. Показатели интенсивности кариеса зубов по возрасту и полу (P<0,05)

Возраст , пол	Количество детей (n)	Количество зубов (К)	Запломб. зубы (П)	Удален. зубы (У)	Интенсивность кариеса (КПУ)	
3 – 6	Ж	45	4,0±3,8	0,4±1,1	0,1±0,3	4,5±3,9
	М	63	6,7 ±6,4	0,3±0,86	0,14±0,5	7,2±6,6
7 - 9	Ж	72	5,8 ±4,0	0,7±0,6	0,0 ±0	6,5±4,5
	М	81	5,6±3,8	0,4±0,2	0,2±0,1	6,1±3,9
10 - 12	Ж	72	4,3±3,3	1,1±1,8	0,1±0,2	5,4±3,4
	М	42	4,7 ±2,4	0,3 ±0,8	0,0±0	5,0±2,4

Стоматологическое обследование проводилось по стандартной методике: сбор анализа, осмотр, зондирование, перкуссия. Состояние твердых тканей зубов определяли посредством вычисления интенсивности (КПУ) и распространенности (%) кариеса зубов. Производилось обследование всех зубов с выявлением развивающегося кариозного процесса на стадии пятна методом прижизненной окраски.

Для установления взаимосвязи между общим и стоматологическим здоровьем и элементным статусом организма у 47 детей и подростков в волосах и твердых тканях зубов выявляли содержание эссенциальных макро- и микроэлементов.

Для оценки микроэлементного статуса организма на момент обследования забирали прикорневую часть волос в зоне затылка и зубы, удаленные по физиологическим и терапевтическим показаниям. Анализ проводился методом рентгеновской флуоресцентной спектроскопии – МВИ 08/12-4502-00 на рентгенофлуоресцентном спектрометре СЭП-01 «Elvax» (ООО "Элватех", Украина) в Центре медицинской элементологии, «Лаборатория биоэлемент», Тбилиси.

В биосубстрате волос определяли содержание эссенциальных макро- (Ca, K, S, Cl) и микроэлементов (Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Br, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti), а в зубах два макро – (Ca, F) и шесть микроэлементов (Cu, Rb, Zп, Ni, Mn, Sr).

Данные статистически обрабатывались посредством SPSS v21. (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21. 0 Armonk, NY: IBM Corp).

Результаты и обсуждение. Раздельная разработка эпидемиологических исследований позволила вычислить и сопоставить средние значения распространенности и интенсивности кариеса зубов по возрастным группам.

По результатам исследований из всех 375 обследованных, кариес зубов выявлен в 332 (88,5%) случаях. Данные распространенности кариеса зубов по возрастным группам представлены в таблице 1.

Из таблицы у следует, что с возрастом увеличивается число кариозных поражений. Особый интерес представляет результат анализа значений интенсивности кариеса, который позволяет определить выраженность патологического процесса (таблица 2). Следует отметить, что данные интенсивности кариеса зубов во всех возрастных группах как у девочек, так и у мальчиков высокие и, в среднем, соответствуют суб- и декомпенсированной форме кариеса (5,4 и 6,1, соответственно).

Как было изложено выше, в рамках работы по изучению общего и стоматологического здоровья детского населения г. Батуми в возрасте от 3 до 12 лет в волосах исследовали четыре макро- (Ca, K, S, Cl) и 15 микроэлементов – Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Br, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti, а в твердых тканях зубов два макро- (Ca, F) и шесть микроэлементов (Cu, Rb, Zn, Ni, Mn, Sr). Следует отметить, что к макроэлементам относятся элементы с концентрацией в организме более 0,001%, а к микроэлементам - от 0,001 до 0,000001% [10].

Значимое воздействие макро- и микроэлементов на физиологические процессы объясняется их принадлежностью к составу так называемых акцессорных веществ; образуют органические и минеральные вещества организма, последние, наряду с белками, углеводами и витаминами, являются жизненно важными компонентами для построения структур живых тканей, а также биохимических и физиологических процессов, лежащих в основе жизнедеятельности организма [6].

Согласно полученным в результате исследования данным, установлены особенности изменения элементарного статуса у 32,4% обследованных детей, в твердых тканях зубов выявлено снижение уровня Zn и Fe, что достоверно ($p < 0,001$) ассоциируется с увеличением интенсивности кариеса зубов. Дефицит железа у большинства вызывает анемию, ослабление иммунной системы и частые простудные заболевания; недостаток цинка является причиной нарушения роста, отсутствия аппетита, понижения иммунитета.

Известно, что Zn легко включается в качестве замены ионов Ca, его включение в эмаль уменьшает растворимость кальция. В некоторых публикациях наличие Zn в зубном налете и ткани полости рта представлено как значимый фактор снижения воздействия бактерий, особенно анаэробных [9].

Необходимо отметить, что корреляционный анализ обнаружил прямую связь между уровнем содержания Ca в зубах и их повреждением кариесом; выявлено также, что содержание Ca меняется в зависимости от возраста детей.

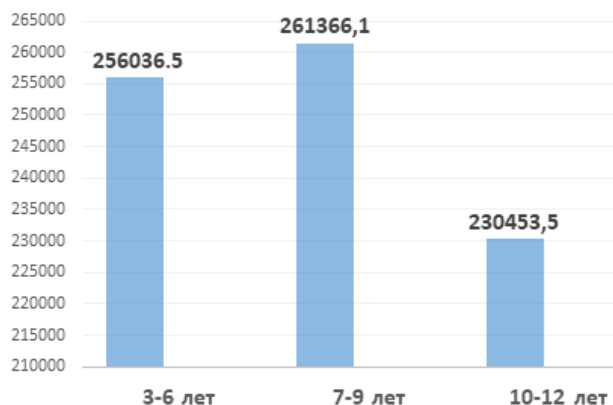


Рис. 2. Содержание Ca в твердых тканях зуба в зависимости от возраста

Исследованиями показано изменение элементного состава волос: у 66% детей и подростков выявлены дефицит эссенциальных элементов - Zn ($122,21 \pm 44,61$, $p = 0,00$), Fe ($18,14 \pm 5,17$, $p = 0,00$), Ca ($31532 \pm 83,18$, $p = 0,00$). Установле-

но, что у детей дошкольного возраста наблюдается наибольший дефицит данных элементов в сравнении с 10-12-летними подростками, т.к. с возрастом наиболее сбалансирован элементный статус.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что дефицит вышеперечисленных элементов способствует повышению интенсивности развития кариеса зубов и неблагоприятно влияет на жизнедеятельность растущего организма. Понижение, в сравнении со средними значениями, концентрации эссенциальных макро- и микроэлементов в волосах детей вызывает нарушение минерального гомеостаза и создает предпосылки для развития различных патологий сердечно-сосудистой, кровеносной и иммунной систем, опорно-двигательного аппарата, бронхов и легких. Дисбаланс минеральных элементов медиаторного обмена вызывает напряжение ЦНС и трудности в обучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lingamaneni Prashanth, Kiran Kumar Kattapagari, Ravi Teja Chitturi, Venkat Ramana Reddy Baddam, Lingamaneni Krishna Prasad. A review on role of essential trace elements in health and disease. Journal of Dr. NTR University of Health Sciences 2015; 75-85.
2. Skalny AV, Simashkova NV, Klyushnik TP, Grabeklis AR, Radysh IV et al. Analysis of Hair Trace Elements in Children with Autism Spectrum Disorders and Communication Disorders. Biol Trace Elem Res. 2017; 177(2):215-223. doi: 10.1007/s12011-016-0878-x. Epub 2016 Oct 26.
3. Pradeep S. Anand. Early Childhood Caries: Prevalence, Risk Factors, and Prevention. Sukumaran Anil and Front Pediatr. 2017; 5: 157.
4. Otmakhov V., Kuskova I., Petrova E., Rabchevich E., Kartaeva N., Shilova I. New method of spectral analysis of human hair. Cite as: AIP Conference Proceedings 2016; 1772, 050002. <https://doi.org/10.1063/1.4964572> Published Online: 13 October 2016.
5. Preeti Tomar Bhattacharya, Satya Ranjan Misra, Mohsina Hussain. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. Scientifica (Cairo). 2016; 2016: 5464373
6. Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R. Oral diseases: a global public health challenge. Lancet. 2019; 394(10194):249-260.
7. Puneet Goenka, Samir Dutta, Nikhil Marwah. Prevalence of Dental Caries in Children of Age 5 to 13 Years in District of Vaishali, Bihar, India. Int J Clin Pediatr Dent. 2018; 11(5): 359-364.
8. Surani Fernando, David J. Speicher, Mahmoud M. Bakr, Miles C. Benton, Rodney A. Lea, Paul A. Scuffham, Gabor Mihala, Newell W. Johnson. Protocol for assessing maternal, environmental and epigenetic risk factors for dental caries in children. BMC Oral Health 2015; 15, Article number: 167.
9. Surani Fernando, David J. Speicher, Mahmoud M. Bakr, Miles C. Benton, Rodney A. Lea, Paul A. Scuffham, Gabor Mihala, Newell W. Johnson. The Role and Impact of Salivary Zn Levels on Dental Caries. International Journal of Dentistry 2018; Volume 2018, Article ID 8137915, 6.
10. Полянская И.С. Новая классификация биоэлементов в биоэлементологии - Молочнохозяйственный вестник 2014; 1(13), 1 кв.

SUMMARY

THE ROLE OF ESSENTIAL MACRO- AND MICROELEMENTS IN THE DEVELOPMENT OF SOMATIC AND DENTAL DISEASES

Beridze M., Shishniashvili T., Margvelashvili V., Suladze N., Manjavidze N.

Tbilisi State Medical University, I. Javakhishvili Tbilisi State University

The purpose of our study was to monitor the prevalence and intensity of dental caries, to establish the relationship between general and dental health and the content of essential macro- and micronutrients in the hair and teeth of children and adolescents.

A comprehensive epidemiological study was conducted according to the WHO methodology in 375 children aged 3 to 12 years. It was revealed that the prevalence of dental caries increases with age and amounts to 79.6% at the age of 3-6 years, with an intensity of 5.8; at 7-9 years old - 89.5% with DMF + DF - 6.3; at 10-12 years old - 95.6% with a DMF of 5.2.

To establish the relationship between general and dental health and the elemental composition of the body in 47 children, the content of essential macro - and microelements was revealed in the hair and dental hard tissues.

The established regularity of the content of chemical elements allows us to assume that elemental homeostasis has a significant effect on the human body, which may be impaired by inadequate supply or incompatibility of the elements.

Determination of macro - and micronutrients in hair and teeth is an integrative test in the diagnosis of human health.

Keywords: essential macro - and microelements, micronutrients in hair, micronutrients teeth, diagnosis, general and dental health relationship, dental caries.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ЭСSENЦИАЛЬНЫХ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В РАЗВИТИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Беридзе М.А., Шишниашили Т.Э., Маргвелашвили В.В., Суладзе Н.Н., Манджавидзе Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

На сегодняшний день весьма актуальна проблема макро- и микроэлементозов при различных патологических состояниях. Стабильность химического состава является одним из важнейших и обязательных условий нормального функционирования организма, общего и стоматологического здоровья.

Целью исследования явилось проведение мониторинга распространенности и интенсивности кариеса зубов, установление взаимосвязи между общим и стоматологическим здоровьем и содержанием эссенциальных макро- и микроэлементов в волосах и зубах детей и подростков.

Согласно методике ВОЗ, проведено комплексное эпидемиологическое исследование 375 детей и подростков в возрасте от 3 до 12 лет, проживающих в г. Батуми. Выявлено, что распространенность кариеса увеличивается с возрастом и в возрасте 3-6 лет составляет 79,6% при интенсивности 5,8; у школьников 7-9 лет - 89,5% при КПУ + кп 6,3; в 10-12 лет - 95,6% при КПУ 5,2.

Для установления взаимосвязи между общим и стоматологическим здоровьем и элементарным составом организма у 47 детей в волосах и твердых тканях зубов выявили содержание эссенциальных макро- и микроэлементов. Установленная закономерность содержания химических элементов позволяет предположить, что элементный гомеостаз нарушается при недостаточном поступлении эссенциальных элементов. Определение макро- и микроэлементов в волосах и зубах является интегративным тестом в диагностике состояния здоровья человека.

რეზიუმე

ესენციურ მაკრო- და მიკროელემენტთა როლი სომატურ და სტომატოლოგიურ დაავადებათა განვითარებაში

მ.ბერიძე, თ.შიშნიაშვილი, ვ.მარგველაშვილი, ნ.სულაძე, ნ.მანჯავიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ბოლო ათეული წლების განმავლობაში ფრიად აქტუალური გახდა სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების დროს ორგანიზმში მაკრო- და მიკროელემენტთა შემცველობის განსაზღვრა. ქიმიურ ელემენტთა შემადგენლობის სტაბილურობა წარმოადგენს ორგანიზმის ნორმალური ფუნქციონირების, კერძოდ ზოგადი და სტომატოლოგიური ჯანმრთელობის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან და აუცილებელ პირობას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კბილის მაგარ ქსოვილთა დაზიანების გავრცელებისა და ინტენსივობის მონიტორინგი; თმის ღერსა და კბილის მაგარ ქსოვილებში ესენციურ მიკრო- და მაკროელემენტთა შემცველობასა და ზოგად და სტომატოლოგიურ ჯანმრთელობას შორის ურთიერთკავშირის დადგენა ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში.

ჯანმოს მიერ მოწოდებული მეთოდით ჩატარდა კომპლექსური ეპიდემიოლოგიური კვლევა ქ. ბათუმში 3-12 წლის ასაკის 375 ბავშვებსა და მოზარდებში.

გამოკვლევით დადგინდა კბილის კარიესის გავრცელების მატება ასაკთან თანხვედრილად, რომელმაც 3-6 წლის ასაკის ბავშვებში შეადგინა 79,6%, ხოლო ინტენსივობამ - 5,8; 7-8 წლის ასაკში - 89,5% - 6,3 ინტენსივობით, 10-12 წლის ბავშვებში კი 95,6% -5,2 ინტენსივობით.

ზოგად და სტომატოლოგიურ დაავადებებსა და ორგანიზმის ელემენტურ შემადგენლობას შორის ურთიერთკავშირის დასადგენად 47 ბავშვისა და მოზარდის თმის ღერსა და კბილის მაგარ ქსოვილებში შესწავლილი იყო ესენციურ მაკრო- და მიკროელემენტთა შემცველობა.

ბიოსუბსტრატებში ქიმიურ ელემენტთა შემცველობის დადგენილი კანონზომიერება იძლევა ვარაუდის საშუალებას, რომ ელემენტური ჰომეოსტაზი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადამიანის ორგანიზმზე და შეიძლება დაირღვეს ელემენტთა არასაკმარისი

მიწოდებით ან შეუთავსებლობით. ბიოსუბსტრატებში, კერძოდ თმის ღერსა და კბილის მაგარ ქსოვილებში მაკრო და მიკროელემენტთა განსაზღვრა წარმოადგენს ადამიანის ორგანიზმის ჯანმრთელობის მდგომარეობის განსაზღვრის ინტეგრირებულ ტესტს.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ДО 3-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА

¹Клименко Т.М., ²Сороколат Ю.В., ¹Карапетян О.Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, ¹кафедра неонатологии; ²кафедра педиатрии, Украина

Внедрение современных технологий выхаживания преждевременно рожденных детей, включающих использование высокотехнологичных методик искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), применение экзогенного сурфактанта, привели к улучшению выживаемости недоношенных новорожденных и, вместе с тем, увеличению частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД) [2,3,6,12]. Воспалительные реакции в легочных сосудах и альвеолярная гипоплазия в условиях особенностей трансформации гемодинамики у преждевременно рожденного ребенка относятся к основным патогенетическим механизмам формирования БЛД [2,10]. Факторы, детерминирующие развитие БЛД, обладают значительным полиморфизмом и гетерогенностью и требуют внимательного изучения их синергизма в условиях незрелого организма недоношенных новорожденных [6,7].

Тяжесть течения БЛД связана, в основном, с низким гестационным возрастом глубоко недоношенных новорожденных, перинатальными инфекциями, открытым артериальным протоком (ОАП), что в комплексе патогенетического воздействия обуславливает тяжесть нарушений развития легочной ткани [7,9].

Гемодинамические нарушения, связанные с ОАП, зависят от величины лево-правого сброса крови, который у преждевременно рожденных детей может усиливаться, например, при введении экзогенного сурфактанта. Таким образом, наличие ОАП повышает риск развития БЛД и в последующем влияет на формирование хронических заболеваний легких [9,11].

Ранняя диагностика БЛД и своевременная адекватная терапия позволяют не только значительно снизить летальность детей раннего возраста, но и улучшить дальнейший прогноз заболевания [4,7]. Клиницистам необходимы методики, позволяющие прогнозировать тяжесть течения БЛД у конкретного ребенка, что позволит специалисту индивидуализировать лечебно-профилактические мероприятия, направленные на смягчение возможных неблагоприятных исходов заболевания, и улучшить качество жизни пациента и его семьи [2,4,7]. Однако, без разработки предикторов по возрастной течения заболевания невозможно создание эффективной программы катamnестического наблюдения за преждевременно рожденными детьми с БЛД и обеспечение оптимизации лечебно-профилактической помощи.

Целью исследования явилось выявить особенности течения бронхолегочной дисплазии у преждевременно рожденных детей и с использованием эффективных методов определить долгосрочный прогноз ее течения до 3-летнего возраста.

Материал и методы. Наблюдались 146 детей с БЛД с периода новорожденности до 3-летнего возраста. Дети разделены на 3 группы в зависимости от состояния артериального протока: I группа – 58 детей с самостоятельно закрывшимся ОАП в раннем неонатальном периоде; II группа – 60 детей с гемодинамически незначимым (ГНЗ) ОАП, который оставался открытым в постнеонатальном периоде; III группа – 28 детей с гемодинамически значимым ОАП, потребовавшим хирургического закрытия в неонатальном периоде.

Допплерэхокардиографическое исследование (ДЭхоКГ) проводилось аппаратом “SonolineG40” Siemens (Германия) датчиком P8-4 с частотным диапазоном 4.0–8.0 МГц с определением показателей центральной гемодинамики и диастолической функции желудочков, изучались церебральный, почечный и мезентериальный кровотоки с определением IR в магистральных сосудах. ДЭхоКГ проводилась всем новорожденным в I и III сутки жизни, затем в возрасте 5–7, 10–14 и 28–30 дней. Детям, у которых ОАП оставался открытым в возрасте 1 месяца и был поставлен диагноз БЛД, ДЭхоКГ проводили в возрасте 3, 6 месяцев и далее каждые 6 месяцев до достижения 3-летнего возраста. Гемодинамическую значимость ОАП определяли по эхокардиографическим критериям [8]. Значимость роли изменений гемодинамики в зависимости от состояния артериального протока на тяжесть БЛД в течение первых 3 лет у преждевременно рожденных детей определялась посредством непараметрических методов Спирмена и Фишера и программы Statistica v10 [3].

Повозрастную динамику заболевания определяли в возрасте 6, 12 месяцев и 3 лет. Наблюдаемые дети соответствующего возраста были объединены в альтернативные группы: А) благоприятное течение; Б) неблагоприятное течение. Численность групп указана в таблице 1.

Для определения предикторов по возрастной течения БЛД у преждевременно рожденных детей на первом году жизни применена неоднородная последовательная процедура Вальда-Генкина [1]. Для этого в альтернативных группах все признаки разбивались на градации, для каждого из них определялись прогностические коэффициенты (ПК) и информативность (И) признака в целом для детей соответствующего возраста. Факторы, влияющие на тяжесть течения БЛД, располагали по степени убывания информативности.

Результаты и обсуждение. Группы сравнения были репрезентативны по количеству койко-дней, проведенных в стационаре, массе тела при рождении, частоте использования высокочастотной осциляторной (ВЧО) ИВЛ, продолжительности оксигенотерапии, частоте применения сурфактантной тера-

Таблица 1. Численность групп сравнения для оценки по возрастной динамике БЛД

Возраст	Группа А (благоприятное течение БЛД), абс.	Группа Б (неблагоприятное течение БЛД), абс.
6 месяцев	102	44
12 месяцев	115	31
3 года	117	29

Таблица 2. Характеристика групп сравнения

Показатели	I группа (n=58)	II группа (n=60)	III группа (n=28)
Пол			
Мужской, абс., %	29 (50,0)	35 (58,3)	20 (71,4)**
Женский, абс., %	29 (50,0)	25 (41,7)	8 (28,6)
Койко/дни	70,5±3,7	67,0±4,4	79,7±4,7
Срок гестации, недели	28,4±0,4	28,8±0,3	27,6±0,4*
Масса, г	1210,8±65,5	1228,9±61,1	1048,9±48,6
Частота применения ВЧО ИВЛ, %	8 (13,8)	11 (18,3)	5 (17,9)
Длительность ИВЛ, дни	29,1±2,6	25,6±2,6	34,0±2,9*
Длительность O ₂ -терапии, дни	43,9±3,0	45,4±4,1	50,7±4,0
Сурфактантная терапия, абс., %	44 (75,9)	53 (88,3)	22 (78,6)
Оценка по шкале Апгар на 5'	5,4±0,1	5,5±0,1	5,0±0,3

примечание: * – $p < 0,05$ по одностороннему t-критерию Стьюдента между II и III группами;

** – $p < 0,05$ по одностороннему критерию Фишера внутри III группы

Таблица 3. Результаты катamnестического наблюдения преждевременно рожденных детей с БЛД в возрасте 1 года и 3 лет

Показатели	I группа (n=58)	II группа (n=60)	III группа (n=28)
В возрасте 1 года			
Благоприятное течение БЛД, абс., %	47 (81,0)	48 (80,0)	20 (71,0)
Неблагоприятное течение БЛД, абс., %	11 (19,0)	12 (20,0)	8 (29,0)
В возрасте 3 лет			
Благоприятное течение БЛД, абс., %	50 (86,2)	45 (75,0)	22 (78,6)
Неблагоприятное течение БЛД, абс., %	8 (13,7)	15 (25,0)*	6 (21,4)

примечание: * – $p < 0,05$ по одностороннему критерию Фишера между I и II группами

пии, состоянию по шкале Апгар на 5 минуте жизни. Гендерных различий между группами не выявлено, кроме как в III группе выявлено достоверное преобладание детей мужского пола ($p < 0,05$) по одностороннему критерию Фишера. В III группе в сравнении со II выявлен достоверно более низкий срок гестации - 27,6±0,4 и 28,8±0,3 недели, соответственно, высокие показатели продолжительности ИВЛ - 34,0±2,9 и 25,6±2,6 дней, $p < 0,05$ по одностороннему t-критерию Стьюдента (таблица 2).

С помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмана определено влияние изменений гемодинамики, вызванных наличием ОАП (гемодинамически значимого и незначимого) на тяжесть течения БЛД у преждевременно рожденных детей в течение 3-х лет жизни. Выявлена прямая корреляционная связь между тяжестью течения БЛД в возрасте 6 месяцев жизни и необходимостью хирургического закрытия ОАП в периоде новорожденности ($k=0,19$; $r=0,022$), а также между тяжестью течения БЛД в возрасте 3-х лет жизни и наличием гемодинамически не значимого ОАП позже периода новорожденности ($k=0,18$; $r=0,031$). В возрасте 1 месяца и 1 года жизни достоверно значимых связей между состоянием артериального протока и тяжестью течения БЛД у исследуемых детей не обнаружено.

Аналогичные данные получены при исследовании результатов катamnестического наблюдения за преждевременно рожденными детьми с БЛД в течение 3 лет: в возрасте 3 лет среди детей II группы неблагоприятное течение БЛД наблюдалось достоверно чаще, чем в I группе 25,0% и 13,7% соответственно (таблица 3). При этом достоверных различий в течении БЛД в возрасте 1 года между группами сравнения не выявлено.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что гемодинамически значимый ОАП в периоде новорожденности вызывает такие сдвиги в гемодинамике, которые существенно нарушают компенсаторные процессы в капиллярах малого круга кровообращения и ведут к усугублению течения БЛД как минимум в течение первого полугодия жизни. Однако своевременное хирургическое закрытие ОАП нарушает порочный патофизиологический круг и к концу первого года жизни отрицательное влияние гемодинамически значимого ОАП на течение БЛД нивелируется. Но даже гемодинамически незначимый ОАП вызывает изменения гемодинамики, которые при длительном воздействии на малый круг кровообращения (в данном исследовании до 3 лет), способны усугубить течение БЛД у преждевременно рожденных детей. Таким образом, ОАП следует рассматривать как фак-

тор, способный усугубить течение БЛД у преждевременно рожденного ребенка на всех этапах наблюдения. Шкалы для

прогноза тяжести течения БЛД в возрасте 6, 12 месяцев и 3 лет представлены в таблицах 4–6, соответственно.

Таблица 4. Шкала прогноза тяжести течения БЛД в возрасте 6 месяцев

Показатель	Градация показателя	ПК	И
Частота бронхообструкций в возрасте 6 месяцев	Нет – 1 раз в 3 месяца	+10,33	7,21
	1 раз в 1–2 месяца	–2,22	
	≥ 2 раза в месяц	–14,26	
Тяжесть БЛД в 6 месяцев	I	+12,92	5,68
	II	+0,44	
	III	–12,37	
Стойкие хрипы в легких в возрасте 6 месяцев	Да	–8,55	4,81
	Нет	+5,94	
Одышка вне обострения	Да	–4,62	3,99
	Нет	+8,78	
Длина тела, см	≤ 38	–2,14	1,85
	> 38	+8,02	
ИВЛ, нормовентиляция, дней	≤ 21	+3,79	1,69
	> 21	–4,27	
Общая продолжительность ИВЛ, дней	≤ 30	+3,46	1,43
	> 30	–3,80	
Оксигенотерапия, дней	≤ 40	+4,21	1,31
	> 40	–2,85	
Масса тела при рождении, гр	≤ 1200	–1,92	1,22
	> 1200	+5,8	
Окружность грудной клетки, см	≤ 22	–2,26	0,77
	23–24	+0,95	
	25–27	+3,93	
	> 27	+4,54	
ИВЛ с жесткими параметрами, дней	≤ 10	–0,3	0,71
	> 10	–7,08	
Путь родоразрешения	Кесарево сечение, абс.	+2,02	0,67
	Per vias naturalis, абс.	–2,98	
Койко/дней, дней	≤ 40	+6,4	0,54
	> 40	–0,75	
Срок гестации, недель	≤ 29	–1,21	0,49
	> 29	+3,58	
Состояние артериального протока	Закрылся самостоятельно	+0,91	0,45
	ГНЗ ОАП	–0,69	
	Хирургическое. закрытие ОАП	–3,09	
ИВЛ ВЧО, дней	≤ 7	+3,9	0,43
	> 7	–8,41	
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни	≤ 4	+3,93	0,34
	5–6	–0,89	
	> 6	+0,74	
Перивентрикулярная лейкомаляция	I	+0,27	0,24
	II	–2,41	
	III	–1,65	
РДС (при рождении), степень	I	0	0,19
	II	+1,27	
	III	–1,33	
Введение экзогенного сурфактанта	Нет	+1,8	0,07
	Да	–0,37	
Пол ребенка	Мужской	–0,74	0,05
	Женский	+0,58	

примечания: ПК – прогностический коэффициент; И – информативность

Таблица 5. Шкала прогноза тяжести течения БЛД в возрасте 12 месяцев

Показатель	Градация показателя	ПК	И
Тяжесть БЛД в возрасте 12 мес.	I	+11,25	8,92
	II	-6,24	
	III	-16,49	
Частота бронхообструкций в возрасте 12 месяцев	Нет – 1 раз в 3 месяца	+7,18	7,8
	1 раз в 1–2 месяца	-2,42	
	≥ 2 раза в месяц	-18,25	
Стойкие хрипы в легких в возрасте 12 месяцев	Да	-16,18	7,43
	Нет	+5,3	
Одышка вне обострения	Да	-6,94	5,84
	Нет	+9,27	
ИВЛ, нормовентиляция, дней	≤ 21	+4,14	1,63
	> 21	-3,80	
Длина тела, см	≤ 38	-1,87	1,58
	> 38	+7,83	
Общая продолжительность ИВЛ, дней	≤ 30	+4,14	1,52
	> 30	-3,43	
Оксигенотерапия, дней	≤ 40	-3,43	1,27
	> 40	-2,94	
ИВЛ с жесткими параметрами, дней	≤ 10	-1,22	1,12
	> 10	-7,91	
Состояние артериального протока	Закрылся самостоятельно	+0,61	1,00
	ГНЗ ОАП	-0,38	
	Хирургическое закрытие ОАП	-1,34	
ИВЛ ВЧО, дней	≤ 7	+3,84	0,88
	> 7	-11,71	
Масса тела при рождении, гр	≤ 1200	-1,56	0,83
	> 1200	+4,82	
Окружность грудной клетки, см	≤ 22	-2,10	0,76
	23–24	+4,59	
	25–27	+0,74	
	> 27	+2,44	
Койко/дней, дней	≤ 40	+7,53	0,63
	> 40	-0,73	
Путь родоразрешения	Кесарево сечение, абс.	+1,98	0,63
	Per vias naturalis, абс.	-2,81	
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни, баллов	≤ 4	+1,90	0,39
	5–6	-0,92	
	> 6	+5,80	
Срок гестации, недель	≤ 29	-1,03	0,38
	> 29	+3,23	
Перивентрикулярная лейкомаляция	I	+0,95	0,38
	II	-2,21	
	III	-3,65	
РДС (при рождении), степень	I	+5,44	0,35
	II	+1,04	
	III	-1,11	
Введение экзогенного сурфактанта	Нет	+1,90	0,08
	Да	-0,37	
Пол ребенка	Мужской	-0,05	0,00
	Женский	+0,07	

примечания: ПК – прогностический коэффициент; I – информативность; ГНЗ – гемодинамически незначимый; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВЧО – высокочастотная осцилляторная

Таблица 6. Шкала прогноза тяжести течения БЛД в возрасте 3 лет

Показатель	Градация показателя	ПК	И
Частота бронхообструкций в возрасте 3 лет	Нет – 1 раз в 3 месяца	+5,75	3,35
	1 раз в 1–2 месяца	–4,67	
	≥ 2 раза в месяц	–15,09	
Стойкие хрипы в легких в возрасте 3 лет	Так	–11,80	2,88
	Hi	+0,49	
Степень тяжести БЛД в возрасте 6 мес.	I	+4,08	2,56
	II	–3,84	
	III	–9,07	
Оксигенотерапия, дней	≤ 40	+6,18	2,00
	> 40	–3,04	
Длина тела, см	≤ 38	–1,80	1,46
	> 38	+7,46	
Общая продолжительность ИВЛ, дней	≤ 30	+3,78	1,28
	> 30	–3,16	
ИВЛ, нормовентиляция, дней	≤ 21	+3,78	1,26
	> 21	–3,16	
Одышка вне обострения	Так	–5,16	1,10
	Hi	+1,94	
Масса тела при рождении, гр	≤ 1200	–1,70	1,09
	> 1200	+5,80	
ИВЛ ВЧО, дней	≤ 7	+6,73	0,94
	> 7	–10,83	
Перивентрикулярная лейкомаляция, степень	I	+1,29	0,85
	II	–2,08	
	III	–6,73	
ИВЛ с жесткими параметрами, дней	≤ 10	+3,24	0,66
	> 10	–4,97	
Инвалидность (ДЦП, нарушения слуха, зрения)	Да	–3,21	0,62
	Нет	+1,72	
Путь родоразрешения	Кесарево сечение, абс.	+2,00	0,62
	Per vias naturalis, абс.	–2,78	
Окружность грудной клетки, см	≤ 22	–1,86	0,56
	23–24	+1,72	
	25–27	+1,54	
	> 27	+5,40	
Срок гестации, недель	≤ 29	–1,17	0,52
	> 29	+3,94	
Состояние артериального протока	Закрылся самостоятельно	+1,90	0,22
	ГНЗ ОАП	–1,01	
	Хирургическое закрытие ОАП	–0,42	
РДС (при рождении), степень	I	+4,73	0,18
	II	–0,04	
	III	–0,44	
Койко/дней, дней	≤ 40	+1,96	0,07
	> 40	–0,29	
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте жизни, баллов	≤ 4	+0,38	0,05
	5–6	–0,34	
	> 6	+2,07	
Введение экзогенного сурфактанта	Нет	+1,54	0,05
	Да	–0,31	
Пол ребенка	Мужской	–0,41	0,03
	Женский	+0,70	

примечания: ГНЗ – гемодинамически незначимый;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВЧО – высокочастотная осцилляторная

Прогнозирование тяжести течения БЛД с помощью шкалы осуществляют путем алгебраической суммы ПК до момента достижения диагностического порога. Для уровня надежности 95% порог составляет сумму $ПК \geq 13,0$. В случае, если после суммирования ПК всех показателей алгоритма достигнут диагностический порог со знаком «плюс» – прогнозируется благоприятное течение БЛД, со знаком «минус» – неблагоприятное течение БЛД, а если не достигнут – прогноз расценивается как неопределенный.

Сравнительный анализ шкал для прогноза тяжести течения БЛД в возрасте 6, 12 месяцев и 3 лет показал, что ранговое место и информативная значимость факторов, влияющих на тяжесть течения БЛД, с возрастом ребенка изменяются, а основные тенденции значимости этих факторов сохраняются в течение 3 лет жизни.

Апробация надежности алгоритмов показала, что в каждой из возрастных групп правильные диагнозы составили 94,3% – 91,5% – 90,3%, неопределенные – 4,3% – 6,7% – 7,4%, а ложные – 1,4% – 1,8% – 2,3% случаев, соответственно, при 95% уровне достоверности.

Выводы.

1. ОАП следует рассматривать как фактор, способный усугубить течение БЛД у преждевременно рожденного ребенка на всех этапах наблюдения.

2. На течение БЛД существенное влияние оказывает целый комплекс постнатальных факторов, что позволяет использовать их для разработки надежных методов прогнозирования тяжести течения БЛД.

3. Установление диагностического порога для шкалы, определяющей характер течения БЛД, позволяет произвести разработку прогностического сценария, включающего индивидуальные особенности каждого наблюдаемого ребенка в различные возрастные периоды, что способствует индивидуализации катамнестического наблюдения преждевременно рожденных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер – Л.: Медицина.–1973. – 144 с.
2. Клименко Т.М. Новое в дефиниции патогенеза бронхолегочной дисплазии у новорожденных / Т.М. Клименко, В.С. Агашков // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 1, № 28. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/17614>
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ Statistica). М., МедиаСфера, 2002. 312 с.
4. Сороколат Ю. В. Прогностический сценарий исхода бронхолегочной дисплазии у детей – резерв эффективного катамнестического наблюдения // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2016. –Т. 9, № 1. – С. 21–25. Режим доступа: <http://ijpog.org/downloads/21/21-25.pdf>
5. Сороколат Ю.В. Способы прогноза течения бронхолегочной дисплазии у детей в возрасте года // ScienceRise. – 2015. – Т. 12/3 (17). – С. 56–59. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.57089>
6. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 2017; 181:12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.082>
7. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary

Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. Available from: *J. Clin. Med.* 2017, 6(1), 4; <https://doi.org/10.3390/jcm6010004>.

8. Kindler A, Seipolt B, Heilmann A, Range U, Rüdiger M and Hofmann SR (2017) Development of a Diagnostic Clinical Score for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Front. Pediatr.* 5:280. DOI: 10.3389/fped.2017.00280
9. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond // *Curr Opin Pediatr.* – 2013. –P. 329– 337. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328360a3f6
10. Turnbull A, Balfour-Lynn IM. Recent advances in paediatric respiratory medicine // *Arch Dis Child* 2016; 101: 193–197. doi:10.1136/archdischild-2014-307212.
11. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenital Heart Disease.* 2019;14:27–32. <https://doi.org/10.1111/chd.12691>
12. Xu Yan-Ping. Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants Born at Less Than 32 Weeks Gestation / *Global Pediatric Health* 2016 Volume 3: 1–5. DOI:10.1177/2333794X16668773

SUMMARY

PREDICTOIN OF THE COURSE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM CHILDREN UP TO 3 YEARS OF AGE

¹Klymenko T., ²Sorokolat Yu., ¹Karapetyan O.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, ¹Department of neonatology; ²Department of pediatrics, Ukraine

The introduction of modern technologies for nursing premature babies has led to an improvement in the survival of premature infants and, at the same time, to an increase in the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD).

The aim of work - to determine the characteristics of the course of BPD in premature infants and to provide methods for predicting the course of BPD up to 3 years of age.

Using Spearman's nonparametric correlation analysis, a direct correlation between the severity of BPD at 6 months of age and the surgical closure of the hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) in the neonatal period ($k=0.19$; $p=0.022$) and between the severity of BPD in age 3 years and the presence of hemodynamically insignificant PDA later than the neonatal period ($k=0.18$; $p = 0.031$). Using the heterogeneous sequential Wald-Genkin procedure, algorithms were developed for predicting the severity of BPD at the age of 6, 12 months, and 3 years. Testing the reliability of the algorithms showed that in each of the age groups the correct diagnoses were 94,3% – 91,5% – 90,3%, uncertain – 4,3% – 6,7% – 7,4%, and false – 1,4% – 1,8% – 2,3% of cases, respectively, with a 95 % level of reliability.

PDA should be considered as a factor that can aggravate the course of BPD in preterm children at all stages of observation. Creating diagnostic scales with a set diagnostic threshold allows predicting the course of BPD taking into account the characteristics of each observed child, which contributes to the individualization of follow-up observation of preterm children.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia; prognosis of the current; preterm children, patent ductus arteriosus.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ДО 3-ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА

¹Клименко Т.М., ²Сороколат Ю.В., ¹Карапетян О.Ю.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, ¹кафедра неонатологии; ²кафедра педиатрии, Украина

Внедрение современных технологий выхаживания преждевременно рожденных детей привело к улучшению выживаемости недоношенных новорожденных и увеличению частоты бронхолегочной дисплазии (БЛД).

Целью исследования явилось выявить особенности течения бронхолегочной дисплазии у преждевременно рожденных детей и с использованием эффективных методов определить долгосрочный прогноз ее течения до 3-летнего возраста.

Наблюдались 146 детей с БЛД с периода новорожденности до 3-летнего возраста. Изучался характер влияния постнатальных факторов на динамику течения БЛД в возрасте 6, 12 месяцев и 3 лет.

Посредством непараметрического корреляционного анализа Спирмена выявлена прямая корреляционная связь между тяжестью течения БЛД в возрасте 6 месяцев жизни и хирургическим закрытием гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП) в периоде новорожденности ($k=0,19$; $p=0,022$); между тяжестью течения БЛД в возрасте 3 лет и наличием гемодинамически незначимого ОАП в позднем периоде новорожденности ($k=0,18$; $p=0,031$). С помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина составлены алгоритмы прогнозирования тяжести течения БЛД в возрасте 6, 12 месяцев и 3 лет. Апробация надежности алгоритмов показала, что в каждой из возрастных групп правильные диагнозы составили 94,3% – 91,5% – 90,3%, неопределенные – 4,3% – 6,7% – 7,4%, а ложные – 1,4% – 1,8% – 2,3% случаев, соответственно, при 95% уровне достоверности.

ОАП следует рассматривать как фактор, способный усугубить течение БЛД у преждевременно рожденного ребенка на всех этапах наблюдения. Создание диагностических шкал с установленным диагностическим порогом позволяет прогнозировать течение БЛД с учетом особенностей каждого наблюдаемого ребенка, что способствует индивидуализации катамнестического наблюдения преждевременно рожденных детей.

რეზიუმე

ბრონქო-პულმონალური დისპლაზიის მიმდინარეობის ოპტიმიზაცია ვადაზე ადრე დაბადებულ ბავშვებში

¹ტ.კლიმენკო, ²იუ.სოროკოლატი, ¹ო.კარაპეტციანი

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ¹ნეონატოლოგიის კათედრა; ²პედიატრიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბრონქო-პულმონალური დისპლაზიის მიმდინარეობის თავისებურებების გამოვლენა ნაადრევად დაბადებულ ბავშვებში და აღნიშნული დაავადების მიმდინარეობის პროგნოზირების ეფექტური მეთოდის შემუშავება.

გამოკვლეულია 146 ახალშობილი ბრონქო-პულმონალური დისპლაზიით ახალშობილობის პერიოდიდან 3 წლის ასაკამდე. შესწავლილია დაავადების მიმდინარეობის დინამიკაზე პერინატალური ფაქტორების ზემოქმედების ხასიათი 6, 12 თვის და 3 წლის ასაკში. სპირმენის არაპარამეტრული კორელაციური ანალიზის მეშვეობით გამოვლენილია პირდაპირი კორელაციური კავშირი დაავადების მიმდინარეობასა და ღია არტერიული სადინარის ქირურგიულ დახურვას შორის ახალშობილობის პერიოდში ($k=0,19$; $p=0,022$) და მოგვიანებით პერიოდში ($k=0,18$; $p=0,031$). ვადა-გენკინის არაერთგვაროვანი, თანმიმდევრული პროცედურის დახმარებით შედგენილი იყო ბრონქო-პულმონალური დისპლაზიის მიმდინარეობის სიმძიმის პროგნოზირების ალგორითმი 6, 12 თვის და 3 წლის ასაკის ბავშვებისათვის.

ალგორითმის საიმედოობის გამოცდამ აჩვენა, რომ ასაკობრივ ჯგუფებში სწორი დიაგნოზი დასმული იყო ჯგუფების მიხედვით 94,3%, 91,5%, 90,3%, შესაბამისად; გაურკვეველი დიაგნოზი - 4,3%, 6,7%, 7,4% და არამართებული დიაგნოზი - 1,4%, 1,8%, 2,3% შემთხვევაში 95% სარწმუნოებით. ღია არტერიული სადინარი აუცილებელია განხილული იყოს, როგორც ფაქტორი, რომელიც ამძიმებს დროზე ადრე დაბადებული ბავშვის ბრონქო-პულმონალური დისპლაზიის მიმდინარეობას დაკვირვების ყველა ეტაპზე. დიაგნოსტიკური სკალის შემუშავება დადგენილი დიაგნოსტიკური ზღვრებით იძლევა ბრონქო-პულმონალური დისპლაზიის მიმდინარეობის პროგნოზირების საშუალებას ყოველი ბავშვის თავისებურების გათვალისწინებით და უზრუნველყოფს დენაკელური ბავშვის კატამნესტური დაკვირვების ინდივიდუალიზაციას.

NATURE OF CORRELATIONS AND DEPENDENCE OF PLASMA CONCENTRATIONS OF GALECTIN-3 AND ALDOSTERONE ON DIFFERENT CLINICAL CHARACTERISTICS IN MALE AND FEMALE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Ivanov V., Onyshchuk T., Vysochanskyi O.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Arterial hypertension (AH) holds leadership in prevalence and incidence among all cardiovascular diseases for a long time. The epidemiological situation in respect of AH remains extremely unfavorable, despite the significant achievements of modern medicine concerning the annual updated recommendations for diagnosis and treatment, introduction of numerous programs not only at the state but also international level [2,5].

AH is called a non-infectious pandemic, which is the main risk factor (RF) for cardiovascular events (cerebral strokes, heart attacks) that occur in persons, mostly of working age, who do not control their blood pressure (BP) [4].

Modernity of the XXI century indicates that, in addition to changes in the cardiovascular system in cases of AH, different diagnostic markers of structural cardiac and vascular remodeling are actively studied. The study of these markers will improve the diagnosis, as well as contribute to the development of a personalized approach on identification and treatment of patients with existing AH.

For this reason, many scientific works are devoted to the study of humoral factors that have a profibrogenic effect on, activate and accelerate the processes of fibrosis and, to some extent, contribute to the structural cardiac and vascular remodeling [8,14]. These include galectin-3 and aldosterone, whose significance in the processes of fibrosis activation and structural cardiac and vascular remodeling is also important [11,12,18].

Galectin - 3 is a low molecular weight protein from the family of galectin. The literature and experimental studies show that galectin-3 is expressed by cells such as neutrophils, macrophages, fibroblasts, labrocytes, osteoclasts, and is involved in many biological processes, such as cell growth and proliferation, myocardial fibrosis [9,10,13]. Literature sources also indicate that galectin- 3 expression is closely correlated with myocardial fibrosis and collagen type I accumulation, and an increased level of factor is usually associated with progressive myocardial dysfunction [1,6,8].

Calvier L et al. in their experimental study, galectin - 3 was found to be closely related to the angiotensin - aldosterone neurohumoral chain, but its pathogenetic links to such neurohumoral units such as aldosterone, natriuretic peptides, endothelin and other have not been sufficiently studied and are still the focus of many researchers.

The role of aldosterone in the processes of fibrosis and the impact on structural remodeling of the heart and blood vessels has been studied by scientists all over the world for a long time. To date, it has been proved that increasing aldosterone concentrations can cause: endothelial dysfunction, inflammatory changes and decreased vascular elasticity, increased platelet aggregation, hyperlipidemia, decreased sensitivity of baroreceptors, hypertrophy and diastolic myocardial dysfunction, decrease in heart rate variability, increased collagen formation in organs and tissues, β -cell growth, to glucose, insulin resistance [7,9,15,16]. All these changes contribute to the progression of cardiovascular and renal disorders and significantly increase the risk of various cardiovascular complications [3].

Galectin-3 and aldosterone are two powerful and quite promising neurohormonal biomarkers that influence the development of structural remodeling of the heart and blood vessels, and it should be noted that there are few experimental studies in the literature to study the relationship of galectin-3 to aldosterone who are suffering from essential hypertension, which pushed us to conduct this study.

Material and methods. The study was conducted according to the protocol of a one-stage clinical trial at the Khmelnytsky Regional Cardiological Dispensary within the period from 2016 to 2018, according to the principal provisions of World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2000) and the Decree of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 dated 01-November-2000.

The trial protocol was approved by the Bioethics Commission of Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University. All patients signed an informed consent to participate in the trial. The main group of subjects is 160 persons, male and female (80 persons of each gender) with stage 2 hypertension, aged from 19 to 60 years (the average was 44.5 ± 0.9 , median – 46 and interquartile range – 37 and 55). The control group consisted of 27 relatively healthy men and women, aged from 19 to 56 years (the average was 42.2 ± 1.6 , median – 44 and interquartile range – 35 and 52). Gender and age structure of the surveyed groups was statistically homogeneous, the groups were randomized by gender and age.

Inclusion criteria were: 1) verified stage 2 hypertension according to the existing recommendations (ESH and ESC, 2013); 2) lack of permanent antihypertensive treatment; 3) patients' age from 18 to 60 years and 4) patient's information consent to participate in the trial. The exclusion criteria were: 1) stage I or III hypertension according to the existing recommendations (ESH and ESC, 2013); 2) symptomatic arterial hypertension (AH); 3) permanent antihypertensive treatment; 4) the age of under 18 and over 60 years; 5) endocrine system diseases (diabetes, pathology of the thyroid gland and others); 6) concomitant diseases of the respiratory system, gastrointestinal tract and kidneys, which are accompanied by impaired organ function and require active treatment and 7) alcohol abuse and severe neuropsychiatric disorders.

The stage of AH was determined by the level of office BP (blood pressure) (BP measurement on the 1st visit was taken into account) according to the recommendations (ESH and ESC, 2013). Thus, the level of systolic blood pressure (SBP) in the range of 140-159 mmHg and diastolic blood pressure (DBP) 90-99 mmHg, respectively, was common for AH 1 degree; for AH 2 degree – SBP – 160-179 and DBP – 100-109 mmHg and for AH 3 degree – SBP ≥ 180 and DBP ≥ 110 mmHg respectively. It has been observed that AH 1 degree (with an average SBP of 150.7 ± 1.5 and DBP of 93.2 ± 1.3 mmHg) was recorded in 33 (20.6%) patients, AH 2 degree (with an average SBP of 164.0 ± 1.0 and DBP of 101.2 ± 0.9 mmHg) in 80 (50.0%) patients and AH 3 degree (with an average SBP of 183.5 ± 1.6 and DBP of 110.6 ± 1.2 mmHg) in 47 (29,4%) patients. The patients with AH

2 degree prevailed among the surveyed patients (patients with moderate arterial hypertension).

Hypertensive history in the general sample of patients ranged from 2 to 14 and accounted for 7.9 ± 0.3 years on average (median is 7 and interquartile range is 5 and 11). According to the selected gradations of hypertensive history (<5, 5-10 and >10 years), the examined patients were distributed as follows: in 35 (21.9%) patients the duration of hypertensive history was up to 5 years (2.8 ± 0.1 on average), in 78 (48.8%) – from 5 to 10 years (7.3 ± 0.2 on average) and in 47 (29.3%) – more than 10 years (12.8 ± 0.2 on average). It is observed that the duration of AH ranged from 5 to 10 (7 years on average) years almost in the half of the examined patients.

The analysis of different clinical characteristics included the identification of risk factors (RF). Among RF of the surveyed cohort, four of them were identified: smoking (the fact of smoking over the past 2 years, regardless of the number of cigarettes per day, was estimated), abdominal obesity (in case of BMI >30 kg/m²), the presence of dyslipidemia (in case of total cholesterol (TC) > 5 mmol/l or/and low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) >3 mmol/l or/and high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) < 1.0 mmol/l in men and < 1.2 mmol/l in women and/or triglyceride level (TG) >1.7 mmol/l) and burdened cardiovascular heredity (in case of cardiovascular diseases before the age of 55 in men and before the age of 65 in women).

The analysis conducted among the total number of the subjects showed that the most frequent risk factor was dyslipidemia, which was recorded in 119 (74.4%) patients. All other risk factors were equally common – smoking in 58 (36.3%) cases, abdominal obesity – in 69 (43.1%) cases and burdened heredity for cardiovascular diseases – in 68 (42.5%) cases.

Plasma levels of galectin-3 and aldosterone in the blood serum of the examined persons were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in accordance with the manufacturer's instructions. According to the data of variation statistics, the following levels of neurohormones were determined in the main group of patients. For galectin-3: level 1 – relatively low (RL) (<1.1 pg/ml), level 2 - relatively moderate (RM) (1.1 to 2.4 pg/ml) and level 3 - relatively high (RH) (>2.4 pg/ml). Thus, RL neurohormone level was determined by us in 43 (26.9%) patients, RM level – in 72 (45.0%) patients and RH level – in 45 (28.1%) patients, respectively. For aldosterone: level 1 – relatively low (RL) (<206 pg/ml), level 2 – relatively moderate (RM) (from 206 to 325 pg/ml) and level 3 – relatively high (RH) (>325 pg/ml). Thus, RL hormone level was determined in 40 (25.0%) patients, RM level in 79 (49.4%) patients and RH level in 41 (25.6%) patients, respectively.

Statistical processing of the study results was carried out using the standard methods with StatSoft application software package “Statistica” v. 12. Quantitative values are presented as the median and interquartile range (25 and 75 percentiles), in case of relative values as (%). The comparison of quantitative values in groups was conducted by means of Mann-Whitney U-test and Kruskal – Wallis ANOVA test, the comparison of relative values was conducted using criterion χ^2 . Nonparametric Spearman correlation analysis (R) was used to analyze the direction and strength of correlations between plasma levels of neurohormones.

Results and discussion. The analysis which was conducted in the group of relatively healthy individuals (n=27) showed the absence of any statistically significant correlations between neurohormones ($R=-0.28$; $p=0.16$), which can be explained by

the specificity of galectin-3 and aldosterone activity regulation in this category of patients. There was only a slight tendency to form feedback between these factors (Fig. 1).

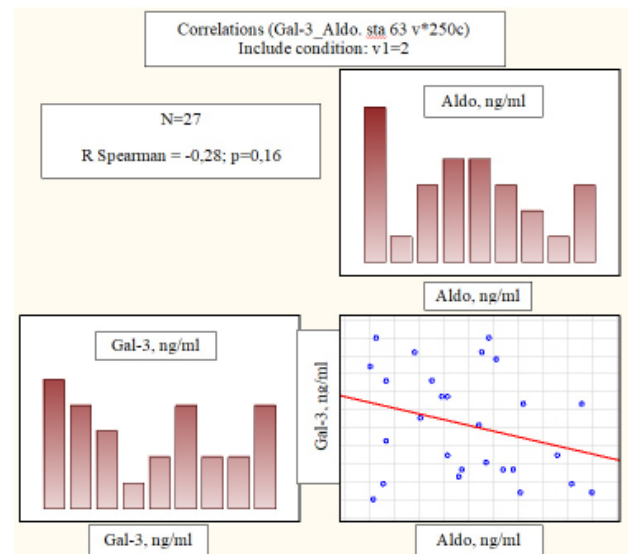


Fig. 1. Nature of galectin-3 and aldosterone levels distribution in relatively healthy individuals

Entirely different data were obtained during determination of correlations between plasma level of galectin-3 and aldosterone in the main group of patients (n=160) (Fig. 2).

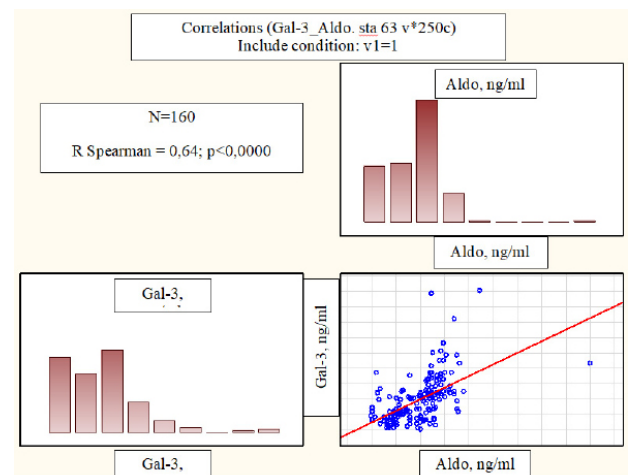


Fig.2. Nature of galectin-3 and aldosterone levels distribution in the main clinical group of patients

Thus, in patients with hypertension, of young and middle age, galectin-3 and aldosterone levels determined a correlation of average, closer to high strength ($R=0.64$; $p<0.0000$), which demonstrated a significant pathophysiological correlation between these factors. In addition, a more or less orderly levels distribution of these hormones in this category of patients had captured the attention. The data obtained by us are somewhat similar to the results of DEAL-HF and PREVENT studies, which showed a positive correlation of galectin-3 with age, that is, the older the patient, the higher the level of galectin-3 [17].

Table 1 shows the analysis of plasma level of aldosterone in groups with different levels of galectin-3 and, and vice versa, the level of galectin-3 in groups with different levels of aldosterone.

Table 1. Plasma levels of galectin-3 and aldosterone at different neurohormone gradations in patients of young and middle age with hypertension

	Galectin-3 levels, pg/ml			P
	RL < 1.1 pg/ml	RM 1.1-2.4 pg/ml	RH > 2.4 pg/ml	
Aldosterone, pg/ml	N=43 218 (176; 276)	N=73 271 (215; 318)	N=44 340 (307; 361)	P1-2=0.0005 P1-3<0.0001 P2-3<0.0001
	Aldosterone levels, pg/ml			P
	RL < 206 pg/ml	RM 206 – 325 pg/ml	RH > 325 pg/ml	
Galectin-3, pg/ml	N=40 1.15 (0.68; 1.33)	N=79 1.94 (1.21; 2.32)	N=41 3.02 (2.32; 3.40)	P1-2=0.0001 P1-3<0.0001 P2-3<0.0001

note: comparison of the indicator values between the groups was conducted according to Kruskal-Wallis ANOVA Median test

Table 2. Distribution of cases with different levels of galectin-3 and aldosterone in patients of young and middle age with hypertension

N=160		Aldosterone, pg/ml		
		RL < 206 pg/ml	RM 206-325 pg/ml	RH > 325 pg/ml
Galectin-3, pg/ml	RL < 1.1 pg/ml	24 (15.0%)	18 (11.3%)	1 (0.6%)
	RM 1.1-2.4 pg/ml	14 (8.8%)	43 (26.9%)	16 (10.0%)
	RH > 2.4 pg/ml	2 (1.3%)	18 (11.3%)	24 (15.0%)

The fact of a significant increase ($p < 0.001$) in plasma levels of both aldosterone and galectin-3 in groups with RL, RM and RH levels had captured our attention. Thus, for changes of plasma levels of aldosterone it was determined as 218, 271 and 340 pg/ml, respectively, and for galectin-3 – 1.15, 1.94 and 3.02 pg/ml, respectively.

It should be noted that we were also interested in the analysis of cases distribution with different levels of galectin-3 and aldosterone (Table 2). The obtained analysis data showed that 56.9% of patients observed a harmonious combination of the similar levels of neurohormones: 15.0% of RL and RH levels and 26.9% RL levels association. The latter once again confirmed the presence of a certain pathophysiological correlation between the levels of galectin-3 and aldosterone in patients with manifested hypertension.

The next stage of the study was devoted to the analysis in groups which were combined by the similar levels of neurohormones: RL ($n=24$), RM ($n=43$) and RH ($n=24$). Table 3 shows the distribution of cases with the similar level of galectin-3 and aldosterone depending on the different clinical characteristics of patients. The obtained data indicate that the gender-age analysis did not reveal statistically significant ($p > 0.20$) differences. This result can be explained by the fact that in young and middle-aged individuals, gender and age do not significantly affect the nature of the analyzed levels of neurohormones, and therefore may not have a significant impact on the formation of arterial hypertension course peculiarities. A similar pattern was obtained during the analysis of the hypertensive history duration and the presence of such risk factors as smoking and burdened cardiovascular heredity.

The analysis which depends on the stage of AH, in turn, showed that the cases with RH neurohormones levels combination were more often determined in patients with stage 2 and stage 3 AH, as compared to patients with stage 1 AH (32.7% and 31.8% versus 5.0%, $p=0.02$ and 0.03, respectively). Thus, the obtained data showed a certain pathophysiological correlation between the association of galectin-3 and aldosterone levels with the severity of AH, which was primarily characterized by the degree of BP increase.

It should be noted that significant differences in the distribution of different associations with the same level of galectin-3 and aldosterone were also determined during the analysis of risk factors such as abdominal obesity and dyslipidemia. In the latter case, only the tendency to reliability was determined.

Thus, the combination of RL hormone levels was significantly more often recorded in patients without abdominal obesity and “normal” body mass index (BMI < 30 kg/m²) (43.6% versus 0%, $p < 0.0001$), while RH hormone levels – in patients with increased BMI and signs of abdominal obesity (63.9% versus 1.8%, $p < 0.0001$). In case of biochemical signs of dyslipidemia, in turn, a clear tendency to reliability was observed by the increase of cases with a combination of RH levels (32.3% versus 13.8%, $p=0.06$) and the decrease in RL levels of neurohormones (21.0% versus 37.9%, $p=0.08$). Therefore, taking into account a certain correlation of some risk factors (such as abdominal obesity and dyslipidemia) with the association of galectin-3 and aldosterone levels in patients of young and middle age with stage 2 hypertension, we should think about a fundamentally different nature of the course of arterial hypertension in this category of patients. The literature data indicate a positive correlation be-

tween the levels of neurohormones (galectin-3, aldosterone) and such cardiovascular risk factors as the presence of arterial hypertension, increased BMI, dyslipidemia, diabetes, age, gender, renal function and smoking [2,9]. Therefore, it can be concluded that the literature data confirm the results that we have obtained.

The conducted Spearman's rank nonparametric correlation analysis between cases with the similar level of galectin-3 and aldosterone (Fig. 3) demonstrated a statistically significant cor-

relation between the association of neurohormones and the presence of dyslipidemia ($R=0.24, p=0.03$), the stage of AH ($R=0.30, p=0.01$), the total number of certain cardiovascular risk factors ($R=0.45, p<0.0001$) and abdominal obesity ($R=0.72, p<0.0001$).

According to the obtained data, one should thought that in case of neurohumoral association of the increased level of galectin-3 and aldosterone, a more severe course of hypertension might be expected, which is primarily manifested by a higher stage of AH

Table 3. Distribution of cases with the similar level of galectin-3 and aldosterone depending on different clinical characteristics of patients

Clinical characteristics	Groups with the similar level of galectin-3 and aldosterone		
	RL (n=24)	RM (n=43)	RH (n=24)
Gender			
Men (n=44)	13 (29.5%)	22 (50.0%)	9 (20.5%)
Women (n=47)	11 (23.4%)	21 (44.7%)	15 (31.9%)
P=0.65	P=0.50	P=0.61	P=0.21
Age			
Young age (n=47)	14 (29.8%)	21 (44.7%)	12 (25.5%)
Middle age (n=44)	10 (22.7%)	22 (50.0%)	12 (27.3%)
P=0.65	P=0.44	P=0.61	P=0.85
Stage of AH			
1.Stage 1 AH (n=20)	8 (40.0%)	11 (55.0%)	1 (5.0%)
2. Stage 2 AH (n=49)	11 (22.4%)	22 (44.9%)	16 (32.7%)
3. Stage 3 AH (n=22)	5 (22.7%)	10 (45.5%)	7 (31.8%)
P1-2<0.0001 P1-3=0.72 P2-3<0.0001	P1-2=0.13 P1-3=0.22 P2-3=0.97	P1-2=0.44 P1-3=0.53 P2-3=0.96	P1-2=0.02 P1-3=0.03 P2-3=0.94
Duration of hypertensive history			
1.Up to 5 years (n=22)	9 (40.9%)	9 (40.9%)	4 (18.2%)
2.5-10 years (n=40)	9 (22.5%)	19 (47.5%)	12 (30.0%)
3.> 10 years (n=29)	6 (20.7%)	15 (51.7%)	8 (27.6%)
P1-2=0.005 P1-3=0.24 P2-3=0.09	P1-2=0.12 P1-3=0.11 P2-3=0.85	P1-2=0.61 P1-3=0.44 P2-3=0.72	P1-2=0.30 P1-3=0.43 P2-3=0.82
Presence of abdominal obesity			
No (n=55)	24 (43.6%)	30 (54.5%)	1 (1.8%)
Yes (n=36)	0 (0)	13 (36.1%)	23 (63.9%)
P=0.004	P<0.0001	P=0.08	P<0.0001
Presence of smoking			
No (n=64)	18 (28.1%)	32 (50.0%)	14 (21.9%)
Yes (n=27)	6 (22.2%)	11 (40.7%)	10 (37.0%)
P<0.0001	P=0.55	P=0.41	P=0.13
Presence of dyslipidemia			
No (n=29)	11 (37.9%)	14 (48.3%)	4 (13.8%)
Yes (n=62)	13 (21.0%)	29 (46.8%)	20 (32.3%)
P<0.0001	P=0.08	P=0.89	P=0.06
Presence of cardiovascular heredity			
No (n=54)	11 (20.4%)	29 (53.7%)	14 (25.9%)
Yes (n=37)	13 (35.1%)	14 (37.8%)	10 (27.0%)
P=0.01	P=0.11	P=0.13	P=0.90

note: the cross-group difference of percentage was calculated according to χ^2 criterion

and severe increase of BP (blood pressure), by the presence of such prognostically dangerous risk factors as dyslipidemia and obesity, as well as an increase in the number of various risk factors which determine the cardiovascular risk of these patients.

Conclusions. The absence of a statistically significant correlation ($n=27$, $R=-0.28$, $p=0.16$) between galectin-3 and aldosterone levels in generally healthy individuals was proved, and the presence of a direct correlation of the average strength between the level of neurohormones ($n=160$, $R=0.64$, $p<0.0001$) in patients of young and middle age with stage 2 hypertension was shown.

It was determined that a harmonious combination of the similar levels of galectin-3 and aldosterone was recorded in 56.9% of individuals examined for hypertension: in 15.0% and 15.0% - RL and RH, and 26.9% - RM levels of neurohormones, respectively.

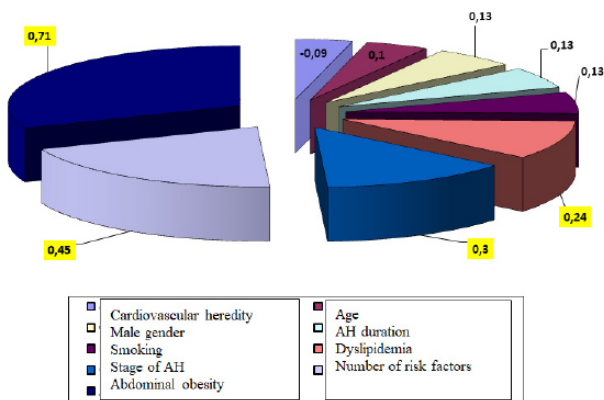


Fig. 3. The values of the Spearman's rank correlation coefficients between the association with the similar level of galectin-3 and aldosterone with different clinical characteristics note: the correlation coefficients indicated with yellow background were statistically reliable ($p<0.05$)

The fact of fundamental differences in the nature of associations distribution with the similar level of galectin-3 and aldosterone was demonstrated: in patients with stage 2 and 3 AH as compared to patients with stage 1 AH; in patients with abdominal obesity as compared to patients with normal weight; in patients with dyslipidemia as compared to normal level of proatherogenic lipids.

Positive correlation between association with a high level of galectin-3 and aldosterone with the presence of dyslipidemia ($R=0.24$, $p=0.03$), high degree of AH ($R=0.30$, $p=0.01$), an increase in the total number of risk factors ($R=0.45$, $p<0.0001$) and abdominal obesity ($R=0.72$, $p<0.0001$) was determined.

REFERENCES

- Бондар Г.В., Рудик Т.М., Роль галектину-3 у хворих з серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. // Вісник проблем біології і медицини. 2014;3(3):70-75.
- Візір ВА. Стан мозкової гемодинаміки та процесів ремоделювання артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу. // Запорозький медичний журнал. 2012;3:40-43.
- Курята ОВ., Кушнір ОС. Маса тіла та рівні альдостерону, лептину у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду. // Сучасні медичні технології. 2014;1:12-16.
- Матюха ЛФ. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: фактори ризику, аспекти діагностики та основ. 2015;6:131-135.

- Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги населенню в регіональному аспекті: 2012 рік. МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». Київ. 2013. 190 с.

- Онищук Т.П. Визначення плазматичного рівня галектину-3 у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії молодого та середнього віку. // Буковинський медичний вісник. 2018; 22.4. 98-106.
- Онищук Т.П. Плазматичний рівень альдостерону в хворих на гіпертонічну хворобу залежно від гендерно – вікових і клінічних характеристик. // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018; 3.10-16.

- Целуйко, ВИ. Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана. // Український кардіологічний журнал. 2015;6:79–82.

- Ahmad T. Galectin-3 in heart failure: more answers or more questions? // J. Am. Heart Assoc. 2012;1(5):e004374.

- Aldosterone mediates cardiac fibrosis in the setting of hypertension. patients / F.Azibani, L. Fazal, C. Chatziantoniou, et al. Curr. // Hypertens Rep. 2013;15,4. 395–400.

- Calvier L, Miana M, Reboul P et al. Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013;33(1):67–75.

- De Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin – 3 in cardiac remodeling and heart failure. // Curr Heart Fail Rep. 2010,7:1-8.

- De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. // J. Intern. Med. 2012;272:55—64.

- Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. // Research Reports in Clinical Cardiology. 2013;4:13-22.

- Liao C, Lin Y, Wu X and the TAI PAI Study Group, et al The relation among aldosterone, galectin-3, and myocardial fibrosis: a prospective clinical pilot follow-up study // Journal of Investigative Medicine. 2016;64:1109-1113.

- Lin YH, Chou CH, Wu XM, Chang YY, Hung CS, et al. Aldosterone Induced Galectin-3 Secretion In Vitro and In Vivo: From Cells to Humans. // PLoS ONE 2014; 9(9): e95254. doi:10.1371/journal.pone.0095254

- Lok DJ, Van Der, P, Meer, de la Porte PW et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. // Clin. Res. Cardiol. 2010;99:323-328.

- Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin – 3 marks activated macrophages in failure – prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. // Circulation, 2004, 110: 3121-8.

SUMMARY

NATURE OF CORRELATIONS AND DEPENDENCE OF PLASMA CONCENTRATIONS OF GALECTIN-3 AND ALDOSTERONE ON DIFFERENT CLINICAL CHARACTERISTICS IN MALE AND FEMALE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Ivanov V., Onyshchuk T., Vysochanskyi O.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Objective of the study was to determine the correlation between plasma levels of galectin-3 and aldosterone and the de-

pendence of their levels on different clinical characteristics in patients of young and middle age with stage 2 arterial hypertension.

160 male and female patients (80 persons of each gender) with stage 2 hypertension, regardless of the degree, and 27 relatively healthy persons were examined by determining the levels of galectin-3 and aldosterone in blood serum of the main and control groups of the examined persons.

The absence of a statistically significant correlation ($n=27$, $R=-0.28$, $p=0.16$) between galectin-3 and aldosterone levels in generally healthy individuals was proved, and the presence of a direct correlation of the average strength between the level of neurohormones ($n=160$, $R=0.64$, $p<0.0001$) in patients of young and middle age with stage 2 hypertension was shown. In addition, the fact of fundamental differences in the nature of associations distribution with the similar level of galectin-3 and aldosterone was demonstrated: in patients with stage 2 and 3 AH as compared to patients with stage 1 AH; in patients with abdominal obesity as compared to patients with normal weight; in patients with dyslipidemia as compared to normal level of proatherogenic lipids. Positive correlation between association with a high level of galectin-3 and aldosterone with the presence of dyslipidemia ($R=0.24$, $p=0.03$), high degree of AH ($R=0.30$, $p=0.01$), an increase in the total number of risk factors ($R=0.45$, $p<0.0001$) and abdominal obesity ($R=0.72$, $p<0.0001$) was determined.

Keywords: arterial hypertension, galectin-3, aldosterone, dyslipidemia, abdominal obesity.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРСВЯЗИ И ЗАВИСИМОСТЬ ПЛАЗМЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ГАЛЕКТИНА-3 И АЛЬДОСТЕРОНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Иванов В.П., Онищук Т.П., Высочанский А.В.

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

Целью исследования явилось определение корреляции между плазменными уровнями галектина-3 и альдостерона в зависимости от разных клинических характеристик у больных артериальной гипертензией II стадии.

Обследованы 160 пациентов (по 80) мужского и женского пола больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии в зависимости от степени и 27 относительно здоровых лиц путем определения уровней галектина-3 и альдостерона в сыворотке крови.

Доказано отсутствие статистически значимой связи ($n=27$, $R=-0.28$, $p=0.16$) между уровнями галектина-3 и альдостерона у практически здоровых лиц и показано наличие прямой связи средней силы между уровнем нейрорганов ($n=160$, $R=0.64$, $p<0.0001$) у пациентов с ГБ II стадии молодого и среднего возраста. Продемонстрированы принципиальные различия в характере распределения ассоциаций

с одинаковым уровнем галектина-3 и альдостерона у пациентов с II и III степенью АГ в сравнении с I степенью АГ; у пациентов с абдоминальным ожирением в сравнении с больными с нормальным весом; у больных с дислипидемией в сравнении с нормальным уровнем проатерогенных липидов. Определена положительная корреляционная связь между ассоциацией с высоким уровнем галектина-3 и альдостерона с наличием дислипидемии ($R=0.24$, $p=0.03$), высокой степенью АГ ($R=0.30$, $p=0.01$), увеличением общего количества факторов риска ($R=0.45$, $p<0.0001$) и абдоминальным ожирением ($R=0.72$, $p<0.0001$).

რეზიუმე

გალექტინ 3-ის და ალდოსტერონის პლაზმური კონცენტრაციის ურთიერთდამოკიდებულება სხვადასხვა კლინიკური მახასიათებლების გათვალისწინებით მამაკაცებსა და ქალებში არტერიული ჰიპერტენზიით

ვივანოვი, ტ.ონიშუკი, ა.ვისოჩანსკი

ვინიცას ნ.პიროგოვის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კორელაციური კავშირების გამოვლენა გალექტინ 3-ის და ალდოსტერონის პლაზმურ დონეებს შორის, ასევე, ამ მახვევებლების სხვადასხვა კლინიკურ მახასიათებლებზე დამოკიდებულების შეფასება II სტადიის არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის პაციენტებში.

გალექტინ 3-ის და ალდოსტერონის დონე გამოკვლეულია II სტადიის არტერიული ჰიპერტენზიით (ხარისხისგან დამოუკიდებლად) 160 პაციენტის (80 ქალი, 80 მამაკაცი) და 27 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირის სისხლის შრატში.

დადგენილია სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირის არარსებობა ($n=27$, $R=-0.28$, $p=0.16$) გალექტინ 3-ის და ალდოსტერონის დონეებს შორის პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებში და საშუალო სიძლიერის პირდაპირი კავშირი ($n=160$, $R=0.64$, $p<0.0001$) ნეიროჰორმონების მახვევებლებს შორის II სტადიის არტერიული ჰიპერტენზიით ახალგაზრდა და საშუალო ასაკის პაციენტებში. ამას გარდა, დემონსტრირებულია პრინციპული განსხვავება ასოციაციების განაწილებაში გალექტინ 3-ის და ალდოსტერონის ერთნაირი დონის დროს: II და III ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიით პაციენტებში, I ხარისხთან შედარებით; პაციენტებში აბდომინური სიმსუქნით, ნორმალურწონიან პაციენტებთან შედარებით; პაციენტებში დისლიპიდემიით, პროათეროგენული დისლიპიდების ნორმალურ მახვევებლებთან შედარებით. განსაზღვრულია გალექტინ 3-ის და ალდოსტერონის მაღალი დონის ასოციაციის დადებითი კორელაციური კავშირი დისლიპიდემიის არსებობასთან ($R=0.24$, $p=0.03$), არტერიული ჰიპერტენზიის მაღალ ხარისხთან ($R=0.30$, $p=0.01$), რისკის ფაქტორების საერთო რაოდენობის მომატებასთან ($R=0.45$, $p<0.0001$) და აბდომინურ სიმსუქნესთან ($R=0.72$, $p<0.0001$).

PROLACTIN, CORTISOL, FREE THYROXINE AND THYROID-STIMULATING HORMONE – MARKERS OF STAGING OF METABOLIC SYNDROME AS A RISK FACTOR OF CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dutka R., Chmyr N., Svitlyk H., Leontieva Z.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Nowadays, there are many question marks over MS as a risk factor for a number of diseases such as Coronary Artery Disease (CAD) and type 2 Diabetes Mellitus. Therefore, the issue about pathogenetic and clinical features of MS complicated by CAD and type 2 DM is controversial [5-7].

The influence of prolactin, cortisol, free thyroxine (fT4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) in MS pathogenesis and combined pathology has not been studied in-depth.

The levels of these hormones can be used as specific markers of this pathology. They can specify their direct dependence on the functional state of hypothalamic-pituitary system. These hormones affect the adrenal glands, thyroid gland and *pancreas* [9,11]. The action of prolactin and cortisol is affected by stress, whereas the action of free thyroxine and the effect of thyroid-stimulating hormone (TSH) are interconnected [4,8].

As far as we are concerned, the influence of these hormones on the human body has not been studied thoroughly. The influence of the above-mentioned hormones may lead to such complications as coronary artery disease (CAD) and type 2 Diabetes Mellitus (DM) which develop as a result of Metabolic Syndrome (MS). Associated diseases may appear as a result of contra-insular changes caused by the action of cortisol and prolactin.

According to the data, the scientific opinion concerning this issue has not been formed yet [2,6].

The aim is to study the role of prolactin, cortisol, free thyroxine and thyroid-stimulating hormone as diagnostic and prognostic markers which indicate special features of Metabolic Syndrome course, complicated by such associated diseases as CAD and compensated and decompensated type 2 Diabetes Mellitus.

Material and methods. 245 patients were examined and divided into four groups in Communal Municipal Clinical Hospital №5 and Lviv Regional State Clinical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center.

The first group consisted of 82 patients with MS - 23 (28.05%) men, 59 (71.95%) women, while the second group included 44 patients with MS complicated by CAD - 17 (38.64%) men, 27 (61.36%) women. The third group consisted of 44 patients with MS complicated by CAD and compensated type 2 Diabetes Mellitus - 15 (34.09%) men and 29 (65.91%) women, whereas the fourth group included 75 patients - 24 (32%) men, 51 (68%) women with MS complicated by CAD and decompensated type 2 Diabetes Mellitus. The control group consisted of 40 healthy individuals - 17 (42.5%) men, 23 (57.5%) women.

The exclusion criteria were the presence of another comorbidity, clinically manifested acute and chronic diseases, oncologic pathology and etc.

The inclusion criteria were diagnosed MS (with class II-III obesity) and MS complicated by CAD and type 2 DM.

MS was diagnosed in accordance with the diagnostic criteria of the International Federation of Diabetes (IDF Brussels: 2005). The recommendations of the European Association for the Study of Obesity (EASO) were used in order to diagnose obesity. CAD was diagnosed on the basis of the clinical data and in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and the American Heart Association (AHA).

The patients who participated in the research were diagnosed with class I-II (the classification is provided by Canadian Cardiovascular Society CCS) stable angina (according to the results of exercise tolerance test - veloergometry) and class I-II heart failure (in accordance with NYHA).

Type 2 Diabetes Mellitus (DM) was diagnosed according to the guidelines provided by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) regarding the diagnostic criteria of Diabetes Mellitus, i.e. blood sugar level ≥ 7.0 mmol/l and glycated haemoglobin level (HbA1c) $> 6.5\%$. Glycated haemoglobin (HbA1c) was used as a criterion for the subdivision of Diabetes Mellitus (DM) into compensated and decompensated types, in accordance with the recommendations of IDF (International Diabetes Federation).

Cortisol, prolactin, free thyroxine (fT4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were measured in patients of all groups. Cortisol was measured with the help of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) applying “DS-ELISA-Steroid-Cortisol” reagents and monoclonal antibodies. The levels of free thyroxine (fT4) and thyroid-stimulating were studied by means of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay applying “DS-ELISA -Thyroid-TSH” reagents. Prolactin was measured with the help of enzyme-linked immunosorbent assay applying “DS-ELISA-Prolactin” set of reagents. The level of glycated haemoglobin (HbA1c) was measured by means of chromatography applying the BIO-RAD testing system (USA).

Danylo Halytsky Lviv National Medical University Bioethics Commission approved the structure of the study. Statistical analysis was conducted as soon as the database in Microsoft Excel was created. The Mann-Whitney U test was used while comparing the parameters in two independent groups. The statistical characteristics were represented by a median, lower and upper quartiles. Then, the significance level was set based on the p -value < 0.05 . The cross-correlation analysis was conducted along with the measurement of Pearson correlation coefficient (r).

Results and discussion. In accordance with the research findings, an increase of the cortisol level - 226.95 [154.98; 292.56] ng/ml, prolactin in women - 18.03 [12.26; 30.7] ng/ml and the level of TSH - 2.55 [1.425; 6.05] μ U/dL is observed in the first group compared with the control group. ($p < 0.05$) (Table).

The prolactin level in men is 12.485 [9.14; 16.1] ng/ml and tends to increase ($p > 0.05$). The free thyroxine level is within the normal range in patients of the first group.

The second group of patients is characterized by the normal cortisol level - 156.59 [121.78; 271.38] ng/ml, although the prolactin level tends to increase (in women - 13.05 [8.95; 25.39] ng/ml, in men - 8.2 [6.6; 9.45] ng/ml). The fT4 level is within the normal range ($p > 0.05$), whereas the level of TSH - 2.85 [1.4; 9.33] μ U/dL remains higher compared with the level of the control group - 1.91 [0.97; 2.9] μ U/dL. ($p < 0.05$).

Similar changes of the above-mentioned hormones are observed in the third group. The cortisol level is 154.11 [99.95; 203] ng/ml, the prolactin level in women - 14.23 [9.73; 22.0] ng/ml and in men - 8.04 [7.2; 10.97] ng/ml, the level of TSH - 3.005 [1.045; 7.4] μ U/dL., fT4 - 1.23 [1.05; 1.61] ng/dg.

Table. Hormone levels in patients under examination

Parameters Groups of patients	Cortisol, ng/ml	Prolactin (women), ng/ml	Prolactin (men), ng/ml	Thyroid-stimulating hormone, μ U/dL,	Free thyroxine, ng / dg
MS (group 1)	226.95[154.98;292.56] *	18.03[12.26;30.70] *	12.49[9.14;16.10]	2.55[1.43;6.05] *	1.35[1.08;1.64]
MS and CAD (group 2)	156.59[121.78;271.38]	13.05[8.95;25.39]	8.2[6.60;9.45]	2.85[1.40;9.33] *	1.36[1.13;1.59]
CAD and compensated type 2 DM (group 3)	154.11[99.95;203.00]	14.23[9.73;22.00]	8.04[7.20;10.97]	3.01[1.05;7.40] *	1.23[1.05;1.61]
CAD and decompensated type 2 DM (group 4)	294.63[205.78;348.54] * #	18.40[13.44;33.41] * °	9.80[5.90;12.20]	2.42[1.27;5.57]	1.40[1.19;1.63]
Control group	159.68[115.32;188.51]	10.90[7.07;15.40]	7.15[6.70;9.50]	1.91[0.97;2.90]	1.38[1.20;1.50]

* - indicates the difference comparing with the control group ($p < 0,05$);

- indicates the difference comparing with the 1st group ($p < 0,05$);

° - indicates the difference comparing with the 2nd and 3rd groups ($p < 0,05$)

The distinctive feature of the fourth group is an increase of the cortisol level - 294.63 [205.78; 348.54] ng/ml. The level is higher not only in the control group, but also in all groups of patients. Meanwhile, the level of prolactin in women - 18.4 [13.44; 33.41] ng/ml is significantly higher in the fourth group compared with the control, second and third groups. It appears that the prolactin level is the same as in the first group. The level of TSH is 2.42[1.27;5.57] μ U/dL, and It is not different from the control results ($p > 0,05$) even if compared with the level of the hormone in the second and third groups. The level of fT4 is within the normal range as well.

Thus, the cortisol level increases in patients with MS. The level of cortisol gradually normalizes in patients of the second and third groups, although it increases in the patients of the fourth group. Similar changes are observed in women's prolactin levels which are correlated with the cortisol levels in the third ($r = 0.63$, $p < 0.05$) and fourth ($r = 0.32$, $p < 0,05$) groups. The prolactin level does not vary significantly in men from all groups of patients, although it is likely to increase and is noticeable in the first and fourth groups.

The level of TSH increases significantly in patients of the first, second and third groups, while the level of this hormone does not differ significantly from the control level in the fourth group. The average fT4 level does not differ from the control level ($p > 0.05$) in all studied groups of patients.

According to the results of the research, cortisol, TSH and prolactin in women are the markers of an undesirable MS course, taking into account the development of CAD and type 2 DM (compensated and decompensated), which have diagnostic and prognostic significance.

In our opinion, a significant increase of the cortisol level in patients with MS is the sign of the stress factor. It affects the body activating the cortisol interference in lipid and carbohydrate metabolism. Consequently, clinically manifested and gradually deteriorating MS course is observed in patients with CAD and type 2 DM.

If a patient develops CAD (stable coronary artery disease) and type 2 DM, the cortisol level decreases and reaches the normal level. A significant increase of cortisol activity is typical of de-

compensated type 2 DM. Its activity exceeds the normal range in patients with MS which can indicate a significant aggravation of carbohydrate metabolism disorder.

A significant increase of the TSH level (on condition that the level of free thyroxine is normal) characterizes CAD and DM which develop because of MS. It is the sign which indicates that these patients develop subclinical hypothyroidism. Nevertheless, the risk of hypothyroidism progression decreases with decompensated DM.

The same results are obtained by other researchers who consider subclinical hypothyroidism to be a pathogenetic link that leads to MS [3].

The results of our research do not contradict the data obtained by other authors who describe the connection between the cortisol level and the development of type 2 DM considering it a marker of DM severity [2,4]. The authors observed the normal cortisol level in stable CAD (which does not contradict our results) and an increased level of this hormone in acute coronary syndrome (ACS) [2,7,9].

As far as we are concerned, a significant increase of the prolactin level in women with MS and decompensated DM (which tends to be higher in men) shows the connection between functioning of the adrenal glands, thyroid gland, hypothalamus and pancreas, and the development of CAD as well as DM as a result of MS. It also shows the connection with decompensated type of DM in patients suffering from DM.

A number of researchers consider an increased level of thyrotrophin-releasing hormone, which increases in a patient suffers from hypothyroidism, a possible cause of hyperprolactinemia. [1,3,12] However, further scientific research is required to identify these connections because the available data is vague.

Framingham Heart Study proves that the connection between the changes of the prolactin level (within the normal range) and cardiovascular risk factors does not exist [11]. Nevertheless, hyperprolactinemia is associated with an increase of systolic pressure, DM frequency and decreased level of high-density lipoproteins (HDL).

The results of our research verify negative correlation between prolactin and HDL ($r = - 0,43$) in patients with MS complicated by decompensated type 2 DM and CAD.

Meanwhile, other researchers observed an increase of prolactin level in acute coronary syndrome [7,9,13] and the normal prolactin level in stable CAD [13] (the latter does not contradict the results of our research).

Prolactin has a key role in atherosclerosis development [a study involving 25663 patients]. Moreover, prolactin receptors are found in coronary atheromas. Prolactin can be secreted by the components of atheroma. It can affect coronary atheromas by means of autocrine signaling. Such data does not undermine the role of prolactin in CAD pathogenesis [15].

Conclusions. 1. Increased cortisol activity in patients with MS indicates an undesirable course of MS which is further complicated by CAD and type 2 DM. A significantly increased cortisol level in patients with type 2 DM causes the development of decompensated type 2 DM.

2. An increased prolactin level in women is the sign of an undesirable course of MS complicated by CAD and type 2 DM. An increased prolactin level leads to decompensated type 2 DM in patients suffering from DM.

3. An increased level of TSH and a high level of TSH (while the level of free thyroxine is normal) indicate subclinical hypothyroidism in patients with MS complicated by CAD and type 2 DM. Those patients are at risk of having clinically manifested subclinical hypothyroidism.

The following recommendations can be given to practising doctors:

1. It is important to measure cortisol and prolactin levels in patients with MS since they can be used as the markers of an undesirable MS course, which is further complicated by CAD and type 2 DM.

2. Cortisol and prolactin levels in patients suffering from MS complicated by type 2 DM should be measured in order to predict decompensated type 2 DM.

3. It is important to measure TSH and free thyroxine levels in patients with MS complicated by CAD and type 2 DM. A significantly increased level of TSH indicates the risk of subclinical hypothyroidism manifestation, while the level of free thyroxine remains within the normal range.

Further scientific research is required so as to study the connection between the adrenal glands and hypothalamus since the levels of cortisol and prolactin are interconnected.

REFERENCES

1. Georgiopoulos G, Lambrinouadaki I, Athanasouli F[et al. Prolactin as a predictor of endothelial dysfunction and arterial stiffness progression in menopause. // Journal of Human Hypertension 2017; 31(8): 520.
2. Hackett RA, Steptoe A, Kumari M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with type 2 diabetes in the Whitehall II study.// The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014; 99(12): 4625-4631.
3. Iwen K, Schroder E, Brabant G. Thyroid hormone and the metabolic syndrome.// Eur Thyroid J 2013; 2(2): 83-92.
4. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. // Annals of the New York Academy of Sciences 2017; 1391(1): 20-34.
5. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. //Endocrine Reviews2016; 37(3): 278-316.
6. Kazakou P, Kyriazopoulou V, Michalaki M et al. Activated hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with meta-

bolic syndrome. // Hormone and Metabolic Research 2012; 44(11): 839-844.

7. Krogh J, Selmer C, Torp-Pedersen C et al. Hyperprolactinemia and the Association with All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality. // Hormone and Metabolic Research2017;49(06): 411-417.

8. Pasquali R. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects. // Annals of the New York Academy of Sciences2012;1264(1): 20-35.

9. Popovic D, Damjanovic S, Djordjevic T. et al. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. Stress2017;20(5): 523-531.

10. Rodriguez ACI, Epel ES, White ML et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. // Psychoneuroendocrinology2015;62: 301-318.

11. Therkelsen KE, Abraham TM, Pedley A et al. Association between prolactin and incidence of cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. // Journal of the American Heart Association2016;5(2): e002640.

12. Wang T, Xu Y, Xu M et al. Circulating prolactin and risk of type 2 diabetes: a prospective study. // American Journal of Epidemiology 2016;184(4): 295-301.

13. Raaz, D, Wallaschofski, H, Stumpf, C. Increased prolactin in acute coronary syndromes as putative co-activator of ADP-stimulated P-selectin expression. // Horm Metab Res 2006;38:767–72.

14. Haring R, Friedrich N, Volzke H, Vasan RS, Felix SB, Dorr M, Meyer zu Schwabedissen HE, Nauck M, Wallaschofski H. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. // Eur Heart J 2014; 35: 1215-1221.

15. Reuwer AQ, Twickler MT, Hutten BA, Molema FW, Wareham NJ, Dallinga-Thie GM, Bogorad RL, Goffin V, Smink-Bol M, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Khaw KT. Prolactin levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. // Circ Cardiovasc Genet 2009; 2: 389-395.

SUMMARY

PROLACTIN, CORTISOL, FREE THYROXINE AND THYROID-STIMULATING HORMONE – MARKERS OF STAGING OF METABOLIC SYNDROME AS A RISK FACTOR OF CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dutka R., Chmyr N., Svitlyk H., Leontieva Z.

Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The study focuses on the levels of prolactin, cortisol, free thyroxine (fT4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) as markers of Metabolic Syndrome (MS) which is a risk factor for Coronary Artery Disease (CAD) and type 2 Diabetes Mellitus (DM).

245 patients were examined and divided into 4 groups: 82 patients with MS in the first group; 44 patients with MS complicated by CAD in the second group; 44 patients with CAD and compensated type 2 DM which developed as a result of MS in the third group; 75 patients with decompensated type 2 DM in the fourth group.

The control group consisted of 40 healthy individuals. All patients were diagnosed with class II and III obesity. Then, the levels of prolactin, cortisol, free thyroxine (fT4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) were measured.

According to the results of the research, significantly increased levels of cortisol, thyroid-stimulating hormone (TSH) and prolactin in women are observed in the first group. The second group is characterized by the normal levels of cortisol and prolactin in women, although the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) is significantly increased.

The levels of the above-mentioned hormones are not different in patients of the third group compared to the results of the second group. Meanwhile, the cortisol and prolactin levels increase significantly in the fourth group compared with the control group.

However, the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) is within the normal range. The level of free thyroxine is within the normal range in all groups.

Thus, the examined markers represent the pathogenetic and clinical features of the MS course, especially on condition that a patient suffers from CAD and type 2 DM. Furthermore, the examined markers have diagnostic and prognostic significance.

Keywords: cortisol, prolactin, thyroid-stimulating hormone, Metabolic Syndrome, Coronary Artery Disease, type 2 Diabetes Mellitus.

РЕЗЮМЕ

ПРОЛАКТИН, КОРТИЗОЛ, СВОБОДНЫЙ ТИРОКСИН И ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН - МАРКЕРЫ СТАДИЙНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ФАКТОРА РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Дутка Р.Я., Чмир Н.В., Свитлык Г.В., Леонтьева З.Р.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

В работе рассматриваются пролактин, кортизол, свободный тироксин и тиреотропный гормон как маркеры метаболического синдрома (МС) - фактора риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета типа 2 (СД2).

Обследовано 245 пациентов, которые разделены на четыре группы: I группу составили 82 пациента с МС, II группу - 44 пациента с МС, течение которого осложнено ИБС. Пациенты с ИБС и СД2, развившихся на фоне МС, составили III (44 пациента с компенсированной стадией СД) и IV (75 пациентов с декомпенсированной стадией СД) группы. В контрольную группу вошли 40 практически здоровых лиц. Все пациенты имели ожирение II-III степени. Определен уровень пролактина, кортизола, свободного тироксина и тиреотропного гормона. Согласно результатам исследований, в I группе выявлено достоверное увеличение содержания кортизола, тиреотропного гормона, а у женщин и пролактина. II группа характеризовалась нормальными уровнями кортизола и пролактина у женщин, однако статистически значимо повышенным уровнем тиреотропного гормона. У больных III группы уровень указанных гормонов достоверно не отличался от показателей II группы. В IV группе выявлены достоверное повышение уровня кортизола и пролактина у женщин в сравнении с контролем и нормальные значения

тиреотропного гормона. Количество свободного тироксина у пациентов всех групп было в пределах референтных значений. Таким образом, исследуемые маркеры характеризуют патогенетические и клинические особенности течения метаболического синдрома, что при появлении ИБС и СД2 имеет диагностическое и прогностическое значение.

რეზიუმე

პროლაქტინი, კორტიზოლი, თავისუფალი თიროქსინი და თირეოტროპული ჰორმონი, როგორც გულის იშემიური დაავადების და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის რისკის ფაქტორის – მეტაბოლური სინდრომის სტადიურობის მარკერი

რ.დუტკა, ნ.ჩმირი, გ.სვიტლიკი, ზ. ლეონტიევა

ლვოვის დ. გალიცკის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ნაშრომში გამოკვლეულია პროლაქტინის, კორტიზოლის, თავისუფალი თიროქსინის და თირეოტროპული ჰორმონის მაჩვენებლები, როგორც მეტაბოლური სინდრომის - გულის იშემიური დაავადების და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ერთ-ერთი რისკის ფაქტორის, მარკერები. გამოკვლეულია 245 პაციენტი, დაყოფილი ოთხ ჯგუფად: I ჯგუფი - 82 პაციენტი მეტაბოლური სინდრომით, II - 44 პაციენტი გულის იშემიური დაავადებით და გართულებული მეტაბოლური სინდრომით. პაციენტებმა მეტაბოლური სინდრომის ფონზე ჩამოყალიბებული გულის იშემიური დაავადებით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით შეადგინეს III (44 პაციენტი შაქრიანი დიაბეტის კომპენსირებული სტადიით) და IV (75 პაციენტი შაქრიანი დიაბეტის არაკომპენსირებული სტადიით) ჯგუფები. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 40 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა. ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა II-III სტადიის სიმსუქნე. კვლევის შედეგების თანახმად, I ჯგუფში გამოვლინდა კორტიზოლის და თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობის სარწმუნო მატება, ქალებში კი, ასევე – პროლაქტინისა. II ჯგუფში ქალებში დადგენილია კორტიზოლის და პროლაქტინის ნორმალური მაჩვენებლები, მაგრამ სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად მომატებულია თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობა. მესამე ჯგუფის პაციენტებში აღნიშნული ჰორმონების დონე სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა II ჯგუფის პაციენტების მაჩვენებლებისაგან. IV ჯგუფში ქალებში დადგენილია კორტიზოლის და პროლაქტინის მაჩვენებლების სარწმუნო ზრდა, საკონტროლოსთან შედარებით, თუმცა, თირეოტროპული ჰორმონის რაოდენობა ნორმის ფარგლებშია. თავისუფალი თიროქსინის რაოდენობა ყველა ჯგუფის პაციენტებში იყო რეფერენტული მაჩვენებლების ფარგლებში.

ამრიგად, გამოკვლეული მარკერები ასახავენ მეტაბოლური სინდრომის მიმდინარეობის პათოგენეზურ და კლინიკურ თავსებურებებს, კერძოდ, გულის იშემიური დაავადების და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის განვითარების პირობებში, რასაც სადიაგნოსტიკო და პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НА ФОНЕ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Купновицкая И.Г., Вирстюк Н.Г., Данилюк О.И., Лучко О.Р., Кочержат О.И.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Фибрилляция предсердий (ФП) – форма суправентрикулярной тахикардии, распространенность которой в общей популяции на сегодняшний день составляет 1–2% и повышается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в 80 лет. ФП является прогностически неблагоприятным нарушением ритма сердца, поскольку сопровождается ростом в 1,5–2 раза общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты развития хронической сердечной недостаточности, повышает риск возникновения инсульта, трудно поддается лечению и снижает качество жизни [2,4]. Среди всех классов антиаритмических средств самым эффективным и чаще всего применяемым препаратом для лечения ФП является амиодарон [10]. Несмотря на высокую его эффективность, известной является тирео-, пульмо-, гепато- и нейротоксичность данного препарата [3,6].

Исходя из вышеизложенного, актуальным является вопрос токсического воздействия амиодарона на структурно-функциональное состояние щитовидной железы (ЩЖ) и печени, что приводит к синдрому «взаимногоотяжения» [7] и требует четких схем лечения. Содержание йода в препарате (1 таблетка содержит 37% йода) и его фармакологические особенности (угнетение периферического монодействования тироксина) вызывают изменения результатов функциональных тестов печени и, по всей вероятности, ответственны за дисфункцию ЩЖ. Примерно у 15–20% пациентов на фоне длительного приема амиодарона зафиксировано развитие тиреотоксикоза или гипотиреоза [8,9].

Накапливаясь в митохондриях гепатоцитов, препарат угнетает метаболизм свободных жирных кислот и может вызвать стеатоз печени (теория «первичного толчка») [2]. Амиодарон нарушает процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует продукции супероксида-нионов, которые инициируют каскад оксидативного стресса, что приводит к повреждению печени и развитию стеатогепатита (теория «второго толчка») [3]. Препарат в значительной степени способствует выработке активных форм кислорода митохондриями, которые усиливают перекисное окисление липидов, освобождая при этом продукты перекисаации (диеновые конъюгаты, малоновый альдегид, диенкетоны, основания Шиффа, гидроперекиси липидов). Активные формы кислорода, продукты перекисного окисления и цитокины повреждают дыхательную цепь и митохондриальный геном, приводя к апоптозу и некрозу из-за энергетического дисбаланса [2,3]. Гипер- и гипотиреоз, в свою очередь, вызывают поражение печени [5]. У 27% больных тиреотоксикозом повышается уровень аспаратаминотрансферазы (АсАТ), у 37% – уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) [5,12].

Лекарственные гепатиты чаще проявляют субклиническое течение, четких критериев клинической и лабораторной диагностики нет, поэтому они не выявляются вовремя, что позволяет судить об актуальности проблемы [8]. С другой стороны, состояние печени во многих случаях определяет течение заболевания и эффективность лечения. Итак, функциональное состояние печени у больных ФП на фоне развития амиодарониндуцированной патологии ЩЖ по сей день недостаточно изучено.

Целью исследования явилось определение частоты и причин возникновения гепатоцеллюлярной токсичности на фоне длительного применения амиодарона в зависимости от тиреоидной дисфункции, особенности их течения и ранней диагностики.

Материал и методы. В исследование включено 80 больных (30 женщин и 50 мужчин) кардиосклерозом (диффузный и постинфарктный) с ФП (постоянная и пароксизмальная/персистирующая форма) и сердечной недостаточностью IIa ст. по Стражеско М.Д. – Василенко В.Х. в возрасте $60,5 \pm 1,3$ года.

В зависимости от назначенного лечения больных распределили следующим образом: исследуемую группу ($n=60$) составили больные, получавшие амиодарон как антиаритмический препарат в поддерживающей дозе 200 мг/сут в течение года (на фоне базовой терапии в средних дозах – рамиприл $7,5 \pm 0,81$ мг, верошипон – 50 мг, торасемид – $6,1 \pm 0,18$ мг, кислота ацетилсалициловая – 75 мг, аторвастатин – $15 \pm 2,3$ мг; контрольную группу ($n=20$) – больные, которые получали на фоне базовой терапии антиаритмические средства (дигоксин в дозе $0,377 \pm 0,02$ мг в неделю и бисопролол в суточной дозе, в среднем, $7,25 \pm 0,52$ мг). Больные рандомизированы в зависимости от пола и возраста. Обследование проводили до начала и после лечения антиаритмическими препаратами.

Для определения амиодарон-индуцированной тиреоидной дисфункции в сыворотке крови определяли содержание свободного трийодтиронина (сТ3), тиреотропного гормона (ТТГ) посредством наборов DRG (США); свободного тироксина (сТ4) – набором Алкор-Био (Россия); антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) – набором Orgentec GmbH (Германия). Уровень гормонов определяли на микропроцессорном биохимическом анализаторе «Stat Fax 1904 plus» (США).

Для изучения функционального состояния печени всем больным проводили биохимический анализ с определением активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня общего билирубина, тимоловой пробы (ТП) с помощью стандартных наборов реактивов ТОВ НВП «Филисит-диагностика» (Украина). Для оценки гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови с субстратом L-γ-глутамил-p-нитроанилина использовали набор «Реагент» (Украина). Аргиназу определяли колориметрическим методом Снипачо в модификации Храмова В.А. и Листопада Г.Г. с использованием наборов реагентов Lachema (Чехия).

Статистические результаты обрабатывали с использованием статистических программ Excel 2010 и GraphPad Prism 8.0. Распределение биохимических показателей оценивали по критериям Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. Данные в тексте и в таблице приведены в виде $M \pm m$ (где M – средняя арифметическая, m – стандартное отклонение). Для оценки значимости отличий между выборками с распределением, что приближается к нормальному, использовали критерий Стьюдента (t). Достоверность разницы относительных величин устанавливали по критерию Фишера (F). Для оценки линейной корреляционной связи между двумя признаками использовали коэффициент корреляции Pearson. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считали 0,05.

Результаты и их обсуждение. Дисфункция ЩЖ при приеме амиодарона в течение года выявлена у 20 (33,3%) больных исследуемой группы. Ведущим в структуре амиодарон-индуцированных патологий ЩЖ является гипотиреоз - в 20,0% случаев, за счет субклинических форм - в 11,7%. Развитие амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза при приеме амиодарона в течение года наблюдалось у 8 (13,3%) пациентов. С учетом выявленных структурно-функциональных изменений ЩЖ, развившихся на фоне лечения амиодароном в течение года, больные исследуемой группы разделены на три подгруппы: I подгруппу составили больные эутиреозом (n=20); II – больные амиодарон-индуцированным гипотиреозом (АМИГ) (n=12); III – больные амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом (АМИТ) (n=8). У больных группы контроля в течение года наблюдения нарушения функции ЩЖ не диагностировано.

Антиаритмическое лечение дигоксином и бисопрололом на фоне базовой терапии в течение года привело к нормализации функционального состояния печени за счет улучшения функции сердца, характеризовалось уменьшением уровня общего билирубина (p<0,05), активности АлАТ (p<0,05), щелочной фосфатазы (p<0,05), аргиназы (p<0,05) и тимоловой пробы (p<0,05) (таблица). Значимых изменений активности АсАТ и ГГТП после терапии у больных контрольной группы не обнаружено (p>0,05).

Подобные положительные изменения наблюдались и у больных I подгруппы – понижение уровня общего билирубина (p<0,05), активности АлАТ (p<0,05), аргиназы (p<0,05) и тимоловой пробы (p<0,05) спустя 12 месяцев лечения. Значимого уменьшения уровней АсАТ, ГГТП и щелочной фосфатазы (p>0,05) не отмечалось.

Достоверной разницы при сравнении вышеуказанных показателей после лечения между больными контрольной и I подгруппы с эутиреозом не обнаружено (p>0,05 для всех значений).

Биохимический анализ позволил установить наличие внутрипеченочного холестаза у большинства больных исследуемой группы с тиреотоксической дисфункцией – 10 (83,3%) больных АМИГ и 8 (75,0%) - АМИТ (p>0,05), что сопровождалось повышением активности щелочной фосфатазы (p<0,05) и ГГТП (p<0,05), более выраженным при гипотиреозе, что обусловлено значимой ролью гормонов ЩЖ в регуляции основного обмена. Понижение их уровня резко снижает напряженность метаболизма, следствием чего является увеличение количества жировых отложений [6], что, в свою очередь, может стать причиной развития неалкогольной жировой болезни печени на фоне применения амиодарона [6,10].

В последнее время в иностранной литературе [1] появляются сообщения о том, что повышение уровня ТГГ, обна-

Таблица. Динамика показателей функционального состояния печени у больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от функционального состояния щитовидной железы (M±m)

Показатель	Срок наблюдения	Контрольная группа - Эутиреоз (n=20)	I группа (n=60)		
			Эутиреоз (n=40)	АМИГ (n=12)	АМИТ (n=8)
Общий билирубин, мкмоль/л	до лечения	15,8±1,14	15,7±1,05	16,0±1,17	15,8±1,18
	после	12,3±1,13*	11,8±1,01*	21,1±1,15 *, †, #	19,4±1,16 *, †, #
АлАТ, ммоль/час*л	до лечения	0,78±0,06	0,75±0,05	0,79±0,05	0,74±0,06
	после	0,58±0,05*	0,58±0,06*	0,95±0,05 *, †, #	1,09±0,04 *, †, #, ^
АсАТ, ммоль/час*л	до лечения	0,56±0,05	0,54±0,04	0,58±0,03	0,56±0,04
	после	0,44±0,04	0,42±0,05	0,69±0,04 *, †, #	0,89±0,05 *, †, #, ^
Щелочная фосфатаза, нмоль/с*л	до лечения	1860±87,2	1844±80,8	1920±93,5	1840±96,8
	после	1629±69,1*	1620±79,2	2583±89,2 *, †, #	2054±92,5 *, †, #
Гамаглутамил- транспептидаза, ммольчас*л	до лечения	3,28± 0,13	3,41± 0,10	3,37± 0,12	3,40± 0,16
	после	3,11± 0,10	3,28± 0,14	3,98± 0,14 *, †, #	4,05± 0,11 *, †, #
Аргиназа, мкмоль/0,1 мл	до лечения	0,193±0,02	0,191±0,01	0,189±0,03	0,186±0,03
	после	0,134±0,02*	0,161±0,01*	0,264±0,02 *, †, #	0,286±0,02 *, †, #
Тимоловая проба, од.	до лечения	3,1±0,20	3,2±0,15	3,2±0,26	3,2±0,24
	после	2,7±0,19*	2,8± 0,11*	3,6± 0,22 †, #	3,7± 0,20 †, #

примечание: * - разница показателей достоверна в сравнении с таковыми до лечения (p<0,05),
† - разница показателей достоверна в сравнении с таковыми в I подгруппе (эутиреоз) (p<0,05),
- разница показателей достоверна в сравнении с таковыми у контрольной группы (p<0,05),
^ - разница показателей достоверна между показателями подгрупп АМИГ и АМИТ (p<0,05)

ружено на этом этапе клинически, является статистически значимым предиктором стеатоза печени и нарушений липидного и углеводного обмена.

Цитолитический синдром обнаружен у большей половины больных АМИГ (62,5%), получавших амиодарон в течение года по возрастанию общего билирубина ($p<0,05$), активности АлАТ ($p<0,05$) и АсАТ ($p<0,05$) в сравнении с пациентами с АМИГ (16,7%), что может быть связано с совместным прямым токсическим действием избытка гормонов ЩЖ и амиодарона на печень [5]. Подобные результаты описаны в литературе [1]. Пасечко Н.В. и соавт. [12] установили, что экспериментальный тиреотоксикоз вызывает значительное повреждение мембран и внутриклеточных структурных компонентов гепатоцитов, что отрицательно влияет на функциональность органа. По данным других авторов [1,5], при гистологическом исследовании обнаруживают диффузный перисинусоидальный и периваскулярный отек, атрофию и истончение балок, диффузную гидропическую дистрофию гепатоцитов, многочисленные очаги цитолиза с образованием полостей, очаговую и диффузную лимфоцититарную инфильтрацию стромы печени, усиление репаративных процессов, пролиферацию фибробластов, усиление фибриллогенеза с развитием фиброза. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено повышение пролиферативной активности гепатоцитов (экспрессия протеина Ki-67), а также повышение экспрессии маркера апоптоза P-53 [5].

Свидетельство повышения активности аргиназы у 41,7% больных АМИГ и у 50,0% больных АМИТ в сравнении со значениями до лечения ($p<0,05$), по всей вероятности, указывает на энергетическое напряжение гепатоцитов. Установлена также тенденция к росту маркера мезенхимально-воспалительного синдрома ТП у больных с АМИГ и АМИТ ($p>0,05$).

При оценке взаимосвязей установлена прямая значимая корреляционная связь у пациентов с АМИГ между уровнями ТТГ и активностью ГГТП ($r_{xy}=0,66\pm,13$, $p<0,05$), ЩФ ($r_{xy}=0,50\pm,10$, $p<0,05$). У больных с АМИТ обнаружена обратная умеренная корреляционная связь между уровнями ТТГ и активностью АсАТ ($r_{xy}=-0,42\pm,14$, $p<0,05$), АлАТ ($r_{xy}=-0,39\pm,11$, $p<0,05$), что свидетельствует о наличии взаимосвязи между тиреоидной дисфункцией и развитием гепатоцеллюлярной токсичности амиодарона.

Вывод. Амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы характеризуется развитием лекарственной гепатоцеллюлярной токсичности, которая в основном проявляется холестатичным синдромом с увеличением активности щелочной фосфатазы и гамаглутамилтранспептидазы, реже – цитолитическим синдромом с увеличением уровня общего билирубина и активности трансаминаз, что сопровождается энергетическим напряжением гепатоцитов с увеличением активности аргиназы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Вплив тиреоїдної дисфункції на перебіг артеріальної гіпертензії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.Я. Бабак, С.М. Тельнова // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 2 (82). – С.97 – 102.
2. Данилюк О.І. Застосування L-аргініну з метою профілактики гепатоцелюлярної токсичності амiodарону у хворих з фібриляцією передсердь / О.І. Данилюк //

Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – том 8, №4. – С.134 –138.

3. Вірстюк Н.Г. Зміни функціонального стану печінки при застосуванні у хворих з фібриляцією передсердь / Н.Г. Вірстюк, О.Р. Лучко, Л.В. Лосюк, О.Я. Кобринська, Н.М. Циган // Art of medicine. – 2017. – №4(4). – С 13 – 18.
4. Колесник М. Нарушение ритма сердца: наиболее актуальные вопросы клинической практики / М. Колесник // Укр. мед. часоп. – 2018. – №4. – С.16-20.
5. Паньків В.І. Корекція функціонального стану печінки в пацієнтів з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози/ В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2018. – Vol. 14, №5. – С.499 – 502. DOI: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142687.
6. Рябуха О.І. Деякі аспекти впливу щитоподібної залози на стан організму в умовах норми та патології / О.І. Рябуха // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, вип. № 3(63). – С. 324 – 330.
7. Фейса С.В. Патологія щитоподібної залози та неалкогольна жирова хвороба печінки / С.В. Фейса // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – №1 – 2. – С. 37– 38.
8. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., Hubalewska-Dydejczyk A., Links T.P. et al. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction 2018 // Eur Thyroid J. – 2018. –7. – P.55-66. DOI: 10.1159/000486957.
9. Benjamens S., Dullaart RPF., Sluiter WJ, Rienstra M, van Gelder IC. et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment // Eur J Endocrinol. – 2017. – 177 (1). – P. 9-14. Doi: 10.1530/EJE-17-0018.
10. Dan G-A. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: Imminent impulses are emerging / G-A Dan, D. Dobrev// Int J Cardiol Heart Vasc. – 2018. – 21. – P.11–15. Doi: 10.1016/j.ijcha.2018.08.005
11. Kocak M., Ilhan N., Ozsari S., Fidan K. Oral Amiodarone-induced Liver Injury with Gamma GlutamylTransferase Elevation: A Case Report //EJMO. – 2018. – 2(2). – P.117 – 119.
12. Pasyechko NV, Kuleshko II, Kulchinska VM, Naumova LV, Smachylo IV et al. Ultrastructural liver changes in the experimental thyrotoxicosis // Pol J Pathol. – 2017. – 68(2). – P.144-147. Doi: 10.5114/pjp.2017.69690.

SUMMARY

HEPATOCELLULAR TOXICITY IN THE BACKGROUND OF AMIODARON-INDUCED THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Kupnovytska I., Virstiuk N., Danyliuk O., Luchko O., Kocherzhat O.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The purpose of the work was to establish the frequency and conditions in which structural and functional changes of the liver might occur in case of long-term amiodarone use, depending on thyroid dysfunction.

The study included 80 patients with cardioclerosis with atrial fibrillation (AF). The patients were assigned to: group I (n=60) – received amiodarone at a maintenance dose for one year (on background of basic therapy); control group (CG) – patients (n=20) who received on the background of basic therapy digoxin

and bisoprolol. Biochemical tests were conducted: fT3, thyroid-stimulating hormone (TSH), fT4, anti-TPO Ab, transaminases (ALT, AST), alkaline phosphatase (AF), total bilirubin, thymol test (TT), arginase, gamma glutamil transpeptidase (GGT). Thyroid dysfunction during administration of amiodarone was detected in 20 (33.3%) patients of group I – amiodarone-induced hypothyroidism (AmIH) in 12 (20.0%) patients, amiodarone-induced thyrotoxicosis (AmIT) in 8 (13.3%) patients. Cholestasis was detected in 83,3% of patients with AmIH and 75,0% with AmIT, which was accompanied by an increase of the AF activity and GGT, which were more pronounced in case of AmIH. More than half of patients with AmIT presented with increased total bilirubin, ALT and AST activity opposed to sixth of AmIG patients. Increased arginase activity, tendency to increase of TT was determined in almost half of patients with AmIG and AmIT. Amiodarone-induced thyroid dysfunction is characterized by the development of drug-induced hepatocellular toxicity, which is manifested by a cholestatic, cytolytic syndrome and accompanied by an energetic changes in hepatocytes.

Keywords: atrial fibrillation, amiodarone, liver function, amiodarone-induced thyroid dysfunction.

РЕЗЮМЕ

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НА ФОНЕ АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Купновицкая И.Г., Вирстюк Н.Г., Данилюк О.И.,
Лучко О.Р., Кочержат О.И.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования - определить частоту и условия возникновения структурно-функциональных изменений печени на фоне длительного применения амиодарона в зависимости от тиреоидной дисфункции.

В исследование включено 80 больных кардиосклерозом с фибрилляцией предсердий (ФП). Больных распределили следующим образом: исследуемая группа (n=60) – больные, которые получали амиодарон в поддерживающей дозе в течение года (на фоне базовой терапии) контрольная группа (n=20) – больные, которые получали на фоне базовой терапии дигоксин и бисопролол. В сыворотке крови исследовали содержание свободного трийодтиронина, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антитела к тиреопероксидазе, определяли активность трансаминаз (АлАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общий билирубин, тимоловую пробу (ТП), гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП). Дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) на фоне приема амиодарона выявлена у 20 (33,3%) больных исследуемой группы: амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АМИГ) у 12 (20,0%) больных, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ) - у 8 (13,3%) пациентов. Признаки холестаза обнаружены у 83,3% больных с АМИГ и 75,0% с АМИТ, что сопровождалось повышением активности ЩФ и ГГТП, более выраженным при гипотиреозе. У большей половины больных с АМИТ выявлено повышение уровня общего билирубина, активности АлАТ и АсАТ в сравнении с пациентами с АМИГ. Рост активности аргиназы, тенденция к росту ТП определены практически у половины больных с АМИГ и

АМИТ. Таким образом, на основании проведенных исследований следует заключить, что амиодарон-индуцированная дисфункция ЩЖ характеризуется развитием лекарственной гепатоцеллюлярной токсичности, которая проявляется холестатическим, цитолитическим синдромами, сопровождается энергетическим напряжением гепатоцитов.

რეზიუმე

ჰეპატოცელულური ტოქსიკურობა ამიოდარონ-ინდუცირებული თირეოიდული დისფუნქციის ფონზე პაციენტებში წინაგულების ფიბრილაციით

ი.კუპნოვიცკაია, ნ.ვირსტიუკი, ო.დანილიუკი, ო. ლუჩკო, ო.კოჩერჯატი

ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ღვიძლის სტრუქტურულ-ფუნქციური დარღვევების განვითარების სისშირისა და პირობების შეფასება ამიოდარონის ხანგრძლივი გამოყენების ფონზე თირეოიდული ფუნქციის გათვალისწინებით. კვლევაში ჩართული იყო 80 პაციენტი კარდიოსკლეროზით და წინაგულების ფიბრილაციით. პაციენტები განაწილდა შემდეგნაირად: საკვლევი ჯგუფი (n=60) – პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ ამიოდარონს შეძნარჩუნებელი დოზით ერთი წლის განმავლობაში (საბაზო თერაპიის ფონზე), საკონტროლო ჯგუფი (n=20) – პაციენტები, რომლებიც საბაზო თერაპიის ფონზე იღებდნენ დიგოქსინს და ბისოპროლოლს. სისხლის შრატში განისაზღვრებოდა თავისუფალი ტრიოთრონი, თირეოტროპული ჰორმონი, თავისუფალი თიროქსინი, ანტისხეულები თირეოპეროქსიდაზას მიმართ, განისაზღვრებოდა ტრანსამინაზების აქტივობა, ტუტე ფოსფატაზა, საერთო ბილირუბინი, თიმოლური სინჯი, გამაგლუტამილ-ტრანსპეპტიდაზა.

ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია ამიოდარონის მიღების ფონზე გამოუვლინდა საკვლევის ჯგუფის 20 (33,3%) პაციენტს: ამიოდარონ-ინდუცირებული ჰიპოთირეოზი - 12-ს (20%), ამიოდარონ-ინდუცირებული თირეოტოქსიკოზი - 8-ს (13,3%). შესაბამის პაციენტებში ქოლესტაზის ნიშნები აღინიშნა შემთხვევათა 83,3%-და 75,0%-ში, რასაც თან ახლდა ფარისებრი ჯირკვლის და გამაგლუტამილტრანსპეპტიდაზას აქტივობის ზრდა, უფრო გამოხატული ჰიპოთირეოზის დროს. ამიოდარონ-ინდუცირებული თირეოტოქსიკოზის მქონე პაციენტების ნახევარზე მეტს გამოუვლინდა საერთო ბილირუბინის დონის და ტრანსამინაზების აქტივობის ზრდა, ამიოდარონ-ინდუცირებული ჰიპოთირეოზით პაციენტებთან შედარებით. არგინაზას აქტივობის მატების ტენდენცია განესაზღვრა ამიოდარონ-ინდუცირებული თირეოტოქსიკოზის და ამიოდარონ-ინდუცირებული ჰიპოთირეოზის მქონე პაციენტების თითქმის ნახევარს. ამრიგად, წარმოდგენილი კვლევის შედეგების მიხედვით, ავტორები დაასკვნან, რომ ფარისებრი ჯირკვლის ამიოდარონ-ინდუცირებული დისფუნქცია ხასიათდება წამლისმიერი ჰეპატოცელულური ტოქსიკურობის განვითარებით, რაც ვლინდება ქოლესტაზური და ციტოლიზური სინდრომებით, ჰეპატოციტების ენერგეტიკული დაძაბვის თანხლებით.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ВОПРОСАХ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ И РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР)

Якименко Е.А., Закатова Л.В., Тбилели В.В., Антипова Н.Н., Коломиец С.Н., Тихончук Н.С., Бондар В.Н., Ключко В.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Ревматизмом страдают лица молодого трудоспособного возраста, у которых хроническая ревматическая болезнь сердца (РБС) часто приводит к ранней инвалидизации и преждевременной смерти [2].

Целью исследования явились анализ и синтез ретроспективной и текущей научной литературы по эволюции заболеваемости и распространённости, клинического течения, диагностики, лечения и профилактики основных форм ревматизма – острой ревматической лихорадки ревматической болезни сердца, а также обоснование целесообразности антибиотикотерапии стрептококковой инфекции в современных условиях.

РБС, по определению ВОЗ, представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД) и в маргинализованных сообществах стран с высоким уровнем дохода (СВД), включая коренное население [7,8]. РБС страдают 33,4 миллиона населения во всем мире и ежегодно отмечается 347 000 смертей [45]; 80% случаев острой ревматической лихорадки (ОРЛ) имеет место в СНСД [15]. «За последние десятилетия произошла значительная метаморфоза заболевания и выросло не одно поколение врачей, которые не видели больных с истинной ОРЛ» [4]. ОРЛ – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (β-ГСА), в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, в основном, молодого возраста (7-15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка [6].

После первого эпизода ОРЛ у 60-65% больных с высокой вероятностью в течение первых 3 лет развиваются пороки сердца [38,41]. Повторные атаки ОРЛ способствуют РБС, которая нередко приводит к появлению сердечной недостаточности (СН) с последующей необходимостью хирургического вмешательства. СН может осложняться фибрилляцией предсердий, инсультом, инфекционным эндокардитом, ухудшать течение беременности, что способно привести к неблагоприятному исходу болезни, особенно у пациентов в развивающихся странах [35]. РБС – заболевание, характеризующееся поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшихся после перенесенной ОРЛ [6]. Однако у 30-50 % больных РБС в анамнезе сведений о перенесенной ОРЛ не выявляется.

Совершенствование диагностики и программы профилактики ОРЛ способствовало значительному снижению показателей распространенности и первичной заболеваемости ОРЛ в разных странах [4]. За последнее десятилетие заболеваемость РБС уменьшилась на 60% [2]. Однако, происходит мутация этиологического фактора – β-ГСА, формируется устойчивость к наиболее часто используемым анти-

биотикам, усиление миграционных потоков, туристической активности в странах с высокой заболеваемостью, обусловленной β-ГСА, что может приводить к новым вспышкам этой инфекции. Показатели заболеваемости ОРЛ особенно высокие среди аборигенов Австралии, в слаборазвитых странах, а также в Африке [12,37]. Некоторые авторы [12] указывают, что первые эпизоды ОРЛ наиболее часто проявляются у детей 5-14 лет, редко у детей до 2 лет и у взрослых после 35 лет [25]. Считается, что в СВД ОРЛ практически не встречается, однако и здесь имеют место спорадические вспышки ОРЛ. Ежегодно среди детей 5-14 лет насчитывается 336 тыс. новых случаев ОРЛ по всему миру, заболеваемость ОРЛ составляет от <0,5 на 100 000 в СВД до >100 на 100 000 в СНСД. Количество ежегодно выявляемых больных РБС во всем мире в значительной степени опережает число новых случаев ОРЛ и колеблется в пределах от 15,6 до 19,6 млн. Общемировая ежегодная летальность от РБС составляет 1,5%, достигая максимума в странах Азиатского региона – 3,3% [3]. На протяжении многих лет сохраняются значимое различие между первичной заболеваемостью ОРЛ и распространенностью РБС. Если в 2001-2007 гг. это соотношение в детском возрасте составляло 1:3, то уже в 2013 г. – 1:6. Следовательно, ОРЛ значительно реже диагностируется, чем выявляются ее последствия [3].

Согласно данным Центра статистики МЗ Украины, в 2015 г. распространенность РБС среди взрослого населения Украины (18 лет и старше) составила 397,6 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 6,4 на 100 тыс. взрослого населения [2, 9]. В 2017 г. в Украине удельный вес РБС как причины первичной инвалидности среди всего населения и трудоспособного населения составил 0,4%, без тенденции к снижению [2]. Заболеваемость ОРЛ и РБС в Украине (на 100 тыс. населения) за последние годы уменьшилась и в 2014 г. составила 1,1 случая и 6,3 соответственно, а в 2017 г. – 0,6 и 5,0, соответственно. Показатели смертности от РБС в Украине (на 100 тыс. населения) также имеют четкую тенденцию к снижению: в 2014 г. – 2,0, в 2016 г. – 1,7, в 2017 г. – 1,4.

По данным собственных исследований – анализа статистических данных ревматологического отделения ММЦ ОНМедУ – число больных РБС за последние 7 лет уменьшилось: в 2018 г. 56 (6,5%) пациентов против 106 (11,8%) в 2011 г., в то время как в 1983 г. больные РБС составляли 53% от общего числа пациентов ревматологического отделения. Случаи же ОРЛ стали крайне редкими: в 2012 г. – 2 случая, в 2014 г. – 1 случай, после 2014 г. – вовсе не фиксировались в отделении [9].

Эпидемиологическая ситуация с ОРЛ в разных странах, клинический полиморфизм заболевания, повсеместное внедрение эхокардиографии (ЭхоКГ) в широкую клиническую практику побудили экспертов Американской кардиологической ассоциации к очередному пересмотру критериев ОРЛ, итоги которого были опубликованы в мае 2015 г. [19]. Положительные аспекты пересмотра состоят в указании на необходимость определения риска развития ОРЛ у каждого пациента, с обязательным учетом эпидемиологической ситуации в регионе его проживания. Доказанность связи осо-

бенностей клинической картины заболевания с перенесенной инфекцией глотки, вызванной β-ГСА, подтвержденной микробиологическими и/или иммунологическими методами. Необходимость верификации вальвулита как проявления клапанного поражения с помощью доплеровской ЭхоКГ, выделение категории субклинического кардита.

Субклинический кардит может быть диагностирован в тех случаях, когда классическая аускультативная симптоматика отсутствует или не распознается врачом, а симптомы клапанного поражения выявляются только при проведении доплеровской ЭхоКГ [19].

Степень тяжести клинических проявлений и особенности течения ОРЛ зависят как от генетических характеристик организма больного и вирулентности стрептококка, так и от особенностей окружения, условий жизни и этнической принадлежности пациента [16, 20, 33]. Повторная ОРЛ не является рецидивом первой атаки, а согласно современным представлениям, является повторным заболеванием, которое возникает после перенесенной активной β-ГСА-инфекции горла. На сегодняшний день ревматизм уже не рассматривается как первично-хроническое заболевание и после перенесенной ОРЛ возможно полное выздоровление, даже при наличии острого кардита [39,41-43]. В современных рекомендациях ВОЗ по диагностике и лечению ревматической лихорадки (РЛ) применяют также термин «возможная ОРЛ (РЛ)»: к этому диагнозу рекомендуется прибегать, с случаями, когда больной не отвечает полностью диагностическим критериям, однако, по мнению врача, РЛ является наиболее вероятным диагнозом. Такие пациенты должны получать всю необходимую лечебно-диагностическую помощь как при диагнозе РЛ, но с одновременным применением всех необходимых действий (частые осмотры врача общей практики/узких специалистов, инструментальные и лабораторные исследования) для скорейшего подтверждения диагноза РЛ или установления альтернативного диагноза [39,41,42].

Кардит – единственный и наиболее значимый прогностический фактор ОРЛ, приводящий к развитию необратимых органических поражений, и его наличие определяет всю дальнейшую тактику ведения больного и режим назначения профилактики [5,19]. Доказательства предшествующей стрептококковой инфекции (в течение предыдущих 45 дней): удлинение интервала P-R на ЭКГ; подъем или рост титра антистрептококковых антител (антистрептолизин О - АСЛ-О, антиДНКазы В), выделение стрептококка группы А с посева горла либо положительный результат быстрого теста на антигены стрептококка группы А, недавно перенесенная скарлатина. В случаях, когда сердце поражено при первой же атаке ОРЛ, при повторных атаках кардит развивается практически всегда [5]. Диагноз рецидивирующего кардита требует подтверждения повреждения клапанов при наличии перикардита/миокардита или без него. Клинические симптомы при этом включают: изменения в предыдущей аускультативной картине, появление новых шумов или шума трения перикарда, рентгенологические доказательства увеличения сердца.

В Украине с 2006 г. эхокардиографические признаки митральной и/или аортальной регургитации отнесены к малым диагностическим критериям. Согласно рекомендациям ВОЗ, достаточными техническими параметрами для диагностики поражения клапанов сердца обладают методы 2D-цветного доплеровского ЭхоКГ в М-режиме. Острый ревматический кардит характеризуется растяжением фиброзного кольца сердечного клапана и хорд, приводит к

пролапсу передней (чаще) или задней створки митрального клапана; иногда развивается разрыв хорды. Острый процесс часто сопровождается образованием узелков и «лохматостью» краев клапана; в хронической фазе происходит утолщение хорд и клапана, фиброз, склероз и обызвествление. Субклинический кардит устанавливается на основе ЭхоКГ выявления минимальных необходимых признаков вальвулита, предложенных Всемирной федерацией кардиологов [39, 41].

Шум трения перикарда может маскировать аускультативную картину поражения клапанов. Поэтому необходимо одновременное подтверждение поражения клапанов сердца методом ЭхоКГ. Наличие перикардита является диагностическим критерием кардита как при первой, так и при повторных атаках ОРЛ [41,42]. Миокардит без признаков поражения клапанов в большинстве случаев не является проявлением ревматизма и не рассматривается как признак для диагностики ревмокардита. Для подтверждения ревматического характера миокардита необходимо одновременное выявление поражения клапанов сердца, при исключении инфекционного эндокардита [39,41]. Результаты современных инвазивных (биопсия) и неинвазивных (радионуклидная диагностика, лабораторное определение маркеров повреждения миокарда) методов исследования, патогистологических исследований свидетельствуют об отсутствии классического миокардита (по критериям Далласа) у больных острым ревмокардитом; отсутствуют в сыворотке крови также и маркеры миокардиального повреждения (тропонины) [43]. При обнаружении удлиненного интервала P-R необходимо повторить ЭКГ через 1-2 месяца, в случае его нормализации – наиболее вероятно, что пациент перенес ОРЛ [5].

Артрит является одним из наиболее частых проявлений ревматизма (входит в большие диагностические критерии, обнаруживается у ≈75% пациентов), проявляется от артралгии до тяжелого артрита; в старших возрастных группах (юношеский и взрослый возраст), среди которых развитие кардита и хореи случается реже, артрит проявляется чаще.. У части больных имеется нетипичное течение – с постепенным последовательным поражением суставов или в виде моноартрита при раннем назначении противовоспалительной терапии, когда еще не развернулась полная клиническая картина РЛ. При оценке пациента с подозрением на РЛ следует помнить, что перенесенная стрептококковая инфекция у части больных (≈30%) может проявляться развитием постстрептококкового полиартрита, который, согласно современным представлениям, относится к реактивному артриту, а по клиническому течению напоминает артрит/артралгию, присущую РЛ, и может сочетаться с другими симптомами, которые являются малыми критериями РЛ. Постстрептококковый реактивный артрит обычно начинается спустя 10 дней после инфекции, поражает большие и малые суставы и позвоночник, не имеет летучего меняющегося характера и не отвечает на применение ацетилсалициловой кислоты. Со временем у некоторых из этих пациентов диагностируют клапанное поражение сердца – в таком случае ретроспективно устанавливают диагноз РЛ, поэтому ВОЗ рекомендует относить пациентов с реактивным артритом к диагнозу «возможная РЛ» (при исключении всех других заболеваний) и назначать им вторичную профилактику, постоянный врачебный контроль с регулярной оценкой состояния сердца, особенно больным типичного для ОРЛ возраста в сообществах с высокой частотой РЛ и РБС [20,33,39,41].

Ревматическая хорея чаще встречается у детей, особен-

но у девочек, практически не бывает в возрасте старше 20 лет; развивается обычно в поздние сроки после перенесенной β-ГСА-инфекции горла (несколько месяцев). Частота развития хорей при ОРЛ составляет от 5-36%, при этом в 25-75% хорей сочетается с кардитом, поэтому совершенно необходимо проведение ЭхоКГ обследования всем пациентам с симптомами хорей. Длительность симптомов хорей составляет, в среднем, 1-2 месяца, они имеют тенденцию к рецидивам при повторных атаках РЛ, требуют проведения дифференциальной диагностики с другими поражениями нервной системы (токсическими, метаболическими, инфекционными, при системных аутоиммунных заболеваниях, онкопатологии) [10,11,26,27,33,36].

Подкожные (ревматические) узелки – редкое клиническое проявление ОРЛ на современном этапе, выявляются у 2% больных, часто сочетаются с кардитом, исчезают за 1-2 недели [5]. Кольцевидная эритема – специфическая для ОРЛ, встречается редко (у ≈2% больных ОРЛ), не реагирует на применение противовоспалительных препаратов [5].

Доказательства перенесенной стрептококковой инфекции. На момент развития ОРЛ только 10-11% больных имеют положительный результат посева из горла на β-ГСА, поэтому основным методом подтверждения стрептококковой инфекции является определение антистрептококковых антител (АСЛ-О, антиДНКазы В); АСЛ-О остается повышенным в течение 4-6 недель, антиДНКазы В – 6-8 недель после перенесенной инфекции. Повышенный титр хотя бы одного вида антистрептококковых антител является диагностическим критерием ОРЛ. При нормальном значении первого анализа необходимо повторить исследование через 2 недели [5]. При установлении диагноза «возможная ОРЛ» больному назначают вторичную антибиотикопрофилактику β-ГСА (от 12 месяцев до 10 лет, в зависимости от результатов дальнейшего наблюдения больного), при появлении симптомов или ежегодно – осмотр врачом общей практики, ЭхоКГ, ЭКГ, осмотр узкого специалиста [41,42].

Профилактика ОРЛ многоступенчатая, на сегодняшний день обсуждаются новые подходы, совершенствуются меры профилактики ОРЛ и РБС [7,8,25,37]. Популяционная профилактика: широкий спектр социальных и экономических мер, улучшение среды для предотвращения или уменьшения воздействия β-ГСА на популяционном уровне. Начальная профилактика РБС основана на снижении воздействия β-ГСА. Около 50 исследований в течение нескольких десятилетий показали связь между скоплением людей и возникновением β-ГСА-инфекций, ОРЛ или РБС, скученность в коллективе является риском развития ОРЛ [23,25]. ККрупномасштабная программа по улучшению доступа к лечению ангины в Новой Зеландии, Кубе, Коста Рике [28] предполагает, что ОРЛ/РБС заболеваемость может быть снижена за счет многостороннего подхода и экономически эффективной профилактики в группах риска [22,25,32].

Популяционная профилактика предусматривает улучшение условий проживания, подготовку квалифицированных медицинских специалистов и обеспечение необходимой доступной медицинской помощи для всех.

Первичная профилактика: уменьшение передачи, инфицирование, заболеваемости и носительства β-ГСА-инфекции для предотвращения развития ОРЛ у отдельного человека. Основным мероприятием первичной профилактики является диагностика и лечение β-ГСА-фарингита/тонзиллита. Первичная профилактика РБС включает антибиотикотерапию для инфекций β-ГСА, чтобы предотвратить

начальную атаку ОРЛ [46], где введение в течение 9 дней от начала фарингита может снизить частоту возникновения ОРЛ до 80% [40].

Доступ либо в лабораторные учреждения для выращивания культур бактерий либо тестов для экспресс-определения антигенов для подтверждения β-ГСА-фарингита остается сложной задачей во многих СНСД, что побуждает некоторых рекомендовать либо несовершенные правила клинического прогнозирования или, в качестве альтернативы, подход «лечить все» [24]. В СВД низкая заболеваемость ОРЛ, опасения по поводу чрезмерного использования антибиотиков соответственно сократили рутинное лечение антибиотиками фарингита.

Достижения в разработке вакцин β-ГСА включили вакцинацию в повестку дня в качестве будущей возможности первичной профилактики [18, 25].

Профилактика РБС и подходы к лечению были разработаны и внедрены в 1940-1960-х годах клиническими исследователями в США и Европе [25, 49], предоставляя шаблон для программ контроля за РБС и клинической помощи во всем мире, фундаментальных научных исследований [25]. В наши дни исследователи обращают внимание, что в СВД относительно пренебрегают РБС из-за более низкой заболеваемости РБС по сравнению с другими заболеваниями сердечнососудистой системы [25].

Эпидемиологический переход – комплексные изменения в модели заболеваемости в популяциях от преобладания инфекционных заболеваний к неинфекционным заболеваниям (НИЗ) [44] – оказал огромное влияние на расходы по поводу болезней и характер здравоохранения в СВД. В СНСД затраты на инфекционные заболевания и НИЗ совпадают, продолжая бороться с лечением болезней и медицинским обеспечением [17]. Во всем мире инфекционные заболевания и эпидемии НИЗ сходятся в плане заболеваемости, сложности, двойной причинности и спросе на услуги [25]. В СВД РБС сейчас редкость, хотя сохраняется в группах риска. Эпичесентр РБС сместился в СНСД, и достижения в области лечения, исследований и профилактики переехали в эти страны [14, 34]. Ожидается увеличение внимания к РБС во всем мире в результате рекомендации, сделанной Исполнительным советом ВОЗ в июне 2017 г. для определения приоритетности Стратегии профилактики и борьбы с ревматической лихорадкой и ревматической болезнью сердца, Всемирной ассамблеей здравоохранения [8, 9].

Традиционно, подходы профилактики были построены вокруг относительно узкой перспективы инфекционных заболеваний на основе стрептококковой инфекции в качестве основной причины ОРЛ. Однако в современных эндемических районах, улучшения в диагностике и лечении РБС требует перехода к более широкой модели ухода хронического заболевания. Таким образом, ОРЛ и РБС представляют собой классический пример того, как подходы к профилактике и лечению инфекционных заболеваний и подходы к НИЗ совпадают [25].

Judith M Katzenellenbogen, Anna P Ralph, Rosemary Wyber and Jonathan R Carapetis (2017) представили четырехуровневые модели оказания медицинской помощи пациентам для профилактики (от первичной до третичной профилактики) и лечения ОРЛ и РБС, разработанные для приоритетных неинфекционных заболеваний – ишемической болезни сердца (ИБС) и экономически высоко обременительного инфекционного заболевания – туберкулеза [11, 31]. Крупные успехи на всех уровнях профилактики привели к глобальному сни-

жению смертности от ИБС в последние 20-30 лет [30], особенно в СВД, А стратегии общественного здравоохранения для туберкулеза самые развитые из всех программ [48]. Туберкулез демонстрирует много важных параллелей с РБС, включая группы риска, отсутствие высокочувствительного или специфического диагностического теста и проблемы лечения. Повсеместное распространение ИБС означает, что это основной бизнес услуг первичной медицинской помощи по всему миру. Напротив, РБС и туберкулез, как правило, лечатся в специализированных вертикальных программах.

В середине 1990-х годов, Институт МакКолл Инноваций здравоохранения разработал модель Chronic Care Model (ССМ) как концептуальную модель для улучшения качества лечения хронических заболеваний. ССМ – это подход к управлению хронической болезнью, которая направлена на улучшение предоставления услуг путем создания «информированного, активированного пациента и подготовленной, упреждающей практической команды» [25]. Укрепление систем посредством интеграции/связей с другими хорошо работающими и обеспеченными ресурсами в сочетании с политикой по принятию основ ССМ для вторичной и третичной профилактики РБС в условиях ограниченных экономических ресурсов расширяют возможности для значительного снижения заболеваемости РБС во всем мире [25]. Единый глобальный подход к управлению хроническими заболеваниями становится своевременным, поскольку глобализация переносит болезни развитых стран на СНСД, а беженцы и мигранты с болезнями бедности перемещаются в развитые страны [29]. Инфекционное происхождение РБС помещает ее между инфекционными и неинфекционными заболеваниями, обеспечивая новый объектив для изучения [25].

Фарингит/тонзиллит. Частым возбудителем воспаления зева является вирусная инфекция (70-80% случаев). Бактериальным фарингитом/тонзиллитом, вызванным стрептококками группы А, болеют 20-30% детей школьного возраста и 5-20% взрослых. По определению ВОЗ, только пациенты с β-ГСА-инфекцией и повышенным титром антистрептококковых антител составляют группу риска по развитию ОРЛ/РБС и являются источником передачи инфекции ближайшему окружению, в то время как пациенты с β-ГСА без повышенных титров антител определяются как здоровые носители. Инфекция быстро передается (в основном воздушно-капельным путем, реже – через пищу или воду) среди членов семьи, других коллективов (школы, кружки, военные коллективы и др.), с пиком заболеваемости среди детей, подростков и взрослых молодого возраста (до 25 лет). Среди взрослого населения в группе риска – те, кто имеют детей или работают с детьми [8,9,13,33,39,41].

Несмотря на доказанную эффективность указанных антибактериальных препаратов в лечении инфекций, вызванных β-ГСА, по результатам анализа данных вспышки ОРЛ в США в конце 1980-х годов, известно, что среди лиц, заболевших ОРЛ, 47% прошли полный курс антибиотикотерапии по поводу β-ГСА фарингита / тонзиллита [43], поэтому идеальным средством первичной профилактики ОРЛ могла бы стать вакцина, однако высокая сменяемость стрептококков, значительное количество серотипов и непредсказуемость их циркуляции в различных популяциях создали значительные препятствия на пути создания вакцины. За последние 30 лет только две вакцины дошли до этапа III фазы клинических исследований, но в связи с большим количеством заболеваемости β-ГСА и ОРЛ при их применении, не получили одобрения [39,43].

Краеугольным камнем контроля за РБС на международном уровне является вторичная профилактика с долгосрочным управлением депо пенициллина или ежедневным оральным антибиотиком у лиц с аллергией на пенициллин. При отсутствии вакцины для β-ГСА вторичная профилактика должна быть наиболее рентабельной стратегией контроля РБС [24,25]. Вторичная профилактика продолжается с первого диагноза ОРЛ до окончания периода наибольшего клинического риска. Руководства Австралии [11], Новой Зеландии [21] и ВОЗ [47] рекомендуют профилактику как минимум на десять лет после последнего эпизода ОРЛ или до 21 года. Пациентам с тяжелой РБС может потребоваться пожизненная профилактика, что подразумевает бремя инвалидности и лечение. Задача вторичной профилактической терапии побудила разработать регистры РБС [25].

Польза от вторичной профилактики при прогрессирующей клапанной РБС меньше, чем у бессимптомных случаев, когда вмешательства переходят от вторичной профилактики к лечению сердечной недостаточности и хирургическим методам [25]. Вторичная профилактика представляет собой длительное применение антибактериальной терапии у пациентов, перенесших ОРЛ или имеющих РБС, для предотвращения колонизации верхних дыхательных путей β-ГСА и повторных ревматических атак. План вторичной профилактики должен также включать: обучение пациентов и членов семьи; поддержку приверженности к лечению; координацию различных видов помощи, локальных, региональных, национальных программ; обеспечение контроля, наблюдения и регулярного оценивания пациента; скрининг недиагностированной РБС; профилактику инфекционного эндокардита [1,5,6,25]. Продолжительность антибиотикопрофилактики (согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, 2011): больным после перенесенной ОРЛ с кардитом с РБС – 10 лет или до достижения 40 лет; больным после перенесенной ОРЛ с кардитом без РБС – 10 лет или до достижения возраста 21 лет; больным после перенесенной ОРЛ без кардита – 5 лет или до достижения возраста 21 лет [5,25].

Третичные вмешательства при РБС включают медицинское лечение сердечной недостаточности, оперативное лечение поражений клапанов и лечение последствий РБС, в том числе инсульт, инфекционный эндокардит и аритмию [25]. Согласно рекомендациям ВОЗ, продолжительность антибиотикотерапии после хирургического вмешательства на клапанах, при тяжелой РБС должно быть пожизненной; необходимо оценивать все возможные дополнительные факторы, в том числе социальные и экономические при определении продолжительности вторичной профилактики как на национальном, так и на региональном и индивидуальном уровне. При развитии острой стрептококковой инфекции на фоне вторичной профилактики дополнительно назначают бета-лактамы антибиотики (рекомендуется клиндамицин) [1,5-7].

Выводы. Ревматические пороки сердца в конце XX в. отличались более медленным, по сравнению с предыдущими десятилетиями, темпом их формирования, нерезкой степенью выраженности и стойкой компенсацией на протяжении ряда лет. Наблюдается положительная эволюция ОРЛ со стороны клинического симптомокомплекса, из критериев ОРЛ отдельные симптомы и признаки исчезли почти полностью и редко встречаются последние 15-20 лет –ревмати-

ческие узелки; кольцевидная эритема. Ярко выраженный кардит в последние 10-15 лет встречается крайне редко. Совершенствование возможностей ЭхоКГ позволило расширить диапазон распознавания ревматического поражения сердца, что способно улучшить прогноз заболевания путем раннего лечения и профилактического воздействия на болезнь. Хорея в последние годы она чаще всего поражала детей, перенесших перинатальную энцефалопатию и нередко имеющих функциональные тики. Это позволило говорить о сочетании или коморбидности указанных состояний. Мутация этиологического фактора ревматизма, формирование устойчивости к антибиотикам, усиление миграции, туристической активности в странах с высокой заболеваемостью, обусловленной β -ГСА может приводить к новым вспышкам этой инфекции. Уровень ОРЛ / РБС заболеваемости коррелирует с уровнем экономического развития страны. Проблема ревматических пороков сердца – проблема кардиохирургическая (есть клапанный порок – необходима операция). Пациенты с ревматическими пороками сердца и протезами клапанов относятся к группе высокого риска развития инфекционного эндокардита и при всех манипуляциях, сопряженных с высоким риском бактериемии, им проводится антибиотикопрофилактика. Профилактика ОРЛ / РБС многоступенчатая. Глобальный подход, использование опыта и стратегии здравоохранения разных стран, поиск новых профилактических методов являются перспективными для предотвращения ОРЛ и РБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волосовець О.П. Гостра ревматична лихоманка як проблема сучасної дитячої ревматології // Здоров'я ребенка. – 2010. – № 3 (24). – С.3-11.
2. Коваленко В. М. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні: посібник / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К. : ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска», 2018. – 215 с.
3. Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г., Белов Б.С. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55(2) – С.125-137.
4. Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г., Мовсисян Г.Р. и др. Острая ревматическая лихорадка у детей: 50-летний опыт наблюдения (от прошлого к будущему) // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С 9-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1400>.
5. Лисенко Г.І., Хіміон Л.В. Сучасні проблеми питання гострої ревматичної лихоманки // Український ревматологічний журнал. – № 4 (54). – 2013. – С. 4-12.
6. Національний підручник з ревматології / За ред. В. М. Коваленко, Н. М. Шуба.– К.: Моріон, 2013.– 671 с.
7. Ревматическая болезнь сердца. Доклад секретариата исполнительного комитета ВОЗ от 01 мая 2017 г. EB 141/4 // http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB141/B141_4-ru.pdf
8. Ревматическая лихорадка и ревматическая болезнь сердца. Доклад генерального директора ВОЗ от 12 апреля 2018 г. А 71/25 // <https://apps.who.int/iris/handle/10665/276483?show=full>
9. Якименко Е.А., Закатова Л.В., Тбилели В.В., Антипова Н.Н., Добровольская И.А. Особенности течения ревматической болезни сердца // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2015. – № 6. – С. 1-4.
10. Armstrong, C. AHA guidelines on prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis. *American Family Physician* 2010; 81(3): 346-359.
11. Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd ed.). (2012). Retrieved from https://www.rhdaustralia.org.au/sites/default/files/resources/quick_reference_guides_0.pdf
12. Breda, L., Marzetti, V., Gaspari, S., Del Torto, M., Chiarelli, F., & Altobelli, E. Population-Based Study of Incidence and Clinical Characteristics of Rheumatic Fever in Abruzzo, Central Italy, 2000-2009. *The Journal Of Pediatrics* 2012; 160(5): 832-836. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.009
13. Cann, M., Sive, A., Norton, R., McBride, W., & Ketheesan, N. Clinical presentation of rheumatic fever in an endemic area. *Archives of Disease in Childhood* 2010; 95(6): 455-457. doi: 10.1136/adc.2008.157107
14. Carapetis, J., McDonald, M., & Wilson, N. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005; 366(9480): 155-168. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66874-2
15. Carapetis, J., Steer, A., Mulholland, E., & Weber, M. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases* 2005; 5(11): 685-694. doi: 10.1016/s1473-3099(05)70267-x
16. Engel, M., Stander, R., Vogel, J., Adeyemo, A., & Mayosi, B. Genetic Susceptibility to Acute Rheumatic Fever: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twin Studies. *Plos ONE* 2011; 6(9): e25326. doi: 10.1371/journal.pone.0025326
17. Ferrari, R. Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing* 2015; 24(4): 230-235. doi: 10.1179/2047480615z.00000329
18. Gerber, M., Baltimore, R., Eaton, C., Gewitz, M., Rowley, A., Shulman, S., et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation* 2009; 119(11): 1541-1551. doi:10.1161/circulationaha.109.191959
19. Gewitz, M., Baltimore, R., Tani, L., Sable, C., Shulman, S., Carapetis, J., et al. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography. *Circulation* 2015; 131(20): 1806-1818. doi: 10.1161/cir.0000000000000205
20. Gray, L., D'Antoine, H., Tong, S., McKinnon, M., Bessarab, D., Brown, N., et al. Genome-Wide Analysis of Genetic Risk Factors for Rheumatic Heart Disease in Aboriginal Australians Provides Support for Pathogenic Molecular Mimicry. *The Journal Of Infectious Diseases* 2017; 216(11): 1460-1470. doi: 10.1093/infdis/jix497
21. Heart Foundation. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Guidelines. Retrieved from <https://www.heartfoundation.org.nz/resources/acute-rheumatic-fever-and-rheumatic-heart-disease-guideline> 2014.
22. Interim Evaluation of the Sore Throat Management Component of the New Zealand Rheumatic Fever Prevention Programme. Quantitative Findings: Summary Report Retrieved from <https://www.health.govt.nz/publication/interim-evaluation-sore-throat-management-component-new-zealand-rheumatic-fever-prevention-programme> 2015.
23. Jaine, R., Baker, M., & Venugopal, K. Acute Rheumatic Fever Associated With Household Crowding in a Developed Country. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2011; 30(4): 315-319. doi: 10.1097/inf.0b013e3181fbd85b
24. Karthikeyan, G., & Mayosi, B. Is Primary Prevention of Rheumatic Fever the Missing Link in the Control of Rheumatic Heart Disease in Africa? *Circulation* 2009; 120(8): 709-713. doi: 10.1161/circulationaha.108.836510

25. Katzenellenbogen, J., Ralph, A., Wyber, R., & Carapetis, J. Rheumatic heart disease: infectious disease origin, chronic care approach. *BMC Health Services Research* 2017; 17(1). doi: 10.1186/s12913-017-2747-5
26. Krishna, R. & Tandon, R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian Journal of Medical Research* 2013; 137(4): 643-658. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724245/>
27. Leckman, J., King, R., Gilbert, D., Coffey, B., Singer, H., Dure IV, L., et al. Streptococcal Upper Respiratory Tract Infections and Exacerbations of Tic and Obsessive-Compulsive Symptoms: A Prospective Longitudinal Study. *Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry* 2011; 50(2): 108-118.e3. doi: 10.1016/j.jaac.2010.10.011
28. Lennon, D., Stewart, J., Farrell, E., Palmer, A., & Mason, H. School-Based Prevention of Acute Rheumatic Fever. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009; 28(9): 787-794. doi: 10.1097/inf.0b013e3181a282be
29. Lynskey, N., Lawrenson, R., & Sriskandan, S. New understandings in *Streptococcus pyogenes*. *Current Opinion In Infectious Diseases* 2011; 24(3): 196-202. doi: 10.1097/qco.0b013e3283458f7e
30. Moran, A., Forouzanfar, M., Roth, G., Mensah, G., Ezzati, M., Flaxman, A., et al. The Global Burden of Ischemic Heart Disease in 1990 and 2010. *Circulation* 2014; 129(14):1493-1501. doi: 10.1161/circulationaha.113.004046
31. Murray, C., Vos, T., Lozano, N., Naghavi, M., Flaxman, F., Michaud C.C., et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2197-2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4
32. Nordet, P., Lopez, R., Duenas, A., Luis S. Prevention and control of rheumatic fever and rheumatic heart disease: the Cuban experience (1986-1996-2002). *Cardiovascular Journal Of Africa* 2008; 9(3): 135-140.
33. Parks, T., Mirabel, M., Kado, J., Auckland, K., Rautanen, A., Kauwe, K., et al. OC02_07 Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Rheumatic Heart Disease in Oceania: Preliminary Results. *Global Heart* 2016; 11(2): e2. doi: 10.1016/j.ghart.2016.03.008
34. Parks, T., Smeesters, P., & Steer, A. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Current Opinion In Infectious Diseases* 2012; 25(2): 145-153. doi: 10.1097/qco.0b013e3283511d27
35. Parnaby, M., & Carapetis, J. Rheumatic fever in Indigenous Australian children. *Journal Of Paediatrics And Child Health* 2010; 46(9): 527-533. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01841.x
36. Rayamajhi, A., Sharma, D., & Shakya, U. First-episode versus recurrent acute rheumatic fever: Is it different? *Pediatrics International* 2009; 51(2): 269-275. doi: 10.1111/j.1442-200x.2008.02743.x
37. Remenyi, B., Carapetis, J., Wyber, R., Taubert, K., & Mayosi, B. Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nature Reviews Cardiology* 2013; 10(5): 284-292. doi: 10.1038/nrcardio.2013.34
38. Ridel, K., Lipps, T., & Gilbert, D. The Prevalence of Neuropsychiatric Disorders in Sydenham's Chorea. *Pediatric Neurology* 2010; 42(4): 243-248. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.12.004
39. Rimoin, A., Walker, C., Hamza, H., Elminawi, N., Ghafar, H., Vince, A., et al. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *International Journal Of Infectious Diseases* 2010; 14(12): e1048-e1053. doi: 10.1016/j.ijid.2010.02.2269
40. Robertson, K., Volmink, J., & Mayosi, B. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2015; 5(1): doi: 10.1186/1471-2261-5-11.
41. van Bommel, J., Delgado, V., Holman, E., Allaart, C., Huizinga, T., Bax, J., et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60(4):987-993. doi: 10.1002/art.24401
42. Vijayalakshmi, I., Vishnuprabhu, R., Chitra, N., Rajasri, R., & Anuradha, T. The efficacy of echocardiographic criteria for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Cardiology In The Young* 2008; 18(6): 586-592. doi: 10.1017/s1047951108003107
43. Wallace, M. The Return of Acute Rheumatic Fever in Young Adults. *JAMA: The Journal Of The American Medical Association* 1989; 262(18): 2557-2561. doi: 10.1001/jama.1989.03430180099037
44. Wagner, E., Austin, B., Davis, C., Hindmarsh, M., Schaefer, J., Bonomi, A. Improving Chronic Illness Care: Translating Evidence Into Action. *Health Affairs* 2001; 20(6): 64-78. doi: 10.1377/hlthaff.20.6.64
45. Watkins, D., Johnson, C., Colquhoun, C., Karthikeyan, G., Beaton, A., Bukhman, G., et al. Global, regional and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *The New England journal of medicine* 2017; 377(8): 713-722. doi: 10.1056/NEJMoa1603693
46. WHO Study Group on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Geneva, S., & Organization, W. (2001). Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation, Geneva, 20 October - 1 November 2001. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42898>
47. World Health Organization. (2004). Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation. Retrieved from <https://www.worldcat.org/title/rheumatic-fever-and-rheumatic-heart-disease-report-of-a-who-expert-consultation/oclc/697760634>
48. World Health Organization. (2016). Global tuberculosis report 2016. Retrieved from <http://www.searo.who.int/tb/documents/global-tuberculosis-report-2016/en/>
49. Wyber, R., & Carapetis, J. Evolution, evidence and effect of secondary prophylaxis against rheumatic fever. *Journal Of The Practice Of Cardiovascular Sciences* 2015; 1(1): 9-14. doi: 10.4103/2395-5414.157554

SUMMARY

CURRENT TRENDS IN THE PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATIC FEVER AND RHEUMATIC HEART DISEASE (REVIEW)

Yakimenko E., Zakatova L., Tbilili V., Antipova N., Kolomiets S., Tikhonchuk N., Bondar V., Klochko V.

Odessa National Medical University, Ukraine

The purpose of the work is to analyze the evolution of the clinical course, diagnosis, treatment and prevention of acute rheumatic fever (ARF) and chronic rheumatic heart disease (RHD), antibiotic therapy of streptococcal infection, using modern analysis of modern literature and our own observations.

Diagnostic criteria for the disease were revised. Improving the capabilities of echocardiography can improve the prognosis of the disease through the early use of treatment and prevention. The level of ORL / RHD correlates with the economic development of countries. Mutation of the etiological factor of rheumatism - β -HSA, the formation of antibiotic resistance, increased migration, tourist activity in countries with high morbidity due to β -HSA can lead to new outbreaks of this infection. Prevention ARF/RHD is multistage. Thus, using the experience of health-care in different countries, new approaches to prevention can improve disease control.

Keywords: acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, epidemiology, diagnostic criteria, antibiotic prophylaxis.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ВОПРОСАХ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ И РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР)

Якименко Е.А., Закатова Л.В., Тбилели В.В.,
Антипова Н.Н., Коломиец С.Н., Тихончук Н.С.,
Бондар В.Н., Клочко В.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явились анализ и синтез ретроспективной и текущей научной литературы по эволюции заболеваемости и распространённости, клинического течения, диагностики, лечения и профилактики основных форм ревматизма – острой ревматической лихорадки (ОРЛ), ревматической болезни сердца (РБС), а также обоснование целесообразности антибиотикотерапии стрептококковой инфекции в современных условиях.

Пересмотрены диагностические критерии заболевания. Совершенствование возможностей ЭхоКГ способно улучшить прогноз заболевания путем раннего применения лечения и профилактики. Уровень ОРЛ/РБС коррелирует с экономическим развитием стран. Мутация этиологического фактора ревматизма – β -ГСА, формирование устойчивости к антибиотикам, усиление миграции, туристической активности в странах с высокой заболеваемостью, обусловленной β -ГСА может приводить к новым вспышкам этой инфекции. Профилактика ОРЛ/РБС многоступенчатая. Таким образом,

использование опыта здравоохранения разных стран, новые подходы к профилактике способны улучшить контроль над заболеванием.

რეზიუმე

რევმატიული ცხელების და გულის რევმატიული დაავადების პროფილაქტიკის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამედროვე ტენდენციები (მიმოხილვა)

ე. იაკიმენკო, ლ. ზაკატოვა, ვ. თბილელი, ნ. ანტიპოვა,
ს. კოლომიეცი, ნ. ტიხონჩუკი, ვ. ბონდარი, ვ. კლოჩკო

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რეტროსპექტიული და მიმდინარე სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზი რევმატიზმის ძირითადი ფორმებით – მწვავე რევმატიული ცხელებით, გულის რევმატიული დაავადებით - ავადობის და გავრცელების ევოლუციის, კლინიკური მიმდინარეობის, დიაგნოსტიკის, მკურნალობის და პროფილაქტიკის შესახებ, ასევე, სტრუქტოკოკური ინფექციის ანტიბიოტიკოთერაპიის მიზანშეწონილების დასაბუთება თანამედროვე პირობებში.

გადახედულია დაავადების დიაგნოსტიკის კრიტერიუმები. ექოკარდიოგრაფიის შესაძლებლობების სრულყოფამ ადრეული მკურნალობისა და პროფილაქტიკის გამოყენების გზით შესაძლოა გააუმჯობესოს დაავადების პროგნოზი. მწვავე რევმატიული ცხელების და გულის რევმატიული დაავადების დონე კორელირებს ქვეყნების ეკონომიკურ განვითარებასთან. რევმატიზმის ეტიოლოგიური ფაქტორის მუტაციამ, ანტიბიოტიკებისადმი მდგრადობის განვითარებამ, მიგრაციის გაძლიერებამ, ტურისტული აქტივობის ზრდამ რევმატიზმის ეტიოლოგიური ფაქტორის მუტაციით განპირობებული მაღალი ავადობის ქვეყნებში შეიძლება გამოიწვიოს ამ ინფექციის ახალი აფეთქებები. მწვავე რევმატიული ცხელების და გულის რევმატიული დაავადების პროფილაქტიკა მრავალსაფეხურიანია. ამრიგად, დაავადებაზე კონტროლის გაუმჯობესება შესაძლებელია სხვადასხვა ქვეყნის ჯანდაცვის გამოცდილების გამოყენებით, ახალი მიდგომებით დაავადების პროფილაქტიკის მიმართ.

PECULIARITIES OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND

¹Tseluyko V., ¹Yakovleva L., ^{1,2}Korchagina D.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ²State Institution
“V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

Although hypertension is a potentially easily detectable and theoretically easily eliminated risk factor, its presence is associated with increased risk of disability and mortality from many cardiovascular diseases. In general, blood pressure (BP) control remains inadequate even with antihypertensive therapy (AHT) [1,4,7]. One of the reasons for the lack of adequate BP control is the presence of a thyroid pathology. Its incidence is high in Ukraine. Moreover, during 2007-2017 the prevalence of hypothyroidism (HT) and thyrotoxicosis (TT) increased significantly: 1.7 fold and 1.5 fold, respectively [2,16,17].

The level of thyroid hormones may have both direct and indirect effects on the course of hypertension, primarily through the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), levels of circulating catecholamines and the sensitivity of receptors. Patients who have both hypertension and thyroid pathology may require specific approaches to AHT.

The aim of our study was to assess the effect of thyroid functional status on the clinical course of hypertension and ambulatory blood pressure monitoring results.

Material and methods. The study involved 185 hypertensive patients with thyroid dysfunction, who consecutively applied to the polyclinic, or were admitted to the clinic of the SI “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine” between September 2017 and June 2019. Each patient was examined and consulted by an endocrinologist and cardiologist. Hypertension was determined in accordance with the 2018 Guidelines of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) [18]. The diagnosis of HT was established according to the Guidelines on the diagnosis and treatment of hypothyroidism in adults of the American Association of Clinical Endocrinology and the American Thyroid Association (2012) [12]. TT was diagnosed according to the Guidelines on the management of patients with hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis of the American Thyroid Association (ATA) (2016) [15]. The endocrinologist modified or prescribed hormone replacement therapy (HRT) for HT and thyrostatic therapy for TT where it was required.

The inclusion criteria were as follows: age over 18 years; history of HRT for thyroid hypofunction and/or thyroid-stimulating hormone (TSH) >4.4 mIU/l; or history of thyrostatic therapy for thyroid hyperfunction and/or TSH <0.4 mIU/l; two-component AHT and/or systolic blood pressure (SBP) >140 mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP) >90 mm Hg at study entry.

Exclusion criteria included previous myocardial infarction; established chronic HF; known malignancy; severe co-morbidities (anemia, asthma, liver cirrhosis, chronic kidney disease, valvular heart disease, bleeding), inability to understand and/or sign the written informed consent.

Body mass index (BMI) was calculated as: $BMI = \text{body weight}/(\text{height})^2, \text{ kg}/\text{m}^2$.

The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula [13].

Office BP was measured three times at two-minute intervals and the arithmetic mean for SBP and DBP was calculated.

In addition to general clinical, anthropometric methods and measurements of office BP, we performed ambulatory BP monitoring, in accordance with the European Guidelines on hypertension [18].

Ambulatory BP monitoring (ABPM) was performed with the AVRМ 04 device (Meditech, Hungary). Measurements were carried out every 15 minutes in the daytime and every 30 minutes at night (from 10:00 PM to 06:00 AM). Data were processed using the software of the device with the analysis of the following measurements: mean daily values of SBP, DBP and SBP and DBP means in the daytime and at night; SBP, DBP time index and SBP, DBP load, value of morning surge in SBP, DBP. According to the Guidelines of the European Society of Cardiology (ESH/ESC 2018), the diagnostic thresholds for hypertension were: $\geq 130/80$ mm Hg for 24 hours, $\geq 135/85$ mm Hg for the mean diurnal value and $\geq 120/70$ mm Hg for the mean nocturnal value [18]. The time index (TI) for SBP and DBP and the time pressure load during the day were calculated for SBP and DBP and were determined as the percentage of BP measurements that exceeded (140/90 mm Hg) in the daytime and (120/80 mm Hg) at night.

The patients were examined after correction of AHT and achievement of the target office SBP <140 mm Hg. Level above 140 mm Hg is a strong factor associated with adverse prognosis in hypertensive patients [18].

The data were processed using Statistica 13.0 software package. In case of the normal distribution, the quantitative values were presented as mean \pm standard deviation ($M \pm \sigma$). The significance of the results was evaluated by the Student's t-test for dependent and independent samples. In the case of non-normal data distribution, data were presented as median and interquartile range (Me (25; 75)), and were compared using Mann-Whitney test. Differences were considered statistically significant with less than 5% probability of the null hypothesis ($p < 0.05$). The Pearson's test was used to estimate the significance of the rate difference.

In order to identify the relationship between the studied measures and to compare the relative contribution of each independent variable to the prediction of the dependent variable, multivariate regression analysis was conducted and standardized regression coefficients (Beta) and ordinary regression coefficients (B) were calculated. Regression coefficients were considered statistically significant at $p < 0.05$. A Receiver Operating Characteristic curve analysis (ROC analysis) was applied to calculate the area under the ROC curve, sensitivity and specificity, as well as cut-off point. The quality of the model was considered excellent at an AUC value of 0.9-1.0; very good at 0.8-0.9; good at 0.7-0.8; moderate at 0.6-0.7; unsatisfactory at $AUC < 0.6$.

100 hypertensive patients who met the inclusion criteria were divided into groups: Group 1 consisted of 50 patients with hypothyroidism (mean age 56.34 ± 10.23 years, mean duration of hypertension 8.76 ± 6.81 years, duration of HRT for hypothyroidism 9.38 ± 5.70 years); Group 2 consisted of 50 patients with thyrotoxicosis (mean age 52.62 ± 12.70 years, mean duration of hypertension 6.54 ± 4.02 years, duration of TT 3.90 ± 2.56 years).

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the groups of examined hypertensive patients

Parameter	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=50)	Control group (n=30)	p-value
Duration of thyroid dysfunction, years	9.38±5.70	3.90±2.56	-	$p_{1-2}=0.000$
Duration of hypertension, years	8.86±5.31	6.84±4.92	7.97±5.81	$p_{1-2}=0.037$ $p_{1-c}=0.486$ $p_{2-c}=0.356$
Age, years	56.34±10.23	52.62±12.70	51.23±7.64	$p_{1-2}=0.110$ $p_{1-c}=0.957$ $p_{2-c}=0.163$
BMI, kg/m ²	29.95±6.20	25.97±5.72	28.85±3.79	$p_{1-2}=0.001$ $p_{1-c}=0.385$ $p_{2-c}=0.016$
Office SBP at enrollement, mm Hg	132.18±7.84	131.25±8.33	129.61±9.54	$p_{1-2}=0.567$ $p_{1-c}=0.195$ $p_{2-c}=0.422$
Office DBP at enrollement, mm Hg	99.49±9.31	85.00±6.55	91.67±4.97	$p_{1-2}=0.000$ $p_{1-c}=0.000$ $p_{2-c}=0.000$
TSH, mUI/l	10.71±17.14	0.27±0.65	1.58±0.81	$p_{1-2}=0.001$ $p_{1-c}=0.004$ $p_{2-c}=0.000$

Table 2. Antihypertensive therapy for the patient groups

Measure	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=50)	Control group (n=30)	p-value
ACEi + CCB, n (%)	20 (40)	5 (10)	8 (26.7)	$p_{1-2}=0.000$ $p_{1-c}=0.333$ $p_{2-c}=0.051$
ACEi + diuretic, n (%)	20 (40)	10 (20)	10 (33.3)	$p_{1-2}=0.029$ $p_{1-c}=0.554$ $p_{2-c}=0.182$
ACEi + CCB + diuretic, n (%)	4 (8)	-	3 (10)	$p_{1-2}=0.058$ $p_{1-c}=0.528$ $p_{2-c}=0.049$
ACEi + BB, n (%)	6 (12)	35 (70)	9 (30)	$p_{1-2}=0.000$ $p_{1-c}=0.046$ $p_{2-c}=0.001$

The control group consisted of 30 patients without thyroid dysfunction who were statistically matched by age (56.23±7.64 years) and duration of hypertension (8.87±4.45 years).

Results and their discussion. According to the European guidelines on the treatment of hypertension, we used a fixed combination of antihypertensive drugs in one tablet. At baseline, all patients received double fixed combination of perindopril at a dose of 5 mg (Table 2) and another first-line drug (calcium channel blocker (CCB), beta-blocker (BB) or diuretic). Selection of the second drug depended on the functional state of the thyroid gland. Patients with hyperfunction of the thyroid gland received combinations with BB; patients with hypofunction of the thyroid gland received combinations with CCB or diuretic; patients in the euthyroidism state received CCB (amlodipine), or BB (bisoprolol), or diuretic (indapamide), based on clinical judgement. If the target blood pressure was not achieved, the dose of perindopril was increased to the maximum. Patients who were receiving double AHT at the time of enrollment and did not achieve the target values were switched to triple AHT.

In Group 1, 20 (40%) patients were administered a combina-

tion of perindopril + amlodipine, 20 (40%) patients - a combination of perindopril + indapamide, and 6 (12%) patients - a combination of perindopril + bisoprolol. In thirty-four (68%) patients, the dose of perindopril was increased to the maximum; triple fixed combination of AHT was prescribed in 4 (8%) subjects. In Group 2, the combination of perindopril + amlodipine was administered in 5 (10%) subjects, combination of perindopril + indapamide in 10 (20%) subjects, and combination of perindopril + bisoprolol in 35 (70%) subjects. The dose of perindopril was increased to the maximum in 22 (44%) patients, and none of them required triple AHT. In the control group, the combination of perindopril + amlodipine was prescribed in 8 (26.7%) patients, combination of perindopril + indapamide in 10 (33%), combination of perindopril + bisoprolol in 9 (30%) patients. In 14 (46.7%) patients, the dose of perindopril was increased to the maximum; triple AHT was prescribed in 3 (10%) patients.

Thus, patients in Group 1 were more likely to require the maximum dose of perindopril to achieve the target office SBP than patients in Group 2 and control group ($p<0.05$) (Fig. 1).

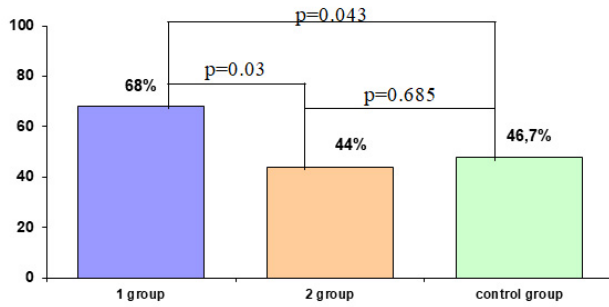


Fig. 1 Use of the maximum dose of perindopril in hypertensive patients

All patients achieved the target SBP (based on the office BP). Despite this, the measures describing daily profile of SBP (24 SBP, sitting SBP day, sitting SBP night) and DBP (24 DBP, sitting DBP day, sitting DBP night) were significantly higher in both groups of patients with thyroid dysfunction than those in the control group ($p < 0.05$). All these measures were significantly higher in Group 1 compared to those in Group 2 ($p < 0.05$).

The measures describing daily HR variations (24 HR max, 24 HR min) appeared to be significantly lower in patients of Group 1 than those in the control group ($p < 0.05$). The lack of statistically significant differences between Group 2 and control group may be explained by the greater proportion of patients in Group 2, who were prescribed the AHT combination with bisoprolol ($p < 0.05$).

Based on the ABPM results, proportion of patients with masked uncontrolled hypertension (MUCH) appeared to be significantly higher in both groups of hypertensive patients with thyroid dysfunction than in the control group ($p < 0.05$).

When evaluating the degree of BP dipping, patients of Group 1 had the worst nocturnal BP control: the proportion of Night-peaker + Non-dipper was higher than in Group 2 and control group ($p < 0.05$).

In order to clarify the relationship of TSH level with clinical variables and the ABPM in hypertensive patients with thyroid dysfunction, correlation analysis was performed separately for patients with hyperthyroidism (Group 1), and for those with thyrotoxicosis (Group 2) (Table 5 and Table 6, respectively).

Table 3. Results of ABPM in hypertensive patients

Parameter	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=50)	Control group (n=30)	p-value
24 SBP, mm Hg	143.53±6.56	139.06±5.52	136.08±2.48	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} < 0.000$ $p_{2-c} = 0.006$
24 DBP, mm Hg	83.48±5.12	78.40±3.13	83.59±3.57	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} = 0.925$ $p_{2-c} < 0.000$
SBP day (average), mm Hg	145.49±6.67	141.26± 5.58	138.90±2.95	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} < 0.000$ $p_{2-c} = 0.035$
DBP day (average), mm Hg	89.81±4.74	81.26±3.09	86.11±1.44	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} < 0.000$ $p_{2-c} < 0.000$
SBP night (average), mm Hg	136.31±5.45	130.82±5.34	122.88±3.89	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} < 0.000$ $p_{2-c} < 0.000$
DBP night (average), mm Hg	83.90±3.92	73.28±3.35	80.28±3.20	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} < 0.000$ $p_{2-c} < 0.000$
24HR max, bpm	99.08±13.01	100.82±11.52	107.50±8.74	$p_{1-2} = 0.481$ $p_{1-c} = 0.002$ $p_{2-c} = 0.007$
24HR min, bpm	53.84±5.24	61.28±6.55	56.10±5.22	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} = 0.065$ $p_{2-c} < 0.000$
SBP TI	66.02±12.79	55.25±9.55	57.10±10.23	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} = 0.001$ $p_{2-c} = 0.418$
DBP TI	59.10±11.04	45.37±10.20	52.43±7.03	$p_{1-2} < 0.000$ $p_{1-c} = 0.004$ $p_{2-c} = 0.001$
Masked uncontrolled hypertension, n (%)	30 (60)	24 (48)	12 (24)	$p_{1-2} = 0.232$ $p_{1-c} = 0.003$ $p_{2-c} = 0.036$

Table 4. Distribution of hypertensive patients by the degree of SBP dipping

Daily SBP index	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=50)	Control group (n=30)	p-value
Night-peaker, n (%)	11 (22)	6 (12)	2 (6.7)	$p_{1-2}=0.183$ $p_{1-c}=0.064$ $p_{2-c}=0.360$
Non-dipper, n (%)	24 (48)	18 (36)	8 (27.6)	$p_{1-2}=0.224$ $p_{1-c}=0.039$ $p_{2-c}=0.538$
Night-peaker + Non-dipper, n (%)	36 (60)	24 (48)	10 (34.3)	$p_{1-2}=0.027$ $p_{1-c}=0.002$ $p_{2-c}=0.192$
Dipper, n (%)	15 (30)	26 (52)	20 (66.6)	$p_{1-2}=0.025$ $p_{1-c}=0.001$ $p_{2-c}=0.199$

Table 5 Correlation analysis of TSH level with clinical and anamnestic factors and the ABPM results in hypertensive patients with hypothyroidism

Measure (n=50)	Correlation coefficient	p
Duration of HRT, years	-0.2188	0.127
Duration of hypertension, years	-0.1888	0.189
Age, years	0.1735	0.228
24 SBP, mm Hg	0.5353	0.000
24 DBP, mm Hg	0.4142	0.003
SBP day, mm Hg	0.4405	0.001
DBP day, mm Hg	0.2353	0.100
SBP night, mm Hg	0.3812	0.006
DBP night, mm Hg	0.4629	0.001
24 HR max, bpm	0.2717	0.056
24 HR min, bpm	0.1339	0.354
SBP TI	0.4552	0.001
DBP TI	0.3176	0.025

Table 6 Correlation analysis of TSH level with clinical and anamnestic factors and the ABPM in hypertensive patients with thyrotoxicosis

Parameter (n=50)	Correlation coefficient	p
Duration of TT, years	-0.0255	0.862
Duration of hypertension, years	-0.0753	0.607
Age, years	-0.0141	0.923
24 SBP, mm Hg	-0.4943	0.000
24 DBP, mm Hg	0.0672	0.646
SBP day, mm Hg	-0.4738	0.001
DBP day, mm Hg	0.499	0.734
SBP night, mm Hg	-0.3236	0.023
DBP night, mm Hg	-0.2627	0.068
24 HR min, bpm	-0.2843	0.048
24 HR max, bpm	-0.3265	0.022
SBP TI	-0.1336	0.360
DBP TI	0.2972	0.038

For patients with hypothyroidism, direct correlation was established between TSH level and 24 SBP ($r=0.535$; $p=0.000$), 24 DBP ($r=0.4142$; $p=0.003$), SBP day ($r=0.4405$; $p=0.001$), SBP night ($r=0.3812$; $p=0.006$), DBP night ($r=0.4629$; $p=0.001$), SBP TI ($r=0.4552$; $p=0.001$) and DBP TI ($r=0.3176$; $p=0.025$).

In patients with hyperthyroidism, a direct correlation was established between TSH level and DBP TI ($r=0.2972$; $p=0.038$); inverse correlation was established with 24 SBP ($r=-0.4943$; $p=0.000$), SBP day ($r=-0.4738$; $p=0.001$), SBP night ($r=-0.3236$; $p=0.023$), 24 HR min ($r=-0.2843$; $p=0.048$), 24 HR max ($r=-0.3265$; $p=0.022$).

Given that nocturnal SBP is a more important factor associated with the development of cardiovascular complications than diurnal SBP [10, 18], the ROC analysis was performed to determine the predictive value of TSH level with regard to the risk of nocturnal SBP elevation (Fig. 2). This analysis included only patients in Group 1. TSH level was a significant predictor of nocturnal SBP elevation in patients with hypothyroidism: when using the TSH distribution point >5.96 mIU/l, sensitivity was 71.4%, and specificity 86.4%. The area under the ROC curve was 0.731 (95% confidence interval 0.586 to 0.846), $p=0.003$.

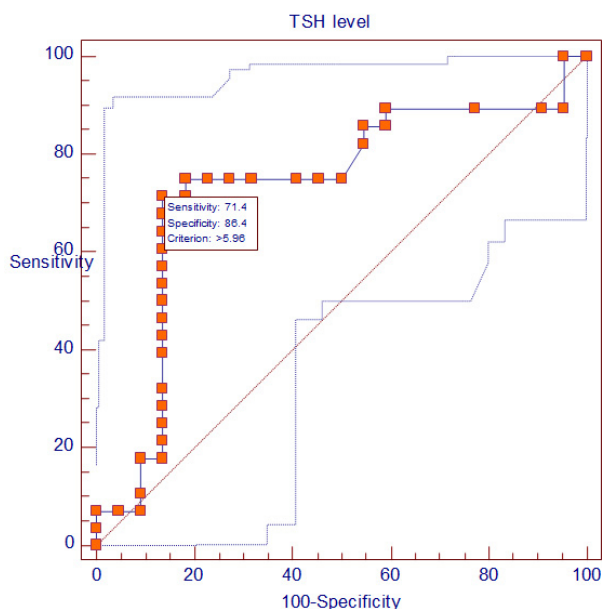


Fig. 2. ROC analysis of the predictive value of TSH level regarding the risk of nocturnal SBP elevation in hypertensive patients with hypothyroidism

ROC analysis including patients of Group 2 was performed to determine the predictive value of TSH level with regard to the risk of nocturnal SBP elevation in patients with thyrotoxicosis (Fig. 3). Significant predictive value of TSH level with regard to nocturnal SBP elevation in hypertensive patients with thyrotoxicosis was established: when using the TSH distribution point >0.1 mIU/l, sensitivity was 60%, and specificity 73.3%. The area under the ROC curve was 0.669 (95% confidence interval 0.520 to 0.797), $p=0.0341$.

The results of the study suggest that, despite achieving target office SBP <140 mm Hg with AHT, hypertensive patients with both hypo- and hyperfunction of the thyroid gland have worse control of hypertension than those with preserved thyroid function based on the ABPM results. According to our findings, the peculiarity of hypertension in the presence of both hypo- and hyperfunction of the thyroid gland is a higher incidence of masked uncontrolled hypertension than in hypertensive patients

with preserved thyroid function. The data obtained are consistent with the results of the study by Piantanida E. et al, who showed that masked uncontrolled hypertension is more common in hypertensive patients with hypothyroidism, and significantly increases the risk of adverse cardiovascular events [5,6,11,14]. In the article by Berta E. et al., higher incidence of masked uncontrolled hypertension in hypertensive patients with thyrotoxicosis is due to the greater adrenergic activation [2,8,18].

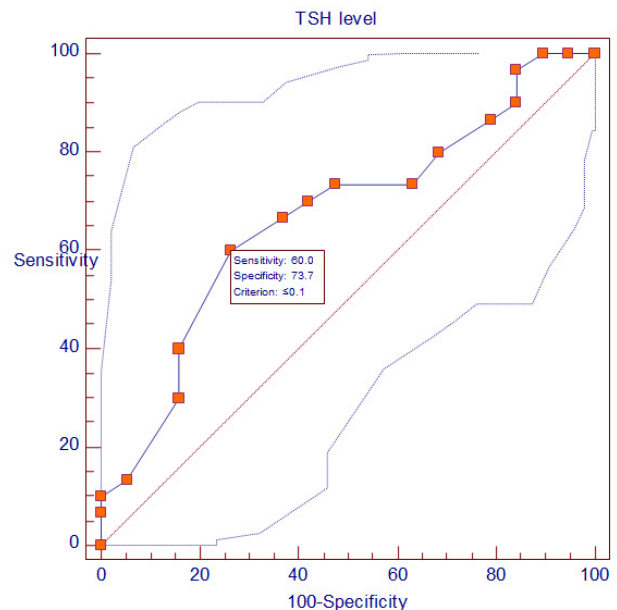


Fig. 3. ROC analysis of the predictive value of TSH level with regard to the risk of nocturnal SBP elevation in hypertensive patients with thyrotoxicosis

Our ROC analysis has proved that in hypertensive patients with concurrent hypothyroidism who receive AHT selected based on office BP, TSH greater than 5.96 mIU/l is an independent factor associated with the lack of nocturnal SBP control (based on the ABPM results). In hypertensive patients with thyrotoxicosis, TSH below 0.1 mIU/l is an independent factor associated with the lack of nocturnal SBP control (based on the ABPM results).

Our results and the literature findings suggest that both excess and lack of thyroid hormones lead to neurohumoral and hemodynamic shifts that can cause disturbances in the daily BP profile [5]. Experimental and clinical studies demonstrated that both thyroid hypofunction and hyperfunction leads to the increase of receptor sensitivity to catecholamines, activation of the sympathoadrenal system, and, as a consequence, to SBP increase [3,5].

The lack of thyroid hormones can directly lead to an increase in systemic vascular resistance (SVR) that results in elevated DBP [3,5,6,9]. The indirect effect of a decrease in TSH is a decrease in renal renin production with the development of hypertension due to an increase in sodium levels and an increase in intracellular fluid with a subsequent BP elevation.

Alternatively, the excess of thyroid hormones can reduce SVR, leading to vasodilation and decreased renal perfusion, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, increase of renin secretion, renal sodium absorption, circulating blood volume, thus elevating the BP [5].

Conclusions. 1. Hypertensive patients with either hypothyroidism or thyrotoxicosis have a worse blood pressure control than hypertensive patients without thyroid dysfunction, and are more likely to have masked uncontrolled hypertension ($p_1=0.232$; $p_{1-c}=0.003$; $p_{2-c}=0.036$).

2. In hypertensive patients with hypothyroidism who achieved office systolic blood pressure <140 mm Hg with antihypertensive therapy, TSH >5.96 mIU/l is an independent factor associated with the lack of adequate systolic blood pressure control at night (ROC analysis), according to the ambulatory blood pressure monitoring results.

3. In hypertensive patients with thyrotoxicosis who achieved office systolic blood pressure <140 mm Hg with antihypertensive therapy, TSH ≤0.1 mIU/l is an independent factor associated with the lack of adequate systolic blood pressure control at night (ROC analysis), according to ambulatory blood pressure monitoring results.

REFERENCES

1. Амосова К.М., Руденко Ю.В. Співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування в реальній клінічній практиці //Український кардіологічний журнал. – 2016. – №. 4. – С. 29-39.
2. Подваленко А.П., Гончарова О.А., Пашенко Л.С. Эпидемиологический анализ распространённости гипотериоза в Харьковской области. //Международный эндокринологический журнал. – 2019. – Т. 15. – №1.
3. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Роль нейрогуморальной активации в патогенезе артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №. 5.
4. Ісаєва Г.С. Вплив групового та індивідуального навчання пацієнтів на ефективність контролю факторів серцево-судинного ризику / Г.С. Ісаєва, Л.А. Резнік, М.М. Вовченко, О.О. Бураковська, Н.Ю. Ємельянова // Український кардіологічний журнал. - 2019. - Т. 26, № 1. - С. 61-71.
5. Карась А.С., Обрезан А.Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органые аспекты (обзор литературы) //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – №.4.
6. Мітченко О.І. и др. Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози //Український кардіологічний журнал. – 2011. – №. 1. – С. 21-28.
7. Целуйко В.И. Реалии лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты когортного исследования СИСТЕМА-2 / В. И. Целуйко // Украинский кардіологічний журнал. - 2018. - № 1. - С. 13-20.
8. Berta E, Lengyel I, Halmai S, Zrinyi M, Erdei A, Harangi M, Páll D, et al. Hypertension in thyroid disorders. // Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 482.
9. Corona G, Solaroli E, Tortorici G, Sforza A. Heart and thyroid interactions. // G Ital Cardiol (Rome). 2019; 20(6): 342-350.
10. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. // JAMA. 2017; 317(2): 165-182.
11. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. // Eur Heart J. 2017; 38(15): 1112-1118.
12. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. // Endocr. Pract. 2012; 11: 1-207.

13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. // Ann Intern Med. 2009; 150: 604-612.

14. Piantanida E. et al. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study //Journal of endocrinological investigation. – 2016. – Т. 39. – №. 10. – С. 1131-1138.

15. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Lauberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. //Thyroid. 2016; 26(10): 1343-1421.

16. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. // Nat Rev Endocrinol. 2018; 14(5): 301-316.

17. Tkachenko VI, Maksymets YaA, Vydoborets NV, Kovalenko OF. Analysis of the prevalence and morbidity of thyroid pathology among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007–2017. // International Journal of Endocrinology. 2018; 14(3): 279-284.

18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. // Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021-3104.

SUMMARY

PECULIARITIES OF 24-HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND

¹Tseluyko V., ¹Yakovleva L., ^{1,2}Korchagina D.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ²State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The aim of the work was to study the influence of the functional state of the thyroid gland on the peculiarities of the clinical course of arterial hypertension (AH) and indicators of Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). The study included 130 patients with AH, of whom: Group 1-50 patients with AH in combination with hypothyroidism (mean age - 56,34±10,23 years, mean duration of AH - 8,76±6,81 years, duration of hormone replacement therapy for hypothyroidism - 9,38±5,70 years); Group 2-50 patients with AH in combination with thyrotoxicosis (mean age 52,62±12,70 years, mean duration of AH -6,54±4,02 years, duration of thyrotoxicosis - 3,90±2,56 years). The control group consisted of 30 patients with AH, who were statistically comparable in age - 56,23±7,64 years, duration of AH -8,87±4,45 years, in whom thyroid dysfunction was excluded during the examination. Patients underwent ABPM after achievement of the target systolic blood pressure (SAR) level < 140 mm Hg against the background of the prescribed antihypertensive therapy. Patients with AH, both in the presence of hypothyroidism and in the presence of thyrotoxicosis have worse control of blood pressure than patients with AH without thyroid dysfunction, and reliably more often have masked uncontrolled hypertension ($p_{1-2}=0.232$; $p_{1-k}=0.003$; $p_{2-k}=0.036$). In patients with AH and hypothyroidism when reaching the office ADS < 140 mm Hg against the background of the prescribed antihypertensive therapy, the level of thyroid hormone > 5.96 mME/l is an independent factor, which is associated with the lack of

adequate control of ADS at night (according to the results of ROC - analysis). In patients with AH and thyrotoxicosis when reaching the office ADS <140 mm Hg against the background of prescribed antihypertensive therapy, the level of thyrotrophic hormone ≤ 0.1 mME/l is an independent factor, which is associated with the lack of adequate control of ADS at night (according to the results of ROC - analysis).

Keywords: arterial hypertension, hypothyroidism, thyrotoxicosis.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Челуйко В.И., ¹Яковлева Л.М., ^{1,2}Корчагина Д.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины, Харьков, Украина

Целью исследования явилось определение влияния функционального состояния щитовидной железы на особенности клинического течения артериальной гипертензии и показатели амбулаторного мониторинга артериального давления.

Исследованы 130 больных артериальной гипертензией (АГ), из них: I группа - 50 больных АГ в сочетании с гипотиреозом (средний возраст - 56,34±10,23 лет, средняя длительность АГ - 8,76±6,81 лет, длительность заместительной гормональной терапии по поводу гипотиреоза - 9,38±5,70 лет); II группа - 50 больных АГ в сочетании с тиреотоксикозом (средний возраст 52,62±12,70 лет, средняя длительность АГ - 6,54±4,02 лет, длительность тиреотоксикоза 3,90±2,56 лет). Контрольную группу составили 30 больных АГ, статистически сопоставимые по возрасту (56,23±7,64 лет), длительности АГ (8,87±4,45 лет), у которых при обследовании исключена дисфункция щитовидной железы. После достижения целевого уровня систолического артериального давления (САД) <140 мм рт.ст. на фоне назначенной антигипертензивной терапии пациентам проведено амбулаторное мониторирование артериального давления (АМАД). Больные АГ, как при наличии гипотиреоза, так и тиреотоксикоза имеют худший контроль АД, чем больные АГ без дисфункции щитовидной железы, у них достоверно чаще выявляется неконтролируемая маскированная гипертензия ($p_{1,2}=0,232$; $p_{1,к}=0,003$; $p_{2,к}=0,036$).

По данными АМАД, у больных АГ и гипотиреозом при достижении офисного САД <140 мм рт.ст. на фоне назначенной антигипертензивной терапии, уровень тиреотропного гормона >5,96 мМЕ/л является независимым фактором, который ассоциируется с отсутствием адекватного контроля САД ночью (согласно результатам ROC - анализа). У больных АГ и тиреотоксикозом при достижении офисного САД <140 мм рт.ст. на фоне назначенной антигипертензивной терапии, уровень тиреотропного гормона $\leq 0,1$ мМЕ/л является независимым фактором, который ассоциируется с отсутствием адекватного контроля САД ночью (согласно результатам ROC - анализа).

რეზიუმე

არტერიული წნევის დღე-ღამით მონიტორირების თავისებურებანი ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური მდგომარეობის გათვალისწინებით ავადმყოფებში არტერიული ჰიპერტენზიით

¹ვ. ცელუიკო, ¹ლ.იაკოვლევა, ^{1,2}დ.კორჩაგინა

¹ხარკოვის დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ²სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ვ.დანილევსკის სახ. ენდოკრინული პათოლოგიების პრობლემების ინსტიტუტი”, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური მდგომარეობის გავლენის განსაზღვრა არტერიული ჰიპერტენზიისა და არტერიული წნევის ამბულატორული მონიტორირების მაჩვენებლებზე.

გამოკვლეულია არტერიული ჰიპერტენზიით (აჰ) 130 ავადმყოფი, მათგან I ჯგუფი შეადგინა 50 აჰ-ით და თანდართული ჰიპოთირეოზით ავადმყოფმა (საშუალო ასაკი - 56,34±10,23 წ., აჰ-ით ავადობის საშუალო ხანგრძლივობა - 8,76±6,81წ., ჰიპოთირეოზის გამოსწორების ხანგრძლივობითი პორმონალური თერაპიის ხანგრძლივობა - 9,38±5,70 წ.). II ჯგუფი შეადგინა 50 აჰ-ით და თანდართული თირეოტოქსიკოზით ავადმყოფმა (საშუალო ასაკი - 52,62±12,70 წ., აჰ-ით ავადობის საშუალო ხანგრძლივობა - 6,54±4,02 წ., თირეოტოქსიკოზის ხანგრძლივობა - 3,90±2,56 წ.). საკონტროლო ჯგუფში შევიდა 30 აჰ-ით ავადმყოფი, რომლებიც ასაკის (56,23±7,64 წ.) და აჰ-ის ხანგრძლივობის მხრივ (8,87±4,45 წ.) სტატისტიკურად შეესაბამებოდა ძირითად ჯგუფს და ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია არ აღინიშნებოდა.

სისტოლური არტერიული წნევის (საწ) მიზნობრივი დონის (<140 მმ ვერცხ.წ.სვ-ის) მიღწევისას დანიშნული ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის ფონზე პაციენტებს ჩაუტარდა არტერიული წნევის ამბულატორული მონიტორირება (აწამ). აჰ-ით ავადმყოფებს, როგორც ჰიპოთირეოზის, ასევე თირეოტოქსიკოზის არსებობის შემთხვევაში აღინიშნება არტერიული წნევის მეტად არასასურველი კონტროლი შედარებით საკონტროლო ჯგუფთან და სარწმუნოდ უფრო ხშირად - არაკონტროლირებადი შენიღბული ჰიპერტენზია.

აწამ-ის მიხედვით არტერიული ჰიპერტენზიით და ჰიპოთირეოზით ავადმყოფებს საოფისე საწ-ის <140 მმ ვერცხ.წ.სვ-ის მიღწევისას დანიშნული ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის ფონზე თირეოტოქსიკოზული პორმონის დონე >5,96 მМЕ/ლ წარმოადგენს დამოუკიდებელ ფაქტორს, რომელიც ასოცირდება ღამით საწ-ის ადეკვატური კონტროლის არ არსებობასთან, ROC-ანალიზის შედეგების თანახმად. აჰ-ით და თანდართული თირეოტოქსიკოზით ავადმყოფებში საოფისე საწ-ის <140 მმ ვერცხ.წ.სვ-ის მიღწევისას დანიშნული ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის ფონზე თირეოტოქსიკოზული პორმონის დონე $\leq 0,1$ მМЕ/ლ წარმოადგენს დამოუკიდებელ ფაქტორს, რომელიც, ROC-ანალიზის შედეგების თანახმად, ასოცირდება ღამით საწ-ის ადეკვატური კონტროლის არარსებობასთან.

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У РАБОТНИКОВ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Масик Н.П., Подолян В.Н., Масик О.И.

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

Микробиота кишечника играет значимую роль в жизнедеятельности человека. Результаты множества исследований свидетельствуют о положительных функциях микрофлоры кишечника в процессе пищеварения, обеспечении защитных механизмов против различных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, синтезе биологически активных соединений – витаминов, белков, белково-полисахаридных комплексов и других веществ, необходимых макроорганизму для физиологических процессов, биохимических реакций [4,7,9].

Просвет толстого кишечника человека населяют около 10^{11} – 10^{12} клеток/г фекалий микроорганизмов [19]. Они относятся к нормальной микробиоте, колонизируют поверхность слизистой оболочки кишечника, формируя биопленки [10]. На поверхности эпителиальных клеток насчитывается до 10^8 клеток/см² микроорганизмов [10, 20]. Известно, что нормальная микрофлора кишечника находится в тесной функциональной связи с другими системами макроорганизма [5]. Представители эндогенной микрофлоры играют значимую роль в повышении иммунологической реактивности и общей неспецифической резистентности организма человека [3, 4, 12].

При этом дисбиотические изменения состава микробиоценоза основных биоплатов организма человека выступают предвестниками изменений его физиологического статуса, что связано с хронической интоксикацией, развитием метаболических нарушений, тканевой гипоксии, иммунных и нейрогуморальных нарушений [3,11].

По данным современных эпидемиологических исследований, практически 90 % населения земного шара в той или иной степени страдает от нарушений количественного или качественного состава микрофлоры кишечника, которая составляет основу микробиоценоза человеческого организма [1,4]. Угнетение нормальной микрофлоры кишечника либо изменение количественных показателей может происходить в латентной форме, без четко выраженных клинических проявлений, поражать локально (появление местных воспалительных очагов различной протяженности) или генерализовано (бактериемия или сепсис). Указанные изменения микробиоты толстого кишечника приводят к метаболическим, иммунологическим, морфологическим изменениям, в том числе и слизистой оболочки пищеварительного тракта [17,18].

Состав микрофлоры кишечника может изменяться под воздействием всевозможных факторов окружающей среды - химических агентов промышленности, сельского хозяйства, пыли), которые способны снизить защитные свойства организма [18]. Попадание в организм человека вместе с воздухом огромного количества частичек пыли и адсорбированных на них микроорганизмов на фоне ослабленного иммунитета приводит к возникновению благоприятных условий для формирования хронического воспаления в органах дыхания. Сочетанное течение заболеваний пищеварительной и дыхательной систем встречается от 8 до 50% случаев [2,4]. При этом большое значение отводится

инфекционным заболеваниям, несвоевременному или нерациональному использованию лекарственных препаратов, неполноценному питанию [1,4,6,15]. Одним из пусковых механизмов различных патологических состояний, в том числе и респираторной системы, все чаще выступает нарушение микробиоценоза кишечника [11]. В последние годы данная проблема привлекает внимание врачей, оставаясь актуальной в общей клинической практике [8,11].

Влияние хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на течение заболеваний желудочно-кишечного тракта может быть обусловлено развитием системного воспалительного процесса, хронической инфекцией, метаболическими нарушениями, изменением газового состава крови, применением ингаляционных и системных глюкокортикоидов, нарушением микроциркуляции [2,9,11,14,16]. Известно, что дисбактериоз у больных ХОБЛ проявляется не только нарушением бактериального пейзажа кишечника, но и бронхиального секрета, – последствия синдрома взаимного отягощения [2,9,14].

Согласно гипотезы «порочного круга», при ХОБЛ ввиду нарушения мукоцилиарного клиренса - в результате курения, вирусных инфекций или под воздействием иных вредных факторов, трахеобронхиальное дерево подвергается хронической колонизации потенциально патогенными респираторными микроорганизмами, преимущественно *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, которые определяются у больных не только в период обострения ХОБЛ, но и в фазу ремиссии [20]. При этом персистенция бактерий в нижних дыхательных путях, в свою очередь, усиливает повреждение реснитчатого эпителия из-за воспалительного ответа, негативного действия бактериальных метаболитов), что обуславливает прогрессирование ХОБЛ [13,21].

Дисбактериоз кишечника угнетает местный иммунитет бронхиального дерева, что способствует вялому ареактивному течению заболеваний органов дыхания. Учитывая этот факт, можно утверждать, что дисбактериоз является интегральным механизмом формирования системного клеточно-го опосредованного иммунного дисбаланса и гомеостаза у больных ХОБЛ [9].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определение особенностей нарушения микробиоты кишечника и ее изменения у разных возрастных групп - работников сельского хозяйства, при хронических неспецифических заболеваниях легких.

Материал и методы. Обследовано 195 мужчин, работающих в сфере сельского хозяйства, у которых обнаружены симптомы заболевания органов дыхания. Подавляющее большинство пациентов отмечали нерегулярное питание, однообразный, бедный витаминами и белками рацион, сезонное употребление овощей и фруктов. Большинство обследованных (78,97%) отмечалось потребление алкоголя в умеренном количестве.

Возраст пациентов колебался в пределах от 20 до 60 лет. Возрастное распределение представлено в таблице 1.

Таблица 1. Возрастная характеристика респондентов (M±m)

Возрастные группы	Количество	Средний возраст
20-30 лет	49	25,10±0,40
31-40 лет	49	34,94±0,46
41-50 лет	51	45,39±0,37
51-60 лет	46	54,89±0,43
Всего	195	40,08±0,41

Диагноз заболевания легких устанавливался согласно приказу МОЗ Украины №128 от 19.03.2007 года «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «пульмонология» и №555 от 27.06.2013 года «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких» [12,13].

Верификация диагноза основывалась на детальном изучении анамнеза, который включал сбор жалоб по общепринятой методике, физикальное обследование, всестороннее клинико-инструментальное, спирографическое и рентгенологическое исследование. Опрос проводили с помощью анкетирования с использованием специально разработанной анкеты. Оценку основных симптомов проводили с помощью 3-балльной системы, в которой 1 баллу соответствует незначительное, периодическое течение симптома, 2 баллам – средняя степень интенсивности, 3 баллам – значительная, выраженная степень. На основании результатов обследования работников у 111 (56,92%) лиц установлен диагноз ХОБЛ, группы риска А, причем у 50 (45,05%) мужчин диагностировали ХОБЛ I степени и у 61 (54,95 %) – ХОБЛ II степени тяжести. У 84 пациентов (43,08 %) установлен диагноз хронического бронхита (ХБ). У обследованных заболевания органов дыхания находились в фазе ремиссии.

Работники сельского хозяйства распределены в зависимости от длительности и интенсивности табакокурения (таблица 2). Анамнез курения оценивали согласно рекомендаций ВОЗ. Вероятность возникновения ХОБЛ прямо пропорциональна количеству выкуренных сигарет – для ее оценки и предложен индекс курения [12,13], который рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{число сигарет/день} \times \text{кол-во лет курения}}{20}$$

Выраженность симптомов бронхита находилась в прямой корреляции от стажа курения. Кашель, как основной симптом, наблюдали у 61,11% обследованных с индексом курения более 20, у 45,18% – с индексом курения 10-20, у 39,13% – с индексом курения до 10. Вышеприведенные данные в очередной раз подтверждают негативное влияние табачного дыма на органы дыхания.

Для определения состояния микробиоты кишечника проводили микробиологическое исследование испражнений с

определением видового состава и популяционного уровня микрофлоры по методике Р.Б. Эпштейн–Литвак и Ф.Л. Вильшанской, рутинным методом подсчета бактерий, которые выявляются при разведении 1 г испражнений, высеванных на селективные питательные среды [4]. Показатель интенсивности колонизации микробами (микробное число) определяли путем подсчета колоний (колониеобразующие единицы – КОЕ). Степень тяжести дисбиоза устанавливали согласно общепринятой классификации [15].

По показаниям проводили обследование желудочно-кишечного тракта, включая фиброгастроуденоскопию, рентгенологическое и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Для статистической компьютерной обработки данных применяли пакет программ Statistica for Windows 6.1 (StatSoft, Inc., 2001, США) с использованием методов вариационной статистики и оценки различий сопряженных вариантов (критерий Стьюдента, (t)). Подсчитывали средние величины и стандартные отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У 50 (25,64%) из 195 обследованных работников выявлены симптомы поражения желудочно-кишечного тракта: периодическая диарея (86%), запоры (10%), метеоризм (18%), отрыжка (68%), изжога (32%), тошнота (24%), периодическая боль в животе, которая усиливалась при пальпации (84%). Комплексное, в том числе инструментальное, исследование органических изменений желудочно-кишечного тракта у этих пациентов не выявило, что позволило расценить выявленные симптомы как клинические проявления нарушения микробиоценоза кишечника. Для подтверждения этого предположения у респондентов проведено бактериологическое исследование микрофлоры кишечника.

Результаты микробиологического исследования кала свидетельствовали о нарушении качественного и/или количественного состава как анаэробных, так и аэробных представителей флоры у всех пациентов (50 человек). Так, выявлено уменьшение содержания облигатной микрофлоры (бифидобактерий, лактобактерий) до 10^7 – 10^8 КОЕ/г у 16 (32 %) и до 10^5 КОЕ/г у 6 (12 %) человек; снижение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до 10^6 КОЕ/г у 8 (16 %) пациентов; повышенный уровень лактозонегативной кишечной палочки до 10^4 – 10^5 КОЕ/г у 4 человек (8 %), содержание золотистого стафилококка до

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от анамнеза курения

Возрастные группы	Индекс курения			n=
	До 10	10-20	Больше 20	
20 – 30 лет	44	3	2	49
31 – 40 лет	9	28	12	49
41 – 50 лет	6	28	17	51
51 – 60 лет	9	16	20	45
Всего	68	75	51	194

10³ КОЕ/г – у 10 (20%) и до 10⁴ КОЕ/г у 2 (4%) пациентов, условно-патогенных энтеробактерий 10³ КОЕ/г у 2 (4%) мужчин, грибов рода Candida до 10⁴ КОЕ/г у 2 (4%).

Полученные результаты дали возможность подтвердить наличие кишечного дисбактериоза I степени у 36 (72 %) человек, а II степени – у 14 (28%) мужчин. Таким образом, распространенность дисбактериоза кишечника

у работников сельского хозяйства составляет 25,64%. В связи с этим встал вопрос о взаимосвязи и зависимости симптомов дисбактериоза от особенностей нарушения бронхиальной проходимости, степени тяжести ХОБЛ, стажа курения и возраста работников сельского хозяйства. Полученные результаты отображены в таблицах 3, 4, 5.

Таблица 3. Выраженность основных клинических и дисбиотических симптомов у обследованных разных возрастных групп в зависимости от степени тяжести и формы бронхита (M ± t) в баллах

Симптомы		Диарея	Запор	Метеоризм	Боль в животе	Отрыжка	Изжога	Тошнота
Диагноз	Возрастные группы							
ХОБЛ I степень, n=12	20–30	0,46±0,07	0,02±0,01	0,05±0,01	0,57±0,04	0,23 ±0,05	0,06 ±0,02	0,06 ±0,02
	31–40	0,55±0,04	0,08±0,03	0,15±0,01	0,62±0,06	0,43 ±0,05	0,08 ±0,02	0,08 ±0,03
	41–50	0,58±0,04	0,10±0,04	0,19±0,02	0,72±0,05	0,48 ±0,05	0,13 ±0,02	0,10 ±0,02
	51–60	0,60±0,02	0,19±0,03	0,27±0,03	0,79±0,06	0,54 ±0,05	0,18 ±0,02	0,16 ±0,04
ХОБЛ II степень, n=29	20–30	0,56±0,03	0,29±0,05*	0,36±0,05 *	1,06±0,02	0,47 ±0,04	0,13 ±0,11	0,13 ±0,04*
	31–40	0,78±0,02*	0,29±0,03*	0,35±0,07 *	1,12±0,02*	0,48 ±0,04	0,17 ±0,04*	0,13 ±0,02
	41–50	0,96±0,04*	0,31±0,05	0,41±0,07*	1,36±0,02*	0,83 ±0,04 *	0,29 ±0,12	0,23 ±0,04*
	51–60	1,05±0,02*	0,36±0,04*	0,51±0,07	1,65±0,06*	0,87 ±0,04	0,32 ±0,10	0,27 ±0,02
ХБ, n=9	20 – 30	0,28 ±0,03	0,01 ±0,01	0,05 ±0,03	0,31 ±0,06	0,14 ±0,01	0,01 ±0,01	0,09 ±0,03
	31 –40	0,32 ±0,03	0,03 ±0,01	0,08 ±0,03	0,33 ±0,04	0,24 ±0,03	0,04 ±0,04	0,12 ±0,02
	41 – 50	0,64 ±0,05	0,05 ±0,01	0,13 ±0,03	0,53 ±0,05	0,33 ±0,03	0,09 ±0,03	0,16 ±0,04
	51 – 60	0,66 ±0,02	0,09 ±0,01	0,17 ±0,03	0,93 ±0,06	0,51 ±0,06	0,12 ±0,02	0,23 ±0,05

примечание: * обозначена статистически достоверная разница показателей при сравнении возрастных групп II степени с I степенью ХОБЛ и ХБ (p<0,05)

Таблица 4. Выраженность основных клинических и дисбиотических симптомов в зависимости от возраста обследованных (M ± t) в баллах

Симптомы	Возрастные группы			
	20-30 лет, n=7	31-40 лет, n=9	41-50 лет, n=19	51-60 лет, n=15
Понос	0,510 ±0,072	0,898 ±0,044 *	0,980 ±0,020 *	1,000 ±0,020 *
Запор	0,410 ±0,029	0,061 ±0,035 *	0,176 ±0,054 *	0,413 ±0,073
Метеоризм	0,020 ±0,020	0,102 ±0,044	0,314 ±0,066 *	0,500 ±0,075 *
Боль в животе	0,490 ±0,072	0,918 ±0,040 *	0,980 ±0,020 *	1,000 ±0,022 *
Отрыжка	0,265 ±0,064	0,776 ±0,060 *	0,765 ±0,050 *	0,935 ±0,037 *
Изжога	0,082 ±0,040	0,163 ±0,053	0,255 ±0,062 *	0,457 ±0,074 *
Тошнота	0,041 ±0,029	0,102 ±0,044	0,118 ±0,046	0,37 ±0,072 *

примечание: * обозначена статистически достоверная разница показателей при сравнении возрастных групп с группой 20-30 лет (p<0,05)

Таблица 5. Выраженность основных клинических и дисбиотических симптомов в зависимости от анамнеза курения в баллах (M±t)

Симптомы	Индекс курения		
	До 10, n=11	10–20, n=8	Больше 20, n=29
Пронос	0,05 ±0,05	0,91 ±0,05 *	1,01 ±0,01 *
Запоры	0,05 ±0,05	--	0,25 ±0,04 *
Метеоризм	--	--	0,35 ±0,04
Боль в животе	0,05 ±0,05	0,88 ±0,06 *	1,00 ±0,02 *
Отрыжка	0,05 ±0,05	0,53 ±0,09 *	0,80 ±0,04 *
Изжога	--	0,12 ±0,06	0,24 ±0,04
Тошнота	--	0,06 ±0,04	0,12 ±0,04

примечание: * обозначена статистически достоверная разница показателей при сравнении с индексом курения до 10 (p<0,05)

Таблица 6. Результаты бактериологического исследования микрофлоры полости толстой кишки в зависимости от возраста ($M \pm m$)

Возрастные группы	Bifidobacterium spp., x 10 ⁷ КОЕ/г	Lactobacillus spp. x 10 ⁷ КОЕ/г	E. coli с нормальной ферментной активностью x 10 ⁶ КОЕ/г	Лактозо негативная E.coli x 10 ⁴ КОЕ/г	Staphylococcus aureus x 10 ³ КУО/г	Enterobacter spp. x 10 ³ КУО/г	Дрожжевые грибы рода Candida, x 10 ⁴ КОЕ/г
ХОБЛ I степени, n=12							
20 – 30	80,51 ±0,07	69,83 ±0,33	8,22 ±0,52	5,62 ±0,42	2,01 ±0,36	2,83 ±0,05	1,97 ±0,22
31 –40	54,32 ±0,21	59,27 ±0,26	7,54 ±0,34	16,21 ±0,33	4,48 ±0,23	3,13 ±0,23	3,10 ±0,20
41 – 50	16,52 ±0,51 *	35,41 ±0,21	6,72 ±0,75	48,81 ±0,22	19,32 ±0,62	4,63 ±0,71	3,62 ±0,24
51 – 60	1,56 ±0,23 *	14,21 ±0,14	5,81 ±0,51	80,01 ±0,12	34,71 ±0,41	5,54 ±0,22	4,21 ±0,33
ХОБЛ II степени, n=29							
20 – 30	40,51 ±0,08 *	61,81 ±0,31	7,52 ±0,32	6,32 ±0,41	1,09 ±0,55 *	2,91 ±0,06	1,93 ±0,22
31 –40	34,32 ±0,21 *	49,23 ±0,25	7,21 ±0,31	19,71 ±0,33	7,44 ±0,26 *	3,32 ±0,22	3,17 ±0,22
41 – 50	6,51 ±0,53 *	5,49 ±0,37 *	6,39 ±0,95	87,82 ±0,12*	24,32 ±0,62 *	4,83 ±0,41	4,01 ±0,23
51 – 60	0,54 ±0,21 *	4,23 ±0,05 *	5,41 ±0,52	106,0 ±0,12*	42,70 ±0,41 *	5,94 ±0,21 *	4,96 ±0,03 *
ХБ, n=9							
20 – 30	83,51 ±0,18	72,82 ±0,32	8,26 ±0,56	4,82 ±0,46	3,61 ±0,35	2,71 ±0,04	1,91 ±0,22
31 –40	74,32 ±0,24	69,21 ±0,21	7,71 ±0,37	12,22 ±0,33	3,41 ±0,21	3,12 ±0,22	2,53 ±0,23
41 – 50	36,51 ±0,35	45,41 ±0,41	6,82 ±0,92	37,85 ±0,32	16,30 ±0,60	4,61 ±0,63	3,42 ±0,22
51 – 60	12,54 ±0,12	24,73 ±0,14	5,88 ±0,58	76,0 ±0,22	33,73 ±0,43	5,34 ±0,24	4,01 ±0,31

примечание: * обозначена достоверная разница показателей при сравнении возрастных групп I и II степени ХОБЛ с ХБ ($p < 0,05$)

На основании проведенного анализа клинической картины можно утверждать, что выделенные нами проявления дисбактериоза имели достоверно большую интенсивность и наблюдались значительно чаще в группе больных с ХОБЛ II степени, в возрасте старше 40 лет и курильщиков с индексом курения больше 10. Таким образом, оценка клинической значимости дисбиотических изменений в толстом кишечнике должна быть индивидуальной, базируясь не только на результатах исследования микрофлоры фекалий, а в первую очередь на особенностях клинических признаков дисбактериоза.

Так как изменения микрофлоры кишечника происходят в течение всей жизни человека, был проанализирован видовой состав и популяционный уровень микрофлоры толстой кишки в зависимости от возраста работников сельского хозяйства (таблица 6).

Согласно данным литературы, клинические проявления дисбактериоза кишечника неспецифические. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечается боль в животе, вздутие, отрыжка воздухом, тошнота, рвота, появление металлического привкуса во рту. Могут возникать чувство неполного освобождения кишечника, императивные позывы к дефекации, запоры, понос, изменение состава каловых масс, ухудшение аппетита. Среди других симптомов наблюдались общие клинические признаки хронического дисбиоза кишечника, такие как гиповитаминоз, сухость кожи и слизистых оболочек [6].

Полученные нами результаты исследования частично согласуются с данными других авторов [11,14-16]. Известно, что состав микрофлоры кишечника изменяется под влиянием эндогенных и экзогенных факторов, таких как промышленные яды, радиация, изменение состава воды [18]. Согласно полученным данным, у больных с патологией

органов дыхания наблюдалось достоверное уменьшение на несколько порядков общего количества аутохтонной микрофлоры, в частности лактобактерий, бифидобактерий, кишечной палочки, достоверное повышение условно-патогенной микрофлоры (лактозонегативной кишечной палочки, энтеробактерий). Кроме количественного нарушения состава микробиоты, также отмечали изменения качественного состава, характеризующиеся появлением патогенной флоры (золотистого стафилококка, дрожжевых грибов) в зависимости от возраста обследованных. Следует отметить, что нарушения биоценоза особенно быстро развиваются и неблагоприятно протекают у людей старшей возрастной группы. У пожилых людей этот процесс можно объяснить возрастным ослаблением ферментативной и иммунологической активности слизистой оболочки кишечника, изменением образа жизни и характером питания [18].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости нарушения микробиоценоза кишечника от степени тяжести и функциональных особенностей бронхита, стажа курения и возраста больных. Изменение микробиоты кишечника является фактором, который препятствует регенеративным процессам, а также может быть дополнительным источником интоксикации [2] при хронических неспецифических заболеваниях легких.

Выводы.

1. Нарушение микробиоты кишечника, как сопутствующая патология органов дыхания, у трудоспособного мужского населения сельской местности встречается в 25,64 % случаев.

2. Выявлена прямая зависимость интенсивности признаков нарушенного микробиоценоза кишечника от стажа курения, возраста, степени тяжести и функциональных особенностей бронхита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта [Текст] / М.Д. Ардатская // Новости медицины и фармации. – 2010. – №11-12. – С. 331-332.
2. Бабінець Л.С. Вплив спутнього хронічного обструктивного захворювання легень на стан мікробиоценозу товстого кишечника і клінічний перебіг хронічного панкреатиту [Текст] / Л.С. Бабінець, О.С. Квасніцька // Кримський терапевтичний журнал. - 2009, №1. – С. 59-61.
3. Блат С.Ф., Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет [Текст] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011, №1. - С. 66-72.
4. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации [Текст] / В.М. Бондаренко. – Тверь: Триада, 2011. – 88.
5. Гулюк А.Г. Обоснование выбора метода лечения ятрогенного гайморита в зависимости от природы инородного тела и микробной ассоциации [Текст] / А.Г. Гулюк, С.Д. Варжапетян, А.Э. Ташян // Scientific Journal «ScienceRise». – 2014, №5/4(5). - С. 45-53.
6. Дербак Я.С. Клініко-мікробіологічні аспекти стану кишкової мікрофлори у хворих на ішемічну хворобу серця [Текст] / Я.С. Дербак, Е.Й. Архій, Т.В. Іваньо // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». - 2012, випуск 3 (45). - С. 7-9.
7. Жуков В.И. Исследование профиля микробиоценоза кишечника у больных колоректальным раком [Текст] / В.И. Жуков, С.В. Перепада, О.В. Зайцева, О.В. Моисеенко, О.В. Перепада, Т.В. Горбач // Проблемы экологии та медицини. – 2010. - Том 14, №1-2.– С. 8-11.
8. Коваленко Н.К. Видовой состав бифидобактерий пищеварительного тракта людей различных возрастных групп [Текст] / Коваленко Н.К., Полтавская О.А., Зеленая Л.Б. // Мікробіологічний журнал. – 2012. – №1. Т. 74. – С. 8-13.
9. Круглякова Л.В. Клинико-лабораторные особенности хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с дисбактериозом кишечника / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина, Л.Г. Нахамчен, Л.К. Решетникова, М.В. Сулима // Бюллетень. - 2015, Выпуск 55. – С. 27-34. / Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornyye-osobennosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-assotsirovannoy-s-disbakteriozom-kishechnika>
10. Кушкевич І. В. Сульфатвідновлювальні бактерії кишечника людини. II. Роль у розвитку захворювань [Текст] / І. В. Кушкевич // Біологічні Студії / Studia Biologica. – 2012. - Том 6, №2. - С. 221–250.
11. Мошнич О.П. Особливості складу мікробіоти кишківника у дітей раннього віку у хворих на гострий обструктивний бронхіт [Текст] / О. П. Мошнич, В.А. Плахута, О. І. Сміян // 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. - 2014. – Випуск 23 (3). – С. 343-352.
12. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Ппульмонологія” // Київ — 2007. — 146 с.
13. Наказ МОЗ України від 27 червня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» № 555 // Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ20082.html.
14. Решетникова Л.К. Состояние иммунного статуса при

- хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с дисбактериозом кишечника [Текст] / Л.К. Решетникова, С.В. Нарышкина, Л.В. Круглякова, М.В. Сулима // Бюллетень. – 2014, Выпуск 52. – С. 41-46. // Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-immunnogo-statusa-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-assotsirovannoy-s-disbakteriozom-kishechnika>
15. Скрыпник И.Н. Роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов [Текст] / И.Н. Скрыпник // Ліки України. – 2009. - № 6 (132). – С. 65-71.
16. Сміян О.І. Стан мікробиоценозу кишечника та оцінка ефективності застосування Лактовітту Форте при гострих обструктивних бронхітах у дітей раннього віку [Текст] / О. І. Сміян, В. В. Слива, О. П. Мошнич // Здоровье ребенка. – 2011. – №8 (35). – С. 37–44.
17. Степанов Ю.М. Проблеми хвороб органів травлення в наукових дослідженнях [Текст] / Ю.М. Степанов, В.В. Родіонова, І.Ю. Скірда // Гастроентерологія. – 2013, № 3 (49). - С. 8-17.
18. Христин Т.Н. Микробиоценоз кишечника: механизмы развития, клиника дисбиоза и возможная коррекция его нарушений [Текст] / Т.Н. Христин // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - № 1 (51) – С. 86-91.
19. Barton L.L., Hamilton W.A. Sulphate-reducing Bacteria. Environmental and Engineered. Cambridge University Press. – 2007. - 553 p.
20. Macfarlane S. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract [Text] / S. Macfarlane, J.F. Dillon // J. Appl. Microbiol. - 2007. - Vol. 102. - P. 1187–1196.
21. Sethi S. Evaluation for infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, T.F. Murphy / Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-for-infection-in-exacerbations-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease>

SUMMARY

CHANGES INTESTINAL MICROBIOTA IN DIFFERENT AGE GROUPS OF AGRICULTURAL WORKERS WITH CHRONIC NON-SPECIFIC LUNG DISEASE

Masik N., Podolian V., Masik O.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsa, Ukraine

One of inductors various pathological conditions, including respiratory system increasingly acts violation intestinal microbiota. Effect of chronic inflammatory diseases of the lung for diseases of the gastrointestinal tract can be caused by the development of systemic inflammation, chronic infection, metabolic disorders, changes in blood gas, inhaled and systemic corticosteroids, impaired microcirculation.

The aim of this research to study the features of breach of intestinal microbiota and its changes in chronic non-specific lung disease among workers in agriculture.

A total of 195 workers agriculture male patients with chronic nonspecific lung diseases. In 111 (56.92%) diagnosed with chronic obstructive lung disease (COLD), of whom 50 (45.05%) diagnosed with COLD I and 61 (54.95%) – COLD II. At 84 people (43.08%) diagnosed with chronic bronchitis. To determine the state of the microbiota studied the microbiological tests of

stool with the definition of species composition and population level microflora by the procedure R.B. Epstein-Litvak, F.L. Olshansky (1977).

In 50 (25.64%) showed signs of dyspeptic syndrome, as well as reducing the number of bifidobacteria and lactobacilli, Escherichia with normal enzymatic activity and an increase in the number of lactose-negative Escherichia coli, fungi of the genus Candida, Staphylococcus and other representatives of conditionally pathogenic flora. The diagnosis of intestinal dysbiosis of I stage in 36 (72%) people and II stage - in 14 (28%) patients. The most significant clinical changes depended on the stage and functional features of bronchitis, smoking experience, age of male patients.

Keywords: microbiocenosis bowel overgrowth, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У РАБОТНИКОВ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Масик Н.П., Подолян В.Н., Масик О.И.

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

Целью исследования явилось определение особенностей нарушения микробиоты кишечника и его изменений при хронических неспецифических заболеваниях легких у работников сельского хозяйства.

Обследовано 195 работников сельского хозяйства мужского пола, больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Возраст пациентов колебался от 20 до 60 лет. У 111 (56,92%) обследованных установлен диагноз хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), из них у 50 (45,05%) диагностировано ХОЗЛ I степени, у 61 (54,95%) - ХОЗЛ II степени. У 84 (43,08%) обследованных установлен диагноз хронического бронхита. Для определения состояния микробиоты кишечника проводили микробиологические исследования испражнений с определением видового состава и популяционного уровня микрофлоры по методике Р.Б. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Олшанской.

У 50 (25,64%) обследованных обнаружены признаки диспепсического синдрома и снижение количества бифидо- и лактобактерий, эшерихий с нормальной ферментативной активностью и увеличение числа лактозонегативной кишечной палочки, грибов рода Candida, стафилококков и других

представителей условно-патогенной флоры. Диагноз кишечного дисбактериоза I степени установлен у 36 (72%) обследованных, II степени - у 14 (28%). Наиболее выраженные клинические изменения находились в корреляции со стадией и функциональными особенностями бронхита, стажем курения, возрастом.

რეზიუმე

მიკრობიოტის ცვლილებები სოფლის მეურნეობაში დასაქმებულ მუშაკთა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში ფილტვების ქრონიკული არასპეციფიკური დაავადებების დროს

ნ.მასიკი, ვ.პოდოლიანი, ო.მასიკი

ნ.პიროგოვის სახ. ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნაწლავების მიკრობიოცენოზის დარღვევების და ცვლილებების გამოვლენა ფილტვების ქრონიკული არასპეციფიკური დაავადებების დროს სოფლის მეურნეობაში დასაქმებულ პირებში.

გამოკვლეულია სოფლის მეურნეობაში დასაქმებული 195 20-60 წლის ასაკის მამაკაცი ფილტვების ქრონიკული არასპეციფიკური დაავადებით, მათ შორის 111 (56,92%) ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით (ფქოდ), 111-დან 50 (45,08%) აღენიშნა I ხარისხის ფქოდ, 61 (54,95%) - II ხარისხის ფქოდ. 195 ავადმყოფიდან 84 (43,08%) შემთხვევაში დადგენილი იყო ქრონიკული ბრონქიტის დიაგნოზი. ნაწლავების მიკრობიოცენოზის მდგომარეობის დასადგენად ჩატარდა განავლის მიკრობიოლოგიური გამოკვლევა მიკროფლორის პოპულაციური დონის და შემადგენლობის განსაზღვრით, რ.ეპშტეინ-ლიტვაკის და ფ.ოლშანსკის მეთოდების გამოყენებით.

გამოკვლევის შედეგად 50 (25,64%) შემთხვევაში აღმოჩნდა დისპეპსიური სინდრომის ნიშნები, ბიფიდო- და ლაქტობაქტერიების რაოდენობის შემცირება, ეშერეხის ნორმალური ფერმენტული აქტივობით, ასევე ლაქტობონეგატიური ნაწლავის ჩხირის, Candida-ს სახეობის სოკოს, სტაფილოკოკების და პირობით-პათოგენური ფლორის სხვა წარმომადგენელთა რიცხვის ზრდა. I ხარისხის ნაწლავური დიაგნოზი დაისვა 36 (72%) შემთხვევაში, II ხარისხის - 14 (28%). განსაკუთრებულად გამოხატული კლინიკური ცვლილებები დამოკიდებული იყო ბრონქიტის სტადიაზე, მის ფუნქციურ თავისებურებებზე, მწვევლობის სტაჟზე და ავადმყოფების ასაკზე.

2020 ARIA CARE PATHWAYS FOR ALLERGIC RHINITIS – GEORGIA

¹Gotua M., ²Gamkrelidze A., ¹Rukhadze M., ¹Abramidze T., ¹Bochorishvili E., ¹Shengelidze G., ¹Dolidze N., ³Chkhartishvili E., ⁴Bachert C., ⁴Pfaar O., ⁴Schünemann H.J., ⁴Zuberbier T., ⁴Bedbrook A., ⁴Czarlewski W., ⁴Bousquet J.

¹Center of Allergy and Immunology; ²National Center for Disease Control and Public Health of Georgia, ³David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; ⁴the MASK Study Group

In all societies, the burden and cost of allergic diseases are increasing rapidly, and change management strategies are needed to support the transformation of the health care system for integrated care (J. Jean Bousquet and et al., 2019). A meeting was held in Paris, December 3, 2018 for chronic disease care. It was organized by MASK (Mobile Airways Sentinel Network) [19] and POLLAR (Impact of Air Pollution on Asthma and Rhinitis, EIT Health) [18], in collaboration with professional and patient organizations in the field of allergy and airway diseases (Fig. 1). The evaluation of real-life Integrated Care Pathways (ICPs) was recommended for digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity embedding environmental exposure [19].



Fig. 1. Organizations supporting the meeting

ICPs are structured multi-disciplinary care plans detailing key steps of patient care [33]. They promote the translation of guideline recommendations into local protocols and their application to clinical practice [55,76]. AIRWAYS ICPs (Integrated care pathways for airway diseases) (17) were the first steps towards the development of ICPs for rhinitis and asthma multimorbidity [28,51].

In allergic rhinitis (AR), there is an urgent need to develop next-generation guidelines for pharmacotherapy and ICPs for allergen immunotherapy (AIT). Two separate documents were produced following the Paris meeting [16]. An executive summary is presented in this paper (Fig. 2). This will be customized in different countries or regions in order to adapt the conclusions of the papers to local use and health systems.

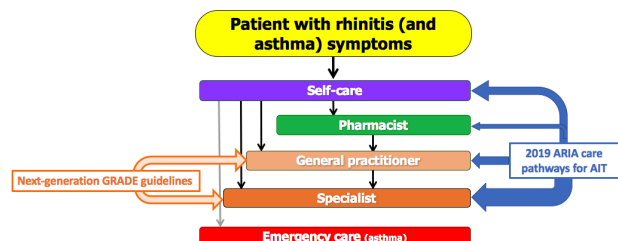


Fig. 2. Next-generation ARIA care pathways considered in the paper

1. Situation in the country

1.1. Prevalence and burden: According to the ISAAC study, the symptoms of rhinoconjunctivitis in the 2013 year were reported in 4.5% (95% confidence limit: 4.0-5.0) of 6- to 7-year-old children and 9.0% (8.2-9.8) of 13- to 14-year-old adolescents [3].

1.2. Specific risk factors: According to the ISAAC study the association was found between symptoms of rhinoconjunctivitis and having the pets inside during the first year of life, as well as self-reported truck traffic on the street of residence in both age groups [3].

Cypress pollen allergy: According to Georgian pollen count data, cypress pollen is the major aeroallergen component in winter and early spring. About 25% of patients attending our allergy clinic had positive diagnostic tests (ImmunoCAP and ISAC) to cypress pollen strongly associated with cypress allergy symptoms. Concerning the clinical expression of cypress pollen allergy, rhinitis and conjunctivitis were the most prevalent symptoms [1,2].

1.3. Health system: Management of Allergic Rhinitis is providing in Georgia according to National Guideline based on ARIA Guideline

1.4. ARIA activities: Continuous Medical Education ARIA Programs for Allergologists, Laringologists, Paediatricians, Primary Health Family Physicians, Patients Educational TV, Radio, social and online Media Programs.

2. Next-generation ARIA-GRADE guidelines

The selection of pharmacotherapy for AR patients aims to control the disease [67].

The GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology explicitly considers all types of study designs but guideline developers often prefer to restrict guidelines to RCTs. GRADE also considers evidence about values and preferences, acceptability and feasibility or directness of findings. There is an increasing trend to use real-world evidence (RWE) to inform clinical practice [97]. Ideally, both types of evidence should be merged.

During the Paris meeting, **next-generation guidelines** for the pharmacologic treatment of AR were developed using existing GRADE-based guidelines for AR [31,32,45] tested using RWE provided by mobile technology [18,19,21,22] and chamber studies. These recommendations were used to refine the MASK algorithm for AR treatment proposed by a consensus group [29].

2.1. Evidence considered for the development of ARIA ICPs

1.1.1 MASK algorithm for AR pharmacologic treatment

The MASK algorithm based on visual analogue scale (VAS) was devised [16] and digitalized [40] to propose step-up or step-down AR treatment, but should be customized depending on the availability of medications and resources in the different countries. (Fig. 3a and 3b).

1.1.2 ARIA 2010, 2016 revision and US Practice Parameters 2017

Although few head-to-head comparisons of medications using RCTs are available [50,53,57], the comparison of AR medications has been proposed by reviews [67] and guidelines [29,31,32,45]. A Health Technology Assessment evaluation concluded that most AR medications had a similar effect [47]. However, this study used a method that was too stringent and that did not enable differentiation between medications.

Assessment of control in untreated symptomatic patient

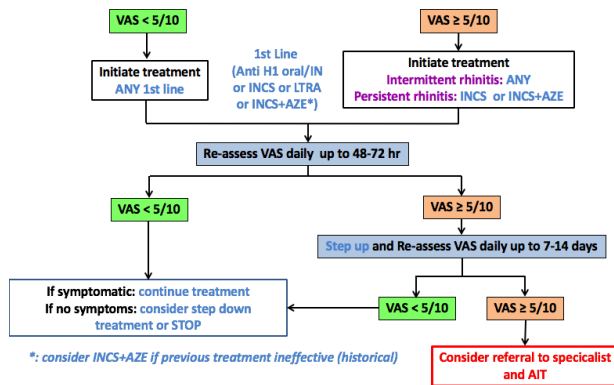


Fig. 3a. Step-up algorithm in untreated patients using visual analogue scale (adolescents and adults) from [16]

The proposed algorithm considers the treatment steps and the patient's preference

VAS levels in ratio

If ocular symptoms remain once treatment has been initiated, add intra-ocular treatment

Assessment of control in treated symptomatic patient

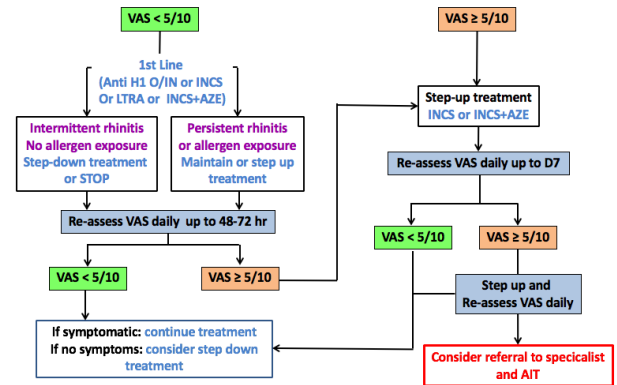


Fig. 3b. Step-up algorithm in treated patients using visual analogue scale (adolescents and adults) from [16]

The proposed algorithm considers the treatment steps and the patient's preference

VAS levels in ratio

If remaining ocular symptoms, add intra-ocular treatment

Table 1. Overall recommendations of ARIA 2017 [31]

1. In patients with SAR, we suggest either a combination of INCS + OAH or INCS alone but potential net benefit may not justify spending additional resources.
2. In patients with PAR, INCS alone are recommended rather than a combination of INCS + OAH
3. In patients with SAR, we suggest either a combination of INCS + INAH or INCS alone but the choice of treatment depends on patient preferences. At initiation of treatment (first 2 weeks), a combination of INCS + INAH might act faster than INCS alone and thus might be preferred by some patients. In settings in which additional cost of combination therapy is not large, a combination therapy might be a reasonable choice
4. In patients with PAR, we suggest either a combination of INCS + INAH or INCS alone

Table 2. Key Clinical Advice of US Practice Parameters [45]

For initial treatment of nasal symptoms of SAR in patients ≥12 years of age, clinicians:
- Should routinely prescribe monotherapy with an INCS rather than a combination of INCS and oral H ₁ -antihistamine.
- Should recommend and INCS over LTRA (for ≥15 years of age).
- For moderate to severe symptoms, may recommend the combination of and INCS and INAH.

The ARIA revision 2016 [31] and the US Practice Parameters 2017 [45] developed independently-used the same methodological approach: GRADE. Interestingly, the same questions were analyzed. Two major outcomes were considered in the treatment of moderate-severe rhinitis: efficacy and speed of action (Tables 1 and 2) and recommendations are similar.

The ARIA 2016 revision [31] and the US Practice Parameters 2017 [45] mainly based on RCTs support the MASK algorithm [29].

1.1.3 Speed of action of medications

Three study types can assess the onset of action of AR medications: the standard Phase III double-blind RCT, park setting studies and allergen exposure chamber (AEC) studies. AECs offer some advantages to assess the onset of efficacy of medications as it can be demonstrated in minutes [58].

In the Ontario [26,78,80,92] and Vienna chambers [54,72,103], several oral and intra-nasal medications were tested. The Ontario Chamber studies show the rapid onset of efficacy for Azelastine and its combinations including MPAzeFlu. Other intranasal H₁-antihistamines have a slower onset of action. Intranasal corticosteroids (INCS) (alone or with oral H₁-antihistamines) are not effective before 2 hrs [26]. The Vienna chamber studies show

that Azelastine and Levocabastine/FF are the fastest acting medications by comparison with oral H₁-antihistamines or ICNS.

1.1.4 Real-world evidence using mobile technology

Next-generation ARIA guidelines tested GRADE recommendations with RWE using data obtained by mHealth tools in order to confirm or refine them as well as the MASK algorithm. Although many mHealth tools are available for AR [99], only MASK has reported data on medications that can be used in RWE [19,23]. The results of the studies are reported in Table 3.

Although adherence is impossible to prove directly as MASK users do not report data every day and may not report all medications used, secondary adherence assessed using modified Medication Possession Ratio (MPR) and Proportion of Days Covered (PDC) was found to be lower than 5% [69].

Limitations of mobile technology. As for all studies using participatory data, potential biases include the likelihood of sampling bias, outcome misclassification and, due to ethical problems, availability of very little information on patient (or day) characteristics. App users are not representative of all patients with rhinitis.

MASK used days in a cross-sectional analysis [19] because there is no clear pattern of treatment and a longitudinal study

Table 3. Results of RWE for the treatment of AR

- Patients did not follow guidelines and often self-medicate.
- Adherence to treatment was poor.
- Patients treat themselves as they need depending on the control of the disease and increase their treatment when they are unwell. However, co-medication does not improve the control.
- MPAzeFlu is superior to ICNS which are superior to oral H1-anti-histamines.

Table 4. Next-generation ARIA-GRADE guidelines

	GRADE recommendation	mHealth RWE	Chamber studies
Oral H ₁ -antihistamines are less potent than INCS BUT many patients prefer oral drugs	[32] No information on patient's preference	[22] (Bedard, press JACI) No information on patient's preference	
Intra-nasal H ₁ -antihistamines are less effective than INCS	[32]	[22] (Bedard, submitted)	
Intra-nasal H ₁ -antihistamines are effective within minutes	[32]		[54,78]
INCS are potent medications	[32,45]	[22] (Bedard, in press JACI, and in preparation)	
The onset of action of INCS takes a few hours to a few days (except for ciclesonide that is effective quicker)	[32]		[79,92]
The combination of INCS and oral H ₁ -antihistamines offers no advantage over INCS	[31,45]	[22] (Bedard, in press JACI)	
The combination of INCS and intra-nasal H ₁ -antihistamines is more potent than INCS	YES in moderate-severe patients: [45] With some restriction depending on costs: [31]	[22] (Bedard, in press JACI)	
The combination of INCS and intra-nasal H ₁ -antihistamines is effective within minutes			[26,72,92]
Leukotriene antagonists are less potent than INCS	[32,45]		

was not feasible since users mostly use the App intermittently.

AR diagnosis was not supported by a physician but most users are likely to have rhinitis (allergic or non-allergic) [19].

Nonetheless, mobile technology is becoming an important tool to better understand and manage AR and adds novel information that was not available with other methods [13,19,87].

Other real-world evidence studies using mobile technology: To our knowledge, there is no other mHealth study to have assessed the efficacy of different medications at large scale.

1.1.5 Disconnection between patient and physician's perspectives

There is a complete disconnection between the physician's prescription and the patient's behaviour for the treatment of pollen-induced AR. The vast majority of allergists prescribe medications for the entire season, recommending the patient to use them regularly, even on days with few symptoms. On the other hand, the vast majority of patients use their medications on-demand when their AR is not well controlled and do not follow guidelines [19,88]. When they are patients themselves, physicians behave like patients when they treat their own AR and do not follow the prescriptions they have written [27].

1.2. Next-generation ARIA-GRADE guidelines

The algorithm proposed a stepwise approach for the selection of AR medications based on GRADE recommendations refined with RWE and chamber studies (Table 4).

The proposed approach confirms the validity of most GRADE

recommendations for AR, allows some conditional evidence to be supported by RWE and provides some new insights. In particular,

- The efficacy of combined oral H₁-anti-histamines and INCS was not found more effective than INCS alone.

- The efficacy of combined intra-nasal H₁-anti-histamines and INCS was found to be more effective than INCS alone.

- Intra-nasal H₁-anti-histamines-containing medications are effective within minutes.

- Higher costs of a fixed combination of INCS and intra-nasal H₁-antihistamines are justified when symptoms are not controlled otherwise [31].

Overall, GRADE AR guidelines agree on certain important points [29,32,33,45] (Box 1).

The ARIA algorithm for AR was tested with randomized controlled trials (RCTs), observational research RWE and chamber studies. The overall algorithm was found appropriate and no change was needed.

These guidelines will inform ICPs and will be included in the DG Santé **digitally-enabled, integrated, person-centered care**. They represent the Change Management strategy of ARIA Phase 4 {Bousquet, 2019 #34207}.

3. 2020 ARIA care pathways for Allergen Immunotherapy (AIT)

Allergen immunotherapy (AIT) is a proven therapeutic option for the treatment of AR and/or asthma by sublingual (SLIT) or

Box 1. Recommendations for pharmacotherapy in allergic rhinitis

- Oral or intra-nasal H ₁ -anti-histamines are less effective than intra-nasal corticosteroids (INCS) for the control of all rhinitis symptoms [32,90,93,101]. They are however effective in many patients with mild/moderate disease and many patients prefer oral medications to intra-nasal ones.
- Comparisons between oral and intra-nasal H ₁ -anti-histamines differ between recommendations and definite conclusions have not been reached.
- In patients with severe rhinitis, INCS represent the first-line treatment. However, they need a few days to be fully effective.
- The combination of an oral H ₁ -anti-histamine and an INCS does not offer a better efficacy than INCS alone [31,45] although this practice is common globally.
- MPAzeFlu, the combined intranasal FP and Azelastine (Aze) in a single device, is more effective. Comparisons between oral and intra-nasal H ₁ -anti-histamines differ between recommendations and definite conclusions have not been reached than monotherapy and indicated when monotherapy with INCS is considered inadequate [31,36, 45,50,68,94,95], for those with severe AR or for patients who want a rapid symptom relief [31,45]. A chamber study confirmed the speed of onset of the combination [6,26].
- All recommended medications are considered to be safe at the usual dosage. First-generation oral H ₁ -antihistamines are sedating and should be avoided [38] as well as a prolonged use of nasal vasoconstrictors.
- Intra-muscular depot corticosteroids are contra-indicated for AR.

sub-cutaneous (SCIT) routes [11,32,49,71,82,89,91]. The efficacy demonstrated in double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials (DB-PC-RCT) was confirmed in studies using prescription databases and translates into real life [104]. In most countries, AIT is more expensive than other medical treatments for AR or asthma [42,66] and should therefore be considered in patients within a stratified medicine approach [24]. Many AIT guidelines [11,32,49,63,71,82,89,91] have been produced but the evidence-based method varies, many are complex and none propose ICPs. ARIA 2019 has produced ICPs for both SCIT and SLIT [16] summarized in this paper.

3-1- Allergens to be used

- **Relevant extract:** The decision to prescribe AIT should be based on symptoms during allergen exposure, demonstration of sensitization and availability of good-quality extracts, when possible standardized [11,12].

- **Extrapolation to untested products:** AIT products have to show efficacy and safety in line with regulatory requirements [8,39,59]. Allergen extracts cannot be regarded as generics. In the EU, each individual product (individual product or mixtures), with the exceptions made by the EMA (European Medicines Agency) or the PEI (Paul Ehrlich Institute), must prove its efficiency [39]. Exceptions relate to homologous groups defining allergens with a significant clinical cross-reactivity [39].

- **Mixing extracts:** There is no evidence that mixing different allergens has the same effect as separately administering individual allergens. Mixing can result in a dilutional effect and allergen degradation. The EMA has recommended only to use mixed products of allergens represented by the allergen sources from homologous groups [39]. A recent report from an NIH-sponsored international workshop on aeroallergen immunotherapy outlines trial concepts to address this important knowledge gap [102].

- **Named Patient Products (NPPs):** In many countries, NPPs are used to individualize the treatment to patients. However, this practice requires appropriate confirmatory trials and RWE. NPPs are marketed on exception from the European legislation on allergen extracts [25,82].

- **Polysensitized patients:** Patients are often sensitized (IgE) to many allergens (polysensitization), but not all of these sensitizations may be clinically relevant. Therefore, it is important to use allergens inducing allergic symptoms and not sensitizations

potentially irrelevant for the patient. Single extracts are effective in polysensitized patients [43,44,74].

4.2. Safety

4.2.1. Subcutaneous immunotherapy (SCIT)

A typical reaction (local reaction) is redness and swelling at the injection site immediately or several hours after the injection. Sometimes, sneezing, nasal congestion or hives can occur (systemic reactions) [41]. Serious reactions to injections are very rare but require immediate medical attention. Most serious reactions develop within 30 minutes after the injections and it is therefore recommended that patients wait in their doctor's office for at least 30 minutes after an injection.

4.2.2. Sublingual immunotherapy (SLIT)

Allergen drops or tablets have a more favorable safety profile than injections. SLIT can be administered at home after the first dose which is administered under the supervision of a physician. The large majority of adverse events are local (mouth itching, lip swelling, nausea) and spontaneously subside after the first days of administration. The severity of local side effects is graded according to persistence and impact on quality of life [77]. In some countries excluding Europe, SLIT tablets include a warning about possible severe allergic reactions, and adrenaline-auto injectors are routinely recommended.

4.3. Patient's views

The patient's perspective should always be considered to enable shared decision making (SDM). There are contrasting real-life studies assessing the level of knowledge, perceptions, expectations and satisfaction of AIT [9,73]. However, a lack of information of allergic patients is common and communication leading to increased patient knowledge and satisfaction should be improved [37,98].

Adherence to AIT is crucial for its efficacy. Non-adherence to an AIT schedule and premature discontinuation are common [86]. There are controversial results on the rate of AIT adherence but it may be low [10]. A well-organized allergologist time schedule not only increases safety but also offers the possibility of close follow-up and an increase in patient adherence [86].

SDM should be applied from a medico-legal standpoint using current medical knowledge. Furthermore, the physician has the obligation to inform the patient about treatment options, risks and benefits according to professional standards [7].

3.3. Pharmacist's views

Most patients self-manage their AR with insufficient interactions with their physician [61]. Community pharmacists are the most accessible health professionals to the public and AR is one of the most common diseases managed by pharmacists [14,15]. AIT products are available in pharmacies of many countries and the pharmacist must be well-informed about this treatment. Pharmacists may play an important role in educating patients about adherence, the commitments involved in AIT as well as its risk-benefits.

3.4. General Practitioner's views

In many countries, the diagnosis and management of allergic disorders take place almost exclusively in primary care [46,56]. The continuous, easy to access and holistic role of primary care is vital in AR management and patient-centred SDM [52,84]. However, few general practitioners (GPs) receive any formal undergraduate or postgraduate training in allergy [96]. SCIT could also be performed in primary care and, although associated with some risks, these can be minimized when given by trained GPs who carefully select patients in an appropriate environment with available primary care facilities for treating systemic anaphylactic reactions [4,62].

3.5. Practical approach for patient stratification in AIT

AIT must be prescribed by a specialist. SDM is essential for AIT. AIT is an expensive treatment in many countries and should be offered to stratified patients. Moreover, patients should know whether AIT is covered by their health system or insurance companies and whether it will generate partial out-of-pocket costs or will need to be fully covered out-of-pocket.

3.5.1 Stratification of allergic patients for AIT

The role of precision medicine in selecting an AIT regimen was proposed by an expert meeting [35] (Table 5).

The Flow of Precision Medicine approach in allergic disease has been proposed (Fig. 4) [24,35]. In some instances, AIT can be offered to patients whose AR is controlled by pharmacotherapy such as those who may develop thunderstorm-induced asthma [64,75]. AIT should also be considered even in moderate AR, particularly (but not necessarily only) in patients who had asthma exacerbations during the pollen season and live in geographically at-risk regions.

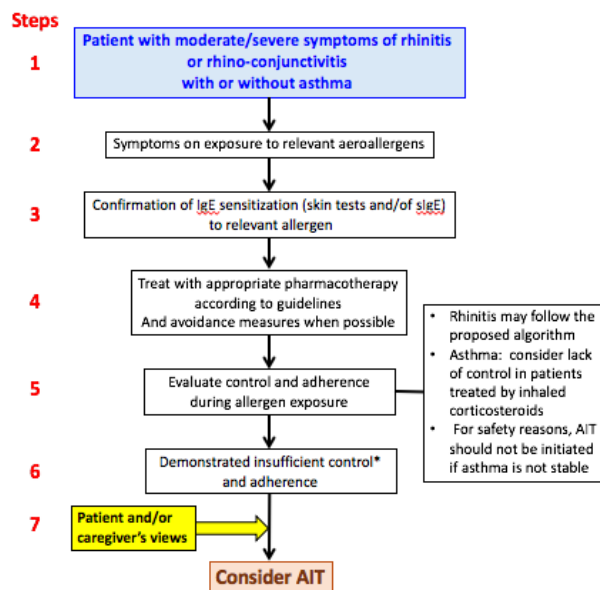
3.5.2. Rhinitis and rhinoconjunctivitis in adolescents and adults

Guidelines and various statements by experts for AR pharmacotherapy usually propose the approach summarized in Box 1 [31,32,45]. All recommended medications are considered to be safe at the usual dosage except for first-generation oral H₁-anti-histamines and intra-muscular depot corticosteroids which should be avoided [38].

For step-up and step-down management, a simple algorithm was devised by MACVIA (Fig. 2b) [29].

Table 5. Precision Medicine in the indication of AIT (adapted from [24] and [35])

Precise diagnosis with history, skin prick tests and/or specific IgE and, if needed, component-resolved <i>in vitro</i> diagnosis (CRD) [34]. In some rare instances, provocation tests may be needed.
Proven indications: Allergic rhinitis, conjunctivitis and/or asthma.
Allergic symptoms predominantly induced by the relevant allergen exposure.
Patient stratification: Poor control of symptoms despite appropriate pharmacotherapy according to guidelines with adherence to treatment during the allergy season and/or the alteration of the natural history of allergy. Mobile technology may become of relevant importance to stratifying patients (mHealth biomarker).
Demonstration of efficacy and safety for the product with relevant trials.
Shared decision making: the patient (and caregiver)'s views represent an essential component.



*: There are some exceptions

Fig. 4. Flow of precision medicine for AIT (adapted from [24] and [35])

3.5.3 Asthma in adolescents and adults

AIT should not be considered for severe and/or uncontrolled asthma patients [85]. Biologics in severe asthma and AIT in allergic diseases target two different populations.

An algorithm is not yet available for asthma. GINA (Global Initiative for Asthma) has endorsed SLIT for house dust mite asthma [48]. From the SmPC for the approved SLIT house dust mite tablet, (i) the patient should not have had a severe asthma exacerbation within the last 3 months of AIT initiation, (ii) in patients with asthma and experiencing an acute respiratory tract infection, initiation of treatment should be postponed until the infection has resolved, (iii) AIT is not indicated for the treatment of acute exacerbations and patients must be informed of the need to seek medical attention immediately if their asthma deteriorates suddenly, (iv) mite AIT should initially be used as an add-on therapy to controller treatment, and reduction in asthma controllers should be performed gradually under the supervision of a physician according to management guidelines.

No other AIT product has been approved in the EU as a primary indication for asthma.

3.5.4. Multimorbidity.

Multimorbidity, the co-existence of more than one allergic disease in the same patient, is very common in allergic diseases and over 85% of patients with asthma also have AR. On the oth-

er hand, only 20-30% of patients with AR have asthma. AR multimorbidity increases the severity of asthma [5]. AIT can control AR, conjunctivitis and asthma multimorbidity. In the conditions and authorization of a SLIT mite tablet, multimorbidity was recognized as an indication for mite SLIT.

3.5.5. Children.

AIT is effective in children [65] and may have a long-term effect after it is stopped [81]. A recent study of SLIT [100], a previous study of grass pollen SCIT (70) and a meta-analysis [60] have all provided some evidence that AIT may delay or prevent the onset of asthma in children with rhinitis. However, the meta-analysis showed a limited reduced short-term risk of developing asthma with unclear benefit over the longer term [60]. Thus, AIT can be initiated in children with moderate/severe AR that is not controlled by pharmacotherapy. In such children without asthma, the possibility of preventing the onset of asthma should be taken into consideration, although more studies are needed for an unreserved indication [49].

3.5.6. Allergen immunotherapy in older age adults

The immunologic and allergic characteristics of older allergic patients differ from those of middle-aged adults. Limited studies suggested that AIT may be effective in this population [30]. More data are required.

3.6. mHealth in the AIT precision medicine approach

Patient stratification can be facilitated using electronic diaries obtained by cell phones [20,22] or other mHealth tools. After a single year of survey, physicians can assess (i) whether moderate-severe uncontrolled disease is present, (ii) whether symptoms are associated with pollen season or other allergen exposure, (iii) whether adherence to pharmacologic treatment is achieved, (iv) the duration of uncontrolled symptoms and (v) the impact on work or school productivity. An electronic clinical decision support system may in the future help the stratification of patients for AIT [40].

Follow-up of patients under AIT. The same approach can be proposed for the follow up of patients on AIT to assess its efficacy [83].

Conclusions. AIT is an effective treatment for allergic diseases caused by inhaled allergens. Its use should, however, usually be restricted to carefully selected patients who are unresponsive to appropriate pharmacotherapy according to guidelines and for whom effective and cost-effective AIT is available.

REFERENCES

1. Abramidze T, E Bochorishvili, N Chikhelidze, A Gamkrelidze, M Gotua. Cypress pollen allergy in Georgia. EAACI 2019, Lisbon, Portugal, ALLERGY 74, 621
2. Abramidze T, Gotua M, Chikhelidze N, Cheishvili T, Gamkrelidze A. Plant aeroallergens in two major cities of Georgia - Tbilisi and Kutaisi. Georgian Med News. 2017 Mar;(264):75-80
3. Abramidze T, M Gotua, M Rukhadze, N Lomidze, N Mgaloblishvili. A. Gamkrelidze. Prevalence trends and risk factors of rhinoconjunctivitis-two cross-sectional studies in Georgia, EAACI 2014, Copenhagen, Denmark, ALLERGY 69, 2014, p.477
4. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2006;61 Suppl 82:1-20.
5. Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, Pereira AM, Malinovschi A, Janson C, et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012. Clin Transl Allergy. 2018;8:13.
6. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. Clin Transl Allergy. 2018;8:25.
7. Bachert C, Gräfin-von-Strachwitz-Helmstatt K. Zur Diskussion gestellt: Der Arzt und die Spezifische Immuntherapie im Spannungsfeld von Leitlinie, Wirtschaftlichkeit und Medizinrecht. Allergologie. 2016;39:381-8.
8. Bachert C, Larche M, Bonini S, Canonica GW, Kundig T, Larenas-Linnemann D, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. World Allergy Organ J. 2015;8(1):29.
9. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, Boot JD, Diamant Z, Braido F, et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. Respir Med. 2013;107(3):361-7.
10. Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Nonadherence to Immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36(1):205-13.
11. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, Bridgewater J, Rabin RL, Hoefnagel M, et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. Allergy. 2018;73(4):816-26.
12. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, Timon M, Slater JE, Rabin RL, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. Allergy. 2018;73(1):64-76.
13. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(1):21-6.
14. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenco O, Novellino E, Bialek S, et al. ARIA pharmacy 2018 «Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy». Allergy. 2018.
15. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, Yan KY, Armour C, Ryan D, et al. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. J Asthma. 2018;55(6):684-94.
16. Bousquet J, Jean , Schünemann Holger J. , et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. Clin Transl Allergy(December 2019) 9:44 DOI: 10.1186/s13601-019-0279-2
17. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). Eur Respir J. 2014;44(2):304-23.
18. Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pepin JL, et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. Clin Transl Allergy. 2018;8:36.
19. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. Clin Transl Allergy. 2018;8:45.
20. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais Almeida M, Todo Bom A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. Allergy. 2018;73(2):505-10.
21. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, Arnavielhe S, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. Allergy. 2018;73(8):1622-31.
22. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK ob-

- servational pilot study. *Allergy*. 2018;73(9):1763-74.
23. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:47.
24. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
25. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(5 Pt 1):401-5.
26. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1726-32.
27. Bousquet J, Murray R, Price D, Somekh D, Munter L, Phillips J, et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018.
28. Bousquet J, Onorato GL, Bachert C, Barbolini M, Bedbrook A, Bjermer L, et al. CHRODIS criteria applied to the MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network) Good Practice in allergic rhinitis: a SUNFRAIL report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:37.
29. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367-74 e2.
30. Bozek A, Kolodziejczyk K, Kozłowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:43.
31. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines - 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
32. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
33. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ*. 1998;316(7125):133-7.
34. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.
35. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):31.
36. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1282-9 e10.
37. Chivato T, Alvarez-Calderon P, Panizo C, Abengoza R, Alias C, Al-Bacch A, et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy*. 2017;15:1.
38. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. 2010;65(4):459-66.
39. Committee for medicinal products for human use (CPMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London, 20 November 2008. 2008.
40. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, Van Eerd M, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640-53.
41. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-74, 74 e1-74 e7.
42. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ*. 2004;13(5):437-52.
43. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1338-45.
44. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717-25 e5.
45. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489-511 e41.
46. Finlay I, Egnor W. Allergy--will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med*. 2010;103(11):430-1.
47. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, Falzon L, Mauger B, Samson D, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2013.
48. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). wms-GINA-2018-report-V13-002pdf. 2018.
49. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728-45.
50. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):168-73.
51. Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017). *Clin Transl Allergy*. 2017;7:49.
52. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72(9):1297-305.
53. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frolund L, Wolff HH, et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(1):124-8.
54. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tab-

- lets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(1):151-7.
55. Hujala A, Taskinen H, Rissanen S. In: Richardson E, van Ginneken E, editors. How to support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? European Observatory Policy Briefs. Copenhagen (Denmark)2017.
56. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, Hoffman HJ, Bohle B, Hellings P, et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy.* 2014;69(6):708-18.
57. Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med.* 2001;161(21):2581-7.
58. Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(6):595-604.
59. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):33.
60. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):18-29.
61. Kuehl BL, Abdunour S, O'Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare professional in patient self-management of allergic rhinitis. *SAGE Open Med.* 2015;3:2050312115595822.
62. Landi M, Meglio P, Praitano E, Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW. The perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care setting. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):15.
63. Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amerigo D, Parisi C, Nakonechna A, Luna-Pech JA, Wedi B, et al. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II. *Allergy.* 2018;73(3):664-72.
64. Lee J, Kronborg C, O'Hehir RE, Hew M. Who's at risk of thunderstorm asthma? The ryegrass pollen trifecta and lessons learnt from the Melbourne thunderstorm epidemic. *Respir Med.* 2017;132:146-8.
65. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy.* 2018.
66. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess.* 2013;17(27):vi, xi-xiv, 1-322.
67. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):682-8 e6.
68. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):301-11.
69. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M, et al. Self-Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. *J Aging Res.* 2015;2015:682503.
70. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):251-6.
71. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy.* 2018;73(4):739-43.
72. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, Miller SR, Gupta A, Boardley R, et al. The improved efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the individual components in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(8):1346-55.
73. Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:381-7.
74. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Wurtz SO, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy.* 2013;68(2):252-5.
75. O'Hehir RE, Varese NP, Deckert K, Zubrinich CM, van Zelm MC, Rolland JM, et al. Epidemic Thunderstorm Asthma Protection with Five-Grass Pollen Tablet Sublingual Immunotherapy: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):126-8.
76. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy.* 2018;122(1):4-11.
77. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):93-8.
78. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):499-503.
79. Patel P, Patel D, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2008;87(6):340-53.
80. Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalias H, Brubaker M, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):918-24.
81. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy.* 2018;5(3):275-90.
82. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.
83. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization

of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854-67.

84. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, Lisspers K, Ostrem A, Stallberg B, et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J*. 2010;19 Suppl 1:S1-20.

85. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897-909.

86. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2018;1-9.

87. Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(10):1246-54.

88. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:39.

89. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-98.

90. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102-16.

91. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, Kristiansen M, Zaman H, Sheikh A, et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018;73(4):827-36.

92. Salapatek AM, Lee J, Patel D, D'Angelo P, Liu J, Zimmerer RO, Jr., et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(3):221-9.

93. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):856-89.

94. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(2):197-206.

95. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(1 Suppl):S1-43.

96. Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school: comparison of the described and delivered curriculum. *Prim Care Respir J*. 2007;16(1):16-21.

97. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-7.

98. Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, Smith N, Leatherman B, Bielory L, et al. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(3):219-26.

99. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, Fokkens W, Gorris S, Pugin B, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2019.

100. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass

sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):529-38 e13.

101. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2 Suppl):S1-84.

102. Wheatley L, Wood R, Nadeau K, Liu A, Zoratti E, Bacharier L, et al. Mind the gaps: Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An NIAID/AHRQ workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;in press.

103. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, Rousell V, Salmon E, Horak F. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(6):1833-40.

104. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-77.

SUMMARY

2020 ARIA CARE PATHWAYS FOR ALLERGIC RHINITIS – GEORGIA

¹Gotua M., ²Gamkrelidze A., ¹Rukhadze M., ¹Abramidze T., ¹Bochorishvili E., ¹Shengelidze G., ¹Dolidze N., ³Chkhartishvili E., ⁴Bachert C., ⁴Pfaar O., ⁴Schünemann HJ., ⁴Zuberbier T., ⁴Bedbrook A., ⁴Czarlewski W., ⁴Bousquet J.

¹Center of Allergy and Immunology; ²National Center for Disease Control and Public Health of Georgia, ³David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia; ⁴the MASK Study Group

Allergic rhinitis is the most common chronic disease worldwide. Treatment guidelines have improved the knowledge on rhinitis and have had a significant impact on AR management. In 20 years, ARIA has considerably evolved from the first multimorbidity guideline in respiratory diseases to the digital transformation of health and care. Allergic rhinitis in Georgia, Next-generation ARIA-GRADE guidelines and ARIA, 2020 care pathways for Allergen Immunotherapy have been discussed in this review.

Keywords: allergic rhinitis, ARIA, immunotherapy.

РЕЗЮМЕ

ARIA, 2020 - ПУТИ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В ГРУЗИИ

¹Готуа М., ²Гамкrelидзе А., ¹Рухадзе М., ¹Абрамидзе Т., ¹Бочоршвили Э., ¹Шенгелидзе Г., ¹Долидзе Н., ³Чхартишвили Е., ⁴Бахерт С., ⁴Пфаар О., ⁴Шунеман Х., ⁴Цубербайер Т., ⁴Бедбрук А., ⁴Царлевский В., ⁴Буске Ж.

¹Центр аллергии и иммунологии; ²Национальный центр по контролю заболеваемости и общественного здоровья; ³Медицинский университет Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия; ⁴MASK Исследовательская группа

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенным хроническим заболеванием во всем мире. Руководство по лечению улучшили знания о рините и оказали

существенное влияние на менеджмент АР. За 20 лет ARIA значительно развилась от первого руководства по мультиморбидным заболеваниям органов дыхания до цифровой трансформации здравоохранения и медицинской помощи. В

настоящей работе обсуждаются пути лечения аллергического ринита в Грузии, рекомендации ARIA-GRADE следующего поколения и ARIA, 2020, а также вопросы иммунотерапии аллергенами.

რეზიუმე

2020 ARIA ალერგიული რინიტის მკურნალობის გზები - საქართველო

¹მ. გოთუა ²ა. გამყრელიძე, ³მ. რუხაძე, ¹თ. აბრამიძე, ¹ე. ბოჭორიშვილი, ¹გ. შენგელიძე, ¹ნ. დოლიძე, ³კ. ჩხარტიშვილი, ⁴კ. ბახერც, ⁴ო. პუპარ, ⁴ხ. შენემან, ⁴ტ. ცუბერბაიერ, ⁴ა. ბედბრუკ, ⁴ვ. ცარლევსკი, ⁴კ. ბუსკე

¹ალერგიისა და იმუნოლოგიის ცენტრი; ²დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი; ³დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო; ⁴MASK კვლევითი ჯგუფი

ალერგიული რინიტი არის ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული დაავადება მთელ მსოფლიოში. მკურნალობის ახალმა გაიდლაინებმა გააუმჯობესა ცოდნა ალერგიული რინიტის შესახებ და მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინა მის მენეჯმენტზე. 20 წლის განმავლობაში ARIA-მ მნიშვნელოვანი ევოლუცია განიცადა რესპი-

რაციული დაავადებების პირველი მულტიმორბიდული სახელმძღვანელოდან ჯანმრთელობისა და მოვლის ციფრული მიმართულებამდე. საქართველოში ალერგიული რინიტი, შექმნილი თაობის ARIA-GRADE გაიდლაინები და ARIA, 2020 მკურნალობის გზები იმუნოთერაპიის ნაოვლით განხილულია მოცემულ სტატიაში.

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДАГОГИЧЕСКОМ ВУЗЕ

Койчева Т.И., Будник А.А., Хижняк И.А.

*Государственное учреждение «Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»,
кафедра педагогики, кафедра славянского языкознания, кафедра украинской филологии
и методики преподавания дисциплин специальности, Одесса, Украина*

Приоритетным заданием в работе высших учебных заведений Украины по сей день является сохранение здоровья студентов, т.е. разработка и внедрение разнообразных технологий здравоохранения в учебно-воспитательный процесс, что отражено в государственных документах о стратегических направлениях развития современного образования: в «Национальной доктрине развития образования в Украине в XXI веке», Законе Украины «Про образование», «Про высшее образование», Концепции национального развития студенческой молодежи. Особенно актуальной данная проблема стала в связи с внедрением инклюзивного обучения. И если изучению методов и технологий обучения детей с определёнными физическими недостатками в школе посвящено много научных исследований [12,13], то здоровьесберегающие технологии в ВУЗе остаются фактически неизученными [1-3,5-8,11-13].

По данным Всемирной организации здравоохранения, с каждым годом увеличивается число студентов с определёнными хроническими заболеваниями, которые обостряются во время обучения на фоне хронического недосыпания, стрессов, интенсификации учебного процесса, недостаточности физической активности, отсутствия индивидуального подхода к студентам. Все это приводит к гиподинамии, ухудшению зрения, ожирению, нарушению функций щитовидной железы, ЖКТ. Почти 20% студентов имеют в анам-

незе более 5 диагнозов, а ежегодные профилактические медицинские осмотры констатируют плачевную картину. Современная медицина в Украине предлагает лечение болезней, не уделяя должного внимания профилактике.

В особом внимании нуждаются студенты с определёнными физическими потребностями, лечением и сохранением здоровья которых занимаются, в основном, их родители. И если в школьные годы школа и государство пытаются следить за здоровьем учеников (ежегодные профосмотры, группы диспансерного учёта, уроки физкультуры и ЛФК), то в период студенчества профилактические меры фактически отсутствуют.

Именно поэтому заданием ВУЗов является сохранение духовного, физического, психического здоровья студентов, формирование у них ответственного отношения к собственному здоровью. В связи с этим возникает потребность в разработке технологий, которые, облегчая приобретение новых знаний, помогают сохранять здоровье учащихся. В последнее время активно формируется новая научная область в образовании – здоровьесберегающие образовательные технологии, которые объединяют все направления деятельности учебного заведения в формировании, сохранении и укреплении здоровья учащихся. Проблема разработки, внедрения и использования в педагогической деятельности здоровьесберегающих образовательных технологий будущими учителями – студентами педагогических ВУЗов – является

приоритетной, т.к. будущие учителя обязаны обеспечить интеллектуальное, морально-волевое, эстетическое, физическое, эмоциональное, духовно-нравственное развитие личности своего подопечного, что осуществляется в пределах здоровьесберегающих образовательных технологий.

Цель исследования заключается в научно-теоретическом обосновании здоровьесберегающих образовательных технологий в ходе работы со студентами педагогического ВУЗа.

Задачи исследования: проанализировать суть здоровьесберегающих образовательных технологий в работе со студентами с особыми потребностями; описать методику использования здоровьесберегающих образовательных технологий; экспериментально доказать эффективность предложенной методики использования здоровьесберегающих образовательных технологий в работе с будущими педагогами.

Материал и методы. Для решения поставленных задач использованы аналитический метод (для анализа научной литературы, определения тенденций и критического анализа процесса методического развития), диагностический, экспериментальный и систематический методы.

Формирование морально и физически здоровой нации является одной из приоритетных задач, которые стоят перед государством. Для решения поставленной задачи необходимо сформировать у учащихся понимание закономерностей и понятий взаимосвязи безопасного человеческого поведения, здорового образа жизни, умения ценить как свою, так и чужую жизнь.

Согласно клиническим исследованиям, а также анализу научной литературы, резюмируем, что здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благосостояния, а не только отсутствие болезней или физических недостатков. Каждый человек стремится быть здоровым, чувствовать себя в безопасности, но на пути к этой гармонии встречаются преграды, современный мир ставит перед человеком всё новые испытания, преодолеть которые без определённой подготовки всё труднее. Без знания и понимания всех потенциальных возможностей организма невозможно активное творческое долголетие. С давних времён педагоги и врачи обращали внимание на то, что успеваемость студента напрямую связана с состоянием его здоровья. Чем хуже успеваемость, тем хуже здоровье учащегося, и преподаватель играет не последнюю роль в процессе выздоровления студента. Владая определёнными педагогическими технологиями, постоянно взаимодействуя с родителями, врачами, психологами, учитель должен строить свои занятия, организовывать учебную деятельность, учитывая здоровьесберегающие технологии. Особенно актуально это в отношении студентов педагогических ВУЗов, поскольку именно они как будущие педагоги должны знать и уметь применять на практике здоровьесберегающие образовательные технологии, т.к. со школы начинается формирование здорового образа жизни у подрастающего поколения.

С другой стороны, студенты также являются одним из звеньев цепочки здоровья нации. Если сам учитель не умеет сохранять (сберечь) своё здоровье, то он не сможет этому научить своих учеников. Поэтому во время учебно-воспитательных занятий со студентами следует проводить целенаправленную работу по формированию у них валеологического сознания, навыков здорового образа жизни.

В связи с тем, что в современной науке выделилась отдельная группа обучающих технологий, которую принято называть здоровьесберегающие технологии, дадим рабочее определение данному понятию.

Здоровьесберегающие технологии – это технологии, которые создают безопасные условия для пребывания, обучения в школе или ВУЗе, которые решают задачи рациональной организации воспитательного процесса, учитывая возрастные, гендерные, индивидуальные особенности и гигиенические требования в соответствии с учебной и физической нагрузкой учащихся.

Здоровьесберегающие технологии должны, с одной стороны, сформировать у учащихся специальные знания, умения, навыки сохранения и укрепления своего здоровья, формирование индивидуального здорового образа жизни, а с другой стороны – предоставить основу для самостоятельных попыток личностного усовершенствования, психики и эмоций.

Традиционно к здоровьесберегающим технологиям относят:

- здоровьесберегающие (прививки, обеспечение двигательной деятельности, витаминизация, организация сбалансированного питания);
- оздоровительные (физическая подготовка, физиотерапия, ароматерапия, арт-терапия);
- обучение здоровью (введение соответствующих тем в программы учебных дисциплин);
- воспитание культуры здоровья (деятельность валеологических кружков и клубов, дополнительные занятия, воспитательные мероприятия, спортивные состязания, развлечения, конкурсы, викторины) [1,5,7,9,10,11].

В ходе исследования следует рассмотреть несколько групп здоровьесберегающих технологий, которые применяются в системе образования. Их особенностью являются различные подходы к здравоохранению и, соответственно, разные методы и формы работы.

Физкультурно-оздоровительные технологии направлены на физическое развитие: закаливание, тренировка силы, выносливости, скорости, ловкости и других качеств. В основном они реализуются на занятиях физкультуры, в разнообразных спортивных секциях. Экологические здоровьесберегающие технологии – воспитание у студентов любви к природе, потребности заботиться о ней, привлечение их к исследовательской деятельности в сфере экологии. Технологии обеспечения безопасности жизнедеятельности реализуются специалистами по охране труда, защиты в чрезвычайных ситуациях, пожарной службе. Грамотность студентов в этих вопросах обеспечивается изучением академического курса «Охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности». Медико-гигиенические технологии – использование профилактических программ, контроль и помощь в обеспечении гигиенических условий в соответствии с санитарными нормами.

Здоровьесберегающие образовательные технологии – самые значимые из всех перечисленных по степени влияния на здоровье студентов. Отличительной чертой указанных технологий является использование психолого-педагогических приёмов, методов, технологий для решения возникающих проблем. Учеными выделяются четыре группы здоровьесберегающих образовательных технологий:

1. Защитно-профилактические технологии;
2. Компенсаторно-нейтрализующие технологии;
3. Стимулирующие технологии;
4. Информационно-обучающие технологии [3,6,8,10,14,15].

Здоровьесберегающие технологии – это одновременно и технологии, которые создают безопасные условия для пребывания, обучения и работы молодёжи, а также, которые

решают задания рациональной организации воспитательного и образовательного процессов, соответствие учебной и физической нагрузок возможностям студентов. Целью всех здоровьесберегающих технологий является обучить молодёжь умениям и навыкам здорового способа жизни и использованию этих знаний в повседневности.

В современном образовательном процессе все здоровьесберегающие технологии состоят из следующих форм и видов работы: разнообразные формы организации учебно-воспитательного процесса с учётом их влияния как на психическое, так и физиологическое здоровье учащихся; коррекция нарушений соматического здоровья с использованием комплекса оздоровительных и медицинских мероприятий без отрыва от учебного процесса; контроль за организацией санитарно-гигиенических норм учебно-воспитательного процесса; медико-психолого-педагогический мониторинг состояния здоровья, физического и психического развития учащихся; разработка и реализация учебных программ с формированием у учащихся навыков здорового образа жизни и профилактики вредных привычек; деятельность службы психологической помощи учителям и учащимся в преодолении стрессов, состояния тревоги; организация и контроль за сбалансированным питанием всех учащихся, мероприятий, которые способствуют сохранению и укреплению здоровья как студентов, так и преподавателей [2].

Реализация всех вышеперечисленных форм и видов невозможна без чёткого понимания всеми участниками учебного процесса солидарной ответственности за состояние здоровья учащихся, без овладения необходимыми здоровьесберегающими технологиями, реализации полученных знаний, умений, навыков на практике, в тесной взаимосвязи друг с другом, с врачами, с самими студентами.

Как показывают исследования последних лет [1,6,8-12], здоровье учащихся это не только соматическое здоровье, не менее значимым остается и сохранение психического, духовного и социального здоровья молодёжи.

Психологическое здоровье создают позитивный настрой, эмоции, самовоспитание, воля, мотивация поведения. Негативно влияют на него стрессы, психотравмы, вредные привычки. Духовное здоровье – это идеал здорового человека, традиции и культура его народа, позитивные духовные характеристики, развитие духовности. Социальное здоровье – это этика семейных отношений, социальное обеспечение жизненноважных нужд, социальная адаптация, здоровье нации в целом, формирование потребности вести здоровый образ жизни [14,15].

По данным социологических служб, огромное количество студентов в период учебного процесса находятся в состоянии хронической усталости, что приводит к нервно-психическому истощению, а в дальнейшем в 50% случаев к разного рода невротическим нарушениям, а у 10% – к суициду [1,3,4]. Именно поэтому весьма значимо создать благополучную атмосферу в учебном заведении, что позволит каждому студенту раскрыть в полной мере свой творческий потенциал, пространство для личностного роста как в интеллектуальной, так и в духовной, социальной, волевой и эмоциональной сферах.

Судя о здоровьесберегающих технологиях в педагогическом вузе, необходимо рассмотреть технологии сохранения именно психического здоровья студентов. В исследовании выдвинуто предположение, что поскольку от психического здоровья будущих педагогов зависит духовное, интеллектуальное, психическое здоровье нации, то профилактика

стрессоустойчивости и сохранение психического здоровья студентов эффективны при реализации экспериментальной программы, разработанной на основе активного внедрения здоровьесберегающих технологий в образовательный и воспитательный процесс в педагогическом вузе и предусматривающей специальные методики, направленные на формирование навыков улучшения психического здоровья. Работая в школах с детьми, именно студенты-педагоги должны учить их сохранять и беречь своё здоровье, создавать доброжелательную, благоприятную атмосферу в школе, классе. Однако реализация этих планов невозможна в случаях, если сами будущие учителя нездоровы и не обладают необходимыми навыками учить быть здоровыми других.

Опишем некоторые детали экспериментальной методики. Одним из факторов формирования психического здоровья является создание уюта в кабинете с помощью озеленения. Цветы всегда ассоциируются с теплом, домом, защитой, зелёный цвет успокаивает, поскольку является комфортным для глаз. Уход за цветами (полив, уборка сухих листочков, пересадка) отвлекает от негативных мыслей, подталкивает к общению с природой, формирует эстетические вкусы. Правильно подобранная цветовая гамма растений, оформление кабинета способствуют позитивному влиянию на нервную систему и психику студентов. Цветотерапия – это целенаправленное влияние цветом на самочувствие, физиологию человека - метод психологического лечения с целью расслабления, снятия стрессов, поднятия настроения и тонуса с помощью цветов.

Для достижения позитивного эффекта от использования цветотерапии необходимо знать как влияет определённый цвет на человека. Самым благоприятным цветом считается зелёный. Он успокаивает, не тормозит жизненные процессы организма, полезен для глаз. Зелёный цвет уместен в любой ситуации, является цветом природной гармонии. Прекрасной профилактикой депрессий является жёлтый цвет – цвет солнца. Его эффективно использовать в виде ярких цветовых акцентов в интерьере учебной аудитории. Особенно хорошо он работает осенью-зимой, когда остро ощущается в организме нехватка солнца и витамина D. Жёлтый цвет стимулирует жажду знаний, изучения нового, помогает сконцентрировать внимание и способности запоминать большие тексты. Красный цвет стимулирует подкормку головного мозга, повышает давление, температуру, двигательную деятельность. Красный цвет традиционно считается цветом лидера, однако смотреть на красное долгое время не рекомендуется, поскольку это вызывает усталость. Более щадящим вариантом считается оранжевый, который поднимает настроение, стимулирует рабочую активность и не даёт такое сильное чувство усталости. Множество психологов [6,7,9-11] рекомендуют использовать этот цвет в оформлении детских комнат. Созвучным по действию является голубой цвет, обладающий успокаивающим эффектом, помогает собраться с мыслями, сосредоточиться и погасить эмоции. Не рекомендуется использовать в учебных помещениях серый, чёрный, коричневый цвета, т.к. они считаются депрессивными [3,6].

Цветотерапию следует использовать не только в оформлении кабинета, но и непосредственно при проведении лекционных и практических занятий со студентами. Оформляя наглядный материал (мультимедийные презентации, диаграммы, схемы, таблицы), преподаватель должен использовать цветовую гамму, которая способствует реализации поставленных им задач.

С целью диагностирования эмоционального состояния студента, расширения его эмоциональной сферы, снижения стресса и поднятия настроения целесообразно использовать такие диагностические упражнения как «День моего цвета», «Цветное настроение», «Цветовая минутка», «Рисуем себя», «Мои друзья», «Фантазия».

Цветотерапия имеет и реабилитационные возможности. У студентов, которые во время учебных занятий выполняли упражнение «Напиши себе письмо», значительно понижался уровень стресса, они избавлялись от навязчивых негативных мыслей и воспоминаний, накопленных обид.

Перед началом учебного занятия студентам раздаются листки разного цвета: серый, фиолетовый и оранжевый (жёлтый), голубой. Во время занятия студенты записывают на этих листках свои эмоции, ощущения, мысли. На листке фиолетового цвета, в основном, записывают негативные эмоции или просто смайлик, который их отображает. На листке серого цвета описывается ситуация, которая стала причиной плохого настроения или вывела из равновесия. На оранжевом листке студент описывает позитивную эмоцию, а на голубом - одним-двумя словами (предложениями) дает себе совет как относиться к той или иной ситуации или же совет преподавателю по поводу эмоционального настроения на занятиях.

Музыкотерапия ещё один фактор, формирующий психологическое здоровье студентов. На факультете музыкального и хореографического образования ГУ «Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д.Ушинского» музыку называют энергией звука. В зависимости от частоты колебаний, уровня шума, ритма, звук позитивно или негативно влияет на человека. Исследования показали, что изложение материала под музыкальное сопровождение, остаётся в памяти намного дольше, а услышав опять ту же мелодию, студент с лёгкостью вспомнит пройденный материал. Указанная педагогическая технология прекрасно работает для создания определённого настроения во время изучения поэтических произведений на занятиях.

Музыкальное сопровождение того или иного занятия следует подбирать вдумчиво, помня, что музыкой можно как расслабить, так и зарядить энергией. Преподаватель должен чутко чувствовать настроение аудитории. Большинство психологов рекомендуют использовать классическую музыку, поскольку она повышает концентрацию и улучшает память, однако экспериментально доказано, что другие стили и направления тоже прекрасно решают поставленные перед ними задачи: поп-музыка создаёт впечатление благополучия, а джаз поднимает настроение, обостряет чувство юмора, развивает коммуникабельность; рок-музыка снимает напряжение, уменьшает боль, но в тоже время может вызвать стресс и создать напряжение. Выбирая музыкальное сопровождение, следует хорошо продумать цель его использования и тщательно подобрать композицию.

Ещё одной довольно интересной здоровьесберегающей технологией, направленной на сохранение психического здоровья, предупреждение эмоциональных расстройств у студентов путём снятия психического напряжения, является психогимнастика. Данная технология построена на имитации определённых чувств и эмоций человека. Психогимнастика учит понимать чувства другого человека, уметь контролировать и управлять ими. Такие упражнения могут проводиться как на лекционных, так и на практических занятиях, где необходимо изобразить определённые эмоции или продемонстрировать эмоциональное состояние. Напри-

мер, при изучении сказок, используя только пантомиму, показать сюжет какой-либо сказки или пантомимой изобразить внутренние переживания героя того или иного произведения (Раскольников «Преступление и наказание» Ф. Достоевского, Пьера Безухова «Война и мир» Л. Толстого, Анны Карениной «Анна Каренина» Л. Толстого). Следует отметить отдельно и сказкотерапию – для каждого возраста существуют определённые сказки, которые следует подбирать согласно гендерным и возрастным особенностям. Одним из вариантов заданий на данном этапе может быть упражнение типа: «Придумайте сказку (рассказ, стихотворение, новеллу) самостоятельно (или коллективно)». Изучая то или иное произведение, можно предложить студентам написать своё видение окончания этого произведения или альтернативное начало. Подобные задания помогают студенту увидеть себя на месте главного героя, жить в его эпоху, пережить и сопережить его жизнь, вместе с ним учиться на его ошибках.

Как показывают исследования [3,5-7,1-12,15], мало изученным направлением здоровьесберегающих технологий по сей день остается смехотерапия. Клинически доказано, что смех стимулирует работу сердечной мышцы, тем самым разрабатывая её, а эффект от данной терапии приравнивается к физическим нагрузкам. Во время того как человек смеётся вдох становится более глубоким и длительным, что способствует большему обогащению организма кислородом, очищению верхних дыхательных путей от слизи, повышает иммунитет. Во время смеха в организме вырабатываются эндорфины, делая людей счастливыми, притупляя душевную и физическую боль. Именно поэтому смех можно рассматривать как специфическое лекарство от стресса, боли и обид. Умелое использование преподавателем смеха и юмора во время лекционных и практических занятий способствует налаживанию более доверительных и доброжелательных отношений со студентами, снижает уровень напряжения и стресса, значительно повышает работоспособность и эмоциональный настрой учащихся. Смехотерапию можно использовать как запланированный этап занятия, и спонтанно, как необходимую разрядку для снятия усталости, излишней нервозности у студентов.

Перед изучением комедийных произведений, для создания нужной атмосферы, преподаватель может предложить студентам сделать нижеприведенные упражнения:

1. Улыбнуться и удерживать улыбку как можно дольше. Через несколько секунд такой улыбки ход мыслей и настроение начнут улучшаться и улыбка станет уже искренней.

2. Поинтересоваться у студентов, что у них вызывает смех, что спасет (помогает), когда на душе печаль. И вспоминая свои «смехотаблетки», студент улыбнётся.

3. Предложить студентам построить друг другу рожицы – и уже через минуту напряжение уменьшится и воцарится доброжелательная атмосфера.

4. Перед чтением какого-либо юмористического произведения, предложить студентам проговорить скороговорки, проговорите их с ними, что поспособствует хорошему настроению как у студентов, так и у преподавателя.

Ещё одной здоровьесберегающей технологией является аромотерапия, активно используемая продавцами для привлечения клиентов, и абсолютно не используемая в учебных заведениях для стимуляции познавательной активности студентов. Учеными доказан факт, что люди запоминают особый запах помещений и, как следствие, отождествляют как позитивные, так и негативные эмоции, связанные с ним. Распылив тонизирующие и стимулирующие эфирные мас-

Таблица 1. Результаты психического здоровья по методике самооценки А. Прихожан (в % соотношении)

Сфера	Уровень психического здоровья					
	ЭГ	КГ	ЭГ	КГ	ЭГ	КГ
	низкий уровень		средний уровень		высокий уровень	
Познавательная сфера	12%	14%	24%	23%	37%	39%
Особенности поведения и общения	27%	31%	31%	34%	24%	23%
Мотивационная сфера	29%	25%	19%	22%	19%	19%
Особенности отношений со сверстниками и педагогами	32%	30%	26%	21%	20%	19%

примечание: ЭГ - экспериментальная группа, КГ - контрольная группа

Таблица 2. Сравнительная характеристика уровней сформированности здоровьесберегающей компетентности и психического здоровья будущих педагогов

Уровень сформированности здоровьесберегающей компетентности и психического здоровья будущих педагогов	ЭК		КГ	
высокий	17%	37%	20%	18%
средний	48%	46%	45%	52%
низкий	35%	17%	35%	30%

ла, например, грейпфрута, лимона и розмарина, преподаватель поможет студентам улучшить память и внимание. Масло бергамота, лаванды и мяты способствуют снижению излишней тревожности накануне сессии или во время экзаменов и зачётов, понижению уровня напряжения в аудитории помогают ароматы герани, лаванды или иланг-иланга. Ароматерапия активно помогает и в борьбе с различными микробами и плесенью. Распыление смеси масел сосны, мяты и лаванды полностью восстанавливают микрофлору в помещении. Во время вспышек эпидемии гриппа распыление эфирных масел снижает концентрацию патогенных веществ и микроорганизмов. Вдыхание эфирного масла эвкалипта имеет противовирусное действие, останавливая рост и размножение множества бактерий. Примером служит профилактика рото-вирусных инфекций: во время ежегодных вспышек гриппа два раза в день на протяжении двух месяцев на определенных факультетах университета ароматизировались аудитории эвкалиптовым маслом. Преподавателям и студентам пришлось работать в таких условиях, количество студентов, которых постоянно тревожил насморк и воспаление носоглотки, значительно снизилось. Заболеваемость во время эпидемии гриппа снизилась на 20% в сравнении с прошлым годом, когда подобная процедура не проводилась.

В теплое время года активно практикуется такой вид здоровьесберегающей технологии как занятия на свежем воздухе. Студенты фактически 24 часа в сутки находятся в помещении: дом-аудитории-библиотека-дом. Человеку необходимо находится на свежем воздухе не меньше 2-3 часов в сутки. Это укрепляет организм, память и ум нормализует работу нервной системы. Поэтому весьма полезным для укрепления здоровья является проведение занятий на свежем воздухе. Этот приём часто используют учителя американских школ [11-15].

В современном образовательном пространстве широко используются различные педагогические и здоровьесберегающие технологии, потому не менее важным для развития навыков здорового образа жизни является и аудиторная работа со студентами. Это и разнообразные экскурсии, конкурсы, игры, валлологические акции, клубные формы работы. Так, на одном из этапов эксперимента с целью фор-

мирования у студентов навыков здорового образа жизни проведены социально-психологические тренинги, проект «Я и моё здоровье», просветительские беседы, лекции.

Для оценки результатов исследования экспериментальную выборку составили 200 студентов филологического факультета, факультета иностранных языков, социально-гуманитарного факультета, факультета музыкального и хореографического образования ГУ «Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д.Ушинского». Экспериментальная методика опробована при изучении некоторых дисциплин психолого-педагогического цикла и литературоведческих дисциплин. На этапе диагностического исследования респондентам предложены анкеты, целью которых являлись проверка и актуализация знаний разного рода образовательных, здоровьесберегающих технологий, приемах снятия стресса, психологической и психофизической разрядки, необходимости внедрения в образовательный процесс этих технологий. Согласно результатам анкетирования, только 25% всех респондентов частично ответили на вопросы, 5% студентов смогли дать развернутые ответы, а остальные – не справились с заданием. В зависимости от специальности респондента, указаны те или иные виды технологий. На завершающем диагностическом этапе проведен «Диагностический минимум» для оценки психологического здоровья респондентов (психоэмоциональный статус, ценностное самоотношение, постулаты здорового образа жизни), который нацелен на профессиональное самоопределение респондентов, с конкретными целями, способами реализации деятельности, результатами (методика самооценки по А. Прихожан). Данный «Диагностический минимум» позволил выделить тех студентов, которые имеют проблемы с усвоением учебного материала, волевым и моральным воспитанием личности, психическим самочувствием, в общении как с одноклассниками, так и с преподавателями. Результаты диагностического исследования позволили ранжировать респондентов на три уровня (с критериями и показателями) по психическому здоровью: низкий, средний и высокий.

Анализ результатов диагностического исследования с помощью анкетирования и методики «Диагностического

минимума» выявил, что низкий уровень психического здоровья имеют 35% респондентов как контрольной, так и экспериментальной групп, 20% опрошенных имеют устойчивое психическое здоровье в контрольной группе и 17% – в экспериментальной. Этот факт объясняется тем, что лишь часть будущих педагогов не имеют проблем с усвоением учебного материала, раскрепощенностью в общении как с педагогами, так и со сверстниками, четко определяют цели и способы достижения поставленных заданий.

Экспериментальная методика имела целью создать психолого-педагогические условия для улучшения психического здоровья посредством здоровьесберегающих технологий, особое внимание уделялось повышению мотивационной сферы, т.к. именно эту сферу необходимо максимально формировать в педагогических ВУЗах ввиду непрестижности педагогических профессий в современном информационном мире. Особую роль в экспериментальной методике сыграли специально подготовленные аудитории на факультетах университета: аудитория психологической разгрузки, аудитория сказкотерапии на социально-гуманитарном факультете; аудитории филологического факультета специально окрашенные согласно методике цветотерапии; аудитории факультета музыкального и хореографического образования в стиле звуко- и арттерапии. Во всех экспериментальных группах проходили занятия с использованием всех указанных видов здоровьесберегающих технологий с четким графиком, целью, специальным комплексом упражнений, обязательным элементом выступала рефлексия своих потенциальных потребностей и возможностей. На завершающем этапе эксперимента проведены социально-психологические тренинги и проект «Я и моё здоровье». Целью тренингов и проекта явилось, в первую очередь, информирование о здоровьесберегающих технологиях, видах, приёмах и особенностях их внедрения и использования, формирование навыков и здоровьесберегающей компетентности, стабильности психического здоровья будущих учителей, проверка правильности гипотезы исследования, а также сравнительная характеристика его результатов.

По данным констатирующего и формирующего этапа эксперимента, отображенным в таблице 2 видно, что в контрольной группе положительная динамика практически не наблюдается. Это связано с тем, что реципиенты контрольной группы не внедрялись в разработанную экспериментальную методику, а будущие педагоги в экспериментальной группе показали значительные улучшения (количество респондентов высокого уровня), чем подтвердили эффективность разработанной и внедренной экспериментальной программы.

Следует отметить, что потребности современного мира четко ставят на один из первых планов формирование здорового образа жизни посредством образования, активного использования и внедрения в учебный процесс здоровьесберегающих технологий, особенно в психолого-педагогической подготовке будущих педагогов. Высшие учебные заведения педагогического направления стараются обеспечить уровень профессионального здоровья через гармоничное взаимодействие будущих педагогов с профессиональной средой, формируют здоровьесберегающую компетенцию, волевую, моральную и другие позиции студенчества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ващенко О., Свириденко С. Здоров'язберігаючі технології в загальноосвітніх навчальних закладах. Директор школи 2016; 20: 12–15.

2. Ващенко О., Свириденко С. Як створити школу сприяння здоров'ю. К.: Шкільний світ; 2008: 112.
3. Здоров'язберігаючі технології у навчальному закладі / упоряд. О. Колонькова, О. Литовченко. К.: Шкільний світ; 2009: 128.
4. Навчання здорового способу життя на засадах розвитку навичок через систему шкільної освіти: оцінка ситуації: [навч. метод. посібник]. К.: ДПКСМ, 2004. 256 с.
5. Смирнов Н. К. Здоровьесберегающие образовательные технологии в современной школе. М.: АПК и ПРО, 2002: 121.
6. Тихомирова Л.Ф. Теоретико-методические основы здоровьесберегающей педагогики [Текст]: монография. Ярославль: Изд-во ЯГПУ; 2014: 240.
7. Цабыбин С.А. Здоровьесберегающие технологии в образовательном процессе [Текст]. /авт.-сост. С.А. Цабыбин. Волгоград: Учитель; 2009: 184.
8. Gryniowa M.V., Kononets N.V., Dyachenko-Bohun M.M., Rybalko L.M. Resource-based learning of students in the health-saving educational environment. *Information Technologies and Learning Tools* 2019; 72 (4): 182-193. DOI: 10.33407/itlt.v72i4.2783
9. Dorokhova, T.S., Kudryavtseva, E.O., Volgina I.V. Health-saving technologies as a means of inclusion enhancement in preschool institutions. 5th Annual International Conference on Early Childhood Care and Education. *Procedia Social and Behavioral Sciences* 2016; Vol. 233: 338-342). DOI: 10.1016/j.sbspro.2016.10.147
10. Holubnycha L., Miasoiedova S., Nesterenko K. Health Saving Technology at Foreign Language Lessons with University Students. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences* 2018; 9 (6): 1709.
11. Karapuzova N.D. Health saving technologies in the training of future Primary School teachers. *Pedagogics Psychology Medical-Biological problems of Physical Training and Sports* 2015; 19 (1): 39-45 DOI: 10.15561/18189172.2015.0108
12. Pierce S., Maher A. Physical activity among children and young people with intellectual disabilities in special schools: Teacher and learning support assistant perceptions. *British Journal of Learning Disabilities* 2019. DOI: 10.1111/bld.12301. early access: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bld.12301>
13. Sit Cindy H.P., Huang Wendy Y.Yu., Jane J. Accelerometer-Assessed Physical Activity and Sedentary Time at School for Children with Disabilities: Seasonal Variation. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019; Vol. 16 (17).
14. Wright A., Roberts R., Bowman G. Barriers and facilitators to physical activity participation for children with physical disability: comparing and contrasting the views of children, young people, and their clinicians. *Disability and Rehabilitation* 2019; Vol. 41 (13): 1499-1507.
15. Yemets A. The use of health saving educational technologies in professional activities of doctor of domestic medicine. *World of Medicine And Biology* 2018; Vol. 63(1): pp. 184-188.

SUMMARY

THE HEALTH SAVING TECHNOLOGIES AT A PEDAGOGICAL UNIVERSITY

Koycheva T., Budnik A., Khyzhniak I.

State institution "South Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushynsky", Odessa, Ukraine

The article investigates health saving technologies at a pedagogical university, their types and classifications, psychologi-

cal and pedagogical aspects of application in education. It has proved that health saving technologies formed special knowledge, skills, skills to maintain and strengthen health, the formation of an individual healthy way of life, should provide the basis for independent attempts to improve himself / herself, his /her body, psyche, emotions. Introduced the fact that the purpose of the article was the scientific and theoretical substantiation of health saving educational technologies students studies at a pedagogical university, special attention was paid to color therapy, music therapy, fairy tale therapy, laugh therapy, etc. Analytical, diagnostic, experimental and systematic methods were used. The problem of the development, implementation and use in pedagogical activities of health saving educational technologies by students of pedagogical universities is a priority, because future teachers must ensure the intellectual, moral volitional, aesthetic, physical, emotional and moral development of the personality of the person.

Keywords: health saving technologies, pedagogical universities, education, pedagogical experiment, students with certain physical needs.

РЕЗЮМЕ

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДАГОГИЧЕСКОМ ВУЗЕ

Койчева Т.И., Будник А.А., Хижняк И.А.

Государственное учреждение «Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», кафедра педагогики, кафедра славянского языкознания, кафедра украинской филологии и методики преподавания дисциплин специальности, Одесса, Украина

В статье рассматривается одно из новых направлений – здоровьесберегающие технологии в педагогическом вузе, их виды, группы, психолого-педагогические аспекты применения в образовательной деятельности.

Здоровьесберегающие технологии создают безопасные условия для пребывания и обучения в школах и ВУЗах.

Целью исследования является научно-теоретическое обоснование здоровьесберегающих образовательных технологий в ходе работы со студентами педагогического ВУЗа, анализ сути этих технологий, оценка их эффективности их применения.

В исследовании использованы аналитический, диагностический, экспериментальный и систематический методы.

Проведено анкетирование 200 студентов различных факультетов. В процесс обучения внедрены различные виды здоровьесберегающих технологий - цветотерапия, музыкотерапия, смехотерапия, арттерапия. В результате диагностического исследования отмечено повышение уровня знаний контингента исследованных студентов в сравнении с контрольной группой.

რეზიუმე

ჯანმრთელობის დაზოგვითი ტექნოლოგიები პედაგოგიურ უმაღლეს სასწავლებელში

ტ.კოიჩევა, ა.ბუდნიკი, ი.ხიჯნიაკი

სახელმწიფო დაწესწებულება "კ.უშინსკის სახ. სამხრეთ-უკრაინული ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი", ოდესა, უკრაინა

სტატიაში განხილულია ერთ-ერთი ახალი მიმართულება - ჯანმრთელობის დაზოგვითი ტექნოლოგიები პედაგოგიურ უმაღლეს სასწავლებელში, მისი სახეობები, ჯგუფები, ფსიქოლოგიურ-პედაგოგიური ასპექტების გამოყენება საგანმანათლებლო სისტემაში.

ჯანმრთელობის დაზოგვითი ტექნოლოგიები ქმნიან სწავლების უსაფრთხო პირობებს სკოლებში და უმაღლეს სასწავლებლებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჯანმრთელობის დაზოგვითი საგანმანათლებლო ტექნოლოგიების სამეცნიერო-თეორიული დასაბუთება პედაგოგიური უმაღლესი სასწავლებლის სტუდენტებთან მუშაობაში, ამ ტექნოლოგიების არსის გაანალიზება და მათი გამოყენების ეფექტურობის შეფასება.

კვლევის მსვლელობაში გამოყენებული იყო ანალიტიკური, დიაგნოსტიკური, ექსპერიმენტული, სისტემატური მეთოდები.

ჩატარდა სხვადასხვა ფაკულტეტის 200 სტუდენტის ანკეტირება. სწავლების პროცესში დანერგილი იყო ჯანმრთელობის დაზოგვითი ტექნოლოგიების სხვადასხვა სახეობა - ფერთა თერაპია, მუსიკოთერაპია, სიცხლის თერაპია, არომათერაპია. კვლევის შედეგად გამოვლინდა საკვლევი ჯგუფის სტუდენტების ცოდნის უფრო მაღალი დონე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

THE INFLUENCE OF THE PHYSICAL ACTIVITY OF A MODERN STUDENT ON THE CHARACTERISTICS OF THE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY SYSTEMS AND THEIR RESISTANCE TO STRESS DURING EDUCATIONAL PROCESS

¹Kharissova N., ²Smirnova L., ³Kuzmin A., ¹Komkina Y., ¹Salikhova Y.

¹Karaganda Medical University, Department of Morphology and Physiology, Kazakhstan; Kostroma State University named after N. A. Nekrasova, ²Department of Physical Culture and Sports; ³Department of Biology and Ecology, Russia

The concern are the negative effects of insufficient physical activity in students, which lead to increased morbidity, disruption of growth and development, and a decrease in the adaptive capacity of the organism. The daily physical activity of students does not ensure the optimal functioning of the basic physiological systems of the body, does not create conditions for strengthening health. Physical activity is an indispensable component of a healthy lifestyle and the main means of promoting health. But facts point to the acute problems of its deficiency in students. The scale of this problem is confirmed by the results of scientific research in recent years, according to which more than 50% of students who were enrolled in higher educational institution, had deviations in health status [4,6].

Insufficient physical activity of students leads to their poor adaptation to the changing requirements of higher education. One aspect of the research of the adaptation of students to the educational loads is the investigation of the effect of physical stress on the state of their cardiovascular and respiratory systems. Even a moderate physical load makes it possible to reveal the features of the functioning of the heart and external respiration in the students. To exclude the negative impact of physical stress on the human body, it is necessary to monitor the state of the cardiovascular system of university students before the start of sports events. To do this, determine the blood pressure. Currently, many young women with low systolic blood pressure have been identified, which can cause a decrease in cerebral hemodynamics and be a risk factor for cardiovascular complications and deterioration in the quality of life. It is known that under the influence of regular physical training in the human body, significant structural and functional changes are formed. To improve the functioning of the respiratory and cardiovascular systems, as well as to maintain the health and training of the human psyche, it is necessary to maintain a healthy lifestyle and exercise [1,2,7,9,11].

As you know, all functional systems support the homeostasis system in the body. But the cardiorespiratory system, which is regulated by the nervous and humoral mechanisms, plays a decisive role in this. The work of the respiratory and vasomotor centers determines the coherent variability of respiratory movements and blood pressure, which is often observed under different conditions. The optimization of the activity of the cardiovascular and respiratory systems is of great importance for increasing the level of physical working capacity. Systematic intense muscular activity causes a complex of body responses, differentiated functional and structural changes that provide adaptation the specifics of physical and educational loads. The physical loads serve as a powerful adaptogenic effect that triggers several regulatory mechanisms in vegetative maintenance systems, primarily in the cardiovascular and respiratory systems. The dynamics of heart rhythm regulation mechanisms contains prognostic information about the functional state of the whole organism, and therefore may reflect the course of adaptive reactions to various changing conditions in the learning process or in everyday life. At the same time, heart rhythm control is provided at the level of hormonal, autonomic and central (cortical) regulation [5,8,12,14].

Relevance of the investigation. For starting the adaptation mechanisms in the human body, systematic moderate physical activity is needed, which makes it possible to form the ability to increase the efficiency of organs and systems and the disclosure of human resources. Given the young age of students, these mechanisms can form faster and with less energy. The physiological mechanisms of adaptation of the human body in the presence of systematic workouts can contribute to an increase in the efficiency of organs and systems; however, with a limited mode of motor activity, the efficiency can decrease. The investigation of the effect of physical activity and the specificity of muscular activity on the adaptive mechanisms of respiration and circulation is an important scientific and practical task. As is known, one of the factors determining the intensive muscular work is the productivity of the oxygen supply system of the body, which is primarily limited by the possibilities of the cardiovascular system.

To successfully determine the level of adaptation of students in the learning process, it is necessary to consider the reserve capabilities of the human body as a whole and its different systems.

The purpose of the investigation: the determination the level of physical activity among students in the process of their adaptation to educational process; the definition effect of moderate physical loads on the functioning of the cardiorespiratory system; the studying of the features of the autonomic regulation of the heart rhythm; the identification of factors causing stress among students.

Material and methods. The process of adaptation the cardiorespiratory system in groups of students toward the effect of educational process and moderate physical activity, occurrence of resistance to stress situations.

Study participants were investigated at Karaganda Medical University (Department Morphology and Physiology) in Kazakhstan; Kostroma State University (Department of Biology and Ecology, Department of Physical Culture and Sports) in Russia; and Gazi University (Turkey). There were examined 100 students (testees) (educational directions: "Physical culture", "Music", "General Medicine") of 1, 2 and 3 courses (18-24 years).

There are 3 groups: First (I) group students of Faculty Musicians of Kostroma State University (KSU) (25 students). Second (II) group students of Faculty Physical Culture of Kostroma State University (KSU) (35 students). Third (III) group students of International Faculty of General Medicine of Karaganda Medical University (KMU) and Gazi University (GU) (45 students). Among them were 37% of female, 63% of male. In addition, according to their physical activity, the students were divided into the following groups: non-athletes (non-sportsmen) (subgroup 1) and athletes (sportsmen) (subgroup 2). Subgroup 1 has exercising less than 30 minutes per day and not exercising at study (25 students); Subgroup 2 has exercising more than 30 minutes daily, engaging in sports at study 2-3 times/week and meeting, physical standards (75 students).

The work was carried out in compliance with the basic bioethical rules and requirements with the scientific justification of the planned studies, analysis of possible risks and discomforts, description of the research for non-specialists and obtaining informed consent from the participants of the investigation.

In conducting the study, anthropometric measurements were used (to assess the parameters of physical development). The method of variational pulsometry according to R.M. Baevskiy and spirometry were used to assess the functional state of the cardiovascular system and external respiration. The indices of general aerobic and speed-strength anaerobic endurance, stress resistance to the educational process were determined.

To assess the individual components of the functional fitness of students, the study identified a number of parameters that reflect the state of vegetative systems and qualitatively characterize the functional readiness: the heart rate (HR, beats/min) in terms of relative dormancy as an indicator of functional economization, vital capacity of the lungs (VC) and maximal ventilation of the lungs (MVL) as functional stability. Measurements were used to determine the level of physical development: G - gender (male - 1, female - 2), age (A), height (H), weight (W), volume of the chest cavity in a pause (VCCP), chest excursion (CE), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), Carpal dynamometry. To determine the level of health, the index method was used: body mass index, power index, life index, Robinson index. It was identified physical development (the type of physique) by the index Pinye (IP).

The parameters of external respiration were determined on an electronic spirograph "SpiroS-100" with a standard recording of the indices at rest and after exercise, before and after exams. In terms of spirogramms, the parameters of external respiration (ER) were estimated: respiratory volume (RV), minute breathing volume (MBV), vital capacity of lungs (VC, cm³), inspiratory reserve volume (IRV), and expiratory reserve volume (ERV), the forced vital capacity of the lungs (FVC). Respiratory tests were used for functional condition of cardiorespiratory system assessment and ability of oxygen consumption.

Cardiointervalography allowed us to determine the heart rate (HRC, HRmax and HRT3). The heart rate at rest (HRC), at the time of the maximum muscle load (HRmax) and in the third minute of the recovery period (HRT3) was calculated from the R-R electrocardiogram intervals. Calculations were made of the rate of increase in heart rate at the maximum load relative to the resting level in% () and the rate of decrease in heart rate by the third recovery minute with respect to the resting level ().

Baevskiy tension index (BTI) of regulatory systems, or the stress index is calculated based on the analysis of the schedule of distribution of cardiointervals - the variational pulsogramms. Stress index (SI) characterizes the activity of the mechanisms of sympathetic regulation, the state of the central contour of regulation [3].

The study was conducted before and after the load. Before starting a cardiogram, each student rested in a sitting position for 5 minutes.

We were investigated more than 400 cardio-intervals using an electronic cardiograph (Poly-Spectrum-8/EX of Neurosoft Company), moderate exercise was simulated on a cardiovascular machine (KETTLER). Health coefficient was determined by the modified formula R.M. Baevskiy, for all the students, which we investigated, was equal to 2, and corresponded to a satisfactory degree, of adaptation of the circulatory system.

The peculiarities of changes in the balance of the vegetative nervous system in students of educational directions were determined by the method of signal deviations, where 3 types of veg-

etative regulation were designated: parasympathicotonia (PST), normotonic (NT), sympathicotonia (ST).

Before the start of the investigation, blood pressure, heart rates were measured. Then the students filled in the questionnaires, where they indicated personal data, the experience of playing sports. At the time of the investigation, everyone had excellent health.

Students completed next tests: Stange, Genchy, Rufye, Cooper, Martine-Kushelevsky's test, veloergometry.

The students were given accurately dosed standardized physical loads to determine their physical fitness and evaluate the functioning of their cardiovascular system. During the entire study, the students' health condition was monitored, their heart rate was observed, and cardiac activity was followed on the monitor; at the end of each stage, arterial blood pressure was measured, and an ECG was recorded. After the physical load, the students rested.

The following indices were determined: index Skibinsky (IS), which objectively characterizes the state of the cardiorespiratory system; vegetative index Kerdo allowed determining the sympathetic and parasympathetic effects at rest and under a dosed load; Robinson index (RI) is one of the criteria for the functional state of the CVS. It were calculated adaptation potential (AP), Health coefficient (HC).

The level of physical activity was determined using questioning and pacing. OMRON

The results of the studies were processed statistically with the calculation of the mean values, standard errors, the values of the Student's criterion and the pair correlation coefficient using the generally accepted recommendations. Differences were considered reliable at $P < 0.05$. The data was processed on a computer using the methods of correlation statistics. \

Results and discussion. The process of studying at the university uses different systems of forms and methods of teaching. Students attend classes in accordance with the approved schedule (educational and elective), as well as perform a large amount of independent work. In an anonymous survey questioning of the time management of students, the adequacy of the teaching load to the physical potential of the students was noted (65.4% of the male, 49.4% of the female). For 69.1% of respondents, the total duration of classes at the university, independent work of students more than 8 hours a day, which often leads to chronic fatigue syndrome. The results of the conducted studies showed that the physical activity of students during the academic year is distributed unevenly. So, the volume of specially organized physical activity of students during the educational sessions was 9.5% of the time of the day, during the examination sessions - 1.0%, and during the holidays - 35.0 - 39.2%.

Comparative analysis of the index of physical activity during the day, as well as the share of each level allowed determining the quantitative value of the level of daily motor activity, and a qualitative assessment of physical activity in terms of the intensity of the applied physical effort. The indices of physical activity of students were in the range 32 - 37 points out of 100 possible points.

The structure of daily physical activity of students consists of a basic level of 7.03 - 7.27 hours, a sitting level of 3.39 - 3.57 hours, a low level of 9.50 - 11.13 hours, a middle level of 1.34 - 1.48 hours and high level - 0.05 - 1.20 hours.

The number on the students 'steps on weekdays and weekends, was estimated in I group students of Faculty Musicians of KSU (8,700 and 5,870); II group students of Faculty Physical Culture of KSU (12,200 and 10,340); III group students of Inter-

national Faculty of General Medicine of KMU and GU (11,560 and 7, 895), respectively. So, the level of physical activity of students on weekends is low and amounts to just over half the recommended rate in 10,000 steps, however the level of physical activity of student athletes is high on weekdays (from 12,000 till 16,000 steps) and more than 9,000 at weekends.

Estimating the volume of physical activity of students, it is established that only 32.39% of female and 38.46% of male have a weekly, minimally necessary volume of specially organized physical activity (8 - 10 hours per week). In senior students, the physical activity was 9 - 11% lower than in the I-II-year students, where organized physical education classes are held. We noted that the physical activity of students throughout the year is uneven. Students are most active during their studies (56 - 65%), and during vacation time and during exams the students' need for movement is reduced (39 - 46%).

On weekends, students spend 1,377 kcal of energy, which is 70.4% of the energy spent by them on weekdays (1,957 kcal). Mostly, students spend energy on the following activities, such as hygienic gymnastics; independent physical exercises; walking from home to university (if the distance is not more than 4 km); visiting physical education classes; doing various housework; hardening activities; observance of the daily routine; fishing, picking berries, mushrooms; cycling, swimming, rowing on pleasure boats and other activities.

By the power index (the ratio of the strength of the leading hand to the mass of the body) shows a group of athletes is significantly stronger than a group of non-athletes. Its predominance is revealed by more than 10 conventional units, which is about 20%.

By studying the mechanical function of the myocardium, reflecting the state of the circulatory system, the minute volume of blood was calculated. The minute volume of blood in male was 7.0 l/min, in female 4.0 l/min. In this parameter, the norm is 3.5 - 5.0 l/min, which is observed in all groups of students.

Pre-medical screening based on the health factor is based on the state of the circulatory system as an indicator of the state of the whole organism. The health coefficient of athletes (subgroup 2) was 1.92 and the group of non-athletes (subgroup 1) was 1.83, which corresponds to a satisfactory degree of adaptation of the circulatory system. The main purpose of this section of the study was to perform a comparative analysis of the level of external respiration (ER) functions in students of various educational directions: "Physical culture", "Music", "General Medicine".

The analysis of the obtained data in two subgroups 2 subgroups: non-athletes (non-sportsmens) (subgroup 1) and athletes (sportsmens) (subgroup 2) showed that the mean value of the heart rate (HR = 72 ±1.8 beat/min), respiration rate at rest (RR = 18.1 ±0.5 cycle/ min) in conditions of muscle rest tends to decrease with the growth of the qualification (preparedness) of students-athletes (HR=67.5±3.7 beat/min, RR=16 cycle/ min). On the contrary, the value of the tidal volume (TV=843.6±12.4 ml), inspiratory reserve volume (IRV=657.1±16.2 ml) with improvement sports qualification tends to increase (TV=967.3±17.9 ml, IRV=821.7±15.5 ml).

Such an economic function of respiration is due to the optimal ratio of the space-time parameters of the respiratory pattern. By rarer and deeper breathing, the students of the 2nd subgroup have the best conditions for gas exchange, while the energy cost of the respiratory movements themselves becomes minimal. The ratio of the volume-time parameters of the breathing pattern, expressed in terms of the amount of the vital capacity to the respiratory rate (), showed that in students of the 2nd subgroup (athletes), external respiration is more effective and economical In conditions of muscle rest, in comparison with the first subgroup

(non-athletes) (). Thus, there is a progression of changes in the second group of students compared to the first group of students.

The breath-holding time for students-athletes on inhalation and exhalation was 58 seconds and 29 seconds, respectively, and for non-sports students 41 seconds and 18, which corresponds to an unsatisfactory degree of adaptation of the respiratory system in non-sports students.

The conducted studies revealed differences in the physiological parameters of external respiration in asthenic students and normostenics students. Asthenics revealed an increase in vital capacity of lungs (VC=3221±34.3 ml, by 1.0%), inspiratory capacity (about 2.0%), a reserve volume of inspiration (about 1.0%), a reserve volume of exhalation (about 1.0%) and a tidal volume (about 2.0%) compared to normostenics. Asthenics showed an increase in arterial systolic pressure (121mm Hg, by 3.0%) and diastolic pressure (84 mm Hg, about 5.1%) in comparison with normostenics.

In normostenics, there was an increase in arterial systolic pressure and a decrease in diastolic pressure after dosed physical loads. First, the effect of physical activity on the activity of the heart was expressed in an increase in the frequency of cardiac contractions. At the same time, the cardiac muscle contraction also changed: a shortening of all phases of the cardiac cycle occurred, and the energy of muscle contraction increased. As a result of these changes, the volume of heart-ejected blood is increased in one cycle and per minute. The main mechanism for activating the heart rate during physical work is a decrease in the tone of the vagus nerves and an increase in sympathetic effects on the heart. It is interesting to note that a decrease in vagal tone occurs despite an increase in arterial pressure in the main vessels and, consequently, an increase in the flow of afferent signals from the baroreceptors. Apparently, during the work there is an appearance of curbing reflex effects of these vascular reflexogenic zones.

The functional state of the organism depends on its adaptive capabilities, which are determined by the quality of the regulation mechanism. One of the most advanced methods of studying the state of regulation is heart rate variability (HRV). Cardiointervallography allows evaluating the balance of the entire spectrum of humoral-metabolic and vegetative effects, both in condition of physiological rest and in various functional tests [12].

The ECG showed, basically, the normal physiological position of the heart (45%), the right-hand position of the electrical axis of the heart (40%), 25% of the students showed a noticeable rotation of the heart axis to the left. ECGs are within normal limits in 65% of students. After exercise, the heart rate of students increased by 27% and amounted to 95.3 ±9 beats/min (tachycardia while maintaining the correct rhythm of the heart). The heart rate of students with a reduced level of physical activity (the educational direction "Music") was significantly higher and approached the upper limit of normal.

After 3 minutes of rest time, 10% (10 person) of the second group of students had a bradycardia (heart rate less than 60 beats per minute), while the remaining 90% (90 students) had sinus rhythm. The reaction to physical activity in students is adequate.

In our investigation, the Robinson index was 81 conv. units, which corresponds to the average value of the index of the degree of oxygen supply to the myocardium, the adaptation potential corresponds to a satisfactory adaptation (1.96 points).

Kerdo index shows the effect of the autonomic nervous system on the cardio-respiratory system at rest in students. According to the Kerdo index, 35% of the students were sympathetic; 19% - pronounced sympathicotonia; 30% - parasympathicoto-

nia; Strong parasympathicotonia in students was not detected, 16% had a balance of sympathetic and parasympathetic influences. This result indicates an unformed adaptation of the cardiovascular system in this group of students, which is in the preparatory period.

Indicators of variation pulsometry in students with the parasympathicotonia type of vegetative regulation did not have significant differences. The students of the educational direction "Music" with the normotonic type reliably have a higher Baevskiy tension index (BTI) of the regulatory systems ($P < 0.05$), compared with the students of the educational direction "Physical culture" direction. Finally, students of the educational direction "Music" with sympathicotonia type had higher rates of mode amplitude (49.32 ± 3.5), a Baevskiy tension index of regulatory systems (149.01 ± 18.32), an indicator of the adequacy of regulation processes (72.94 ± 44.12), the autonomic equilibrium index (192.84 ± 24.86), which significantly exceeded ($P < 0.05$) the values of similar parameters for students of the educational direction "Physical culture", having the same type of vegetative regulation.

By analyzing the functional state of a person, it is important to assess the activity of the sympathetic and parasympathetic levels of the autonomic nervous system. The shift in the equilibrium of the autonomic nervous system towards the influence of the parasympathetic division ensures the optimal supply of the body with oxygen at rest and recovery from stress, the economization of the activity of the cardiovascular system. With the prevalence of sympathetic regulation, the body works under conditions of internal stressor tension. This is expressed in the high stability of the heart rhythm, characteristic of the increased tone of the sympathetic division of the autonomic nervous system. Therefore, one of the important tasks of the homeostatic mechanism is to provide a balance between the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system (autonomic homeostasis). This gives reason to consider the sinus node as a sensitive indicator of the adaptation reactions of the body in the process of its adaptation to environmental conditions. Violation of the vegetative regulation of the cardiovascular system is an early sign of the breakdown of the adaptation of the body to stress and leads to a decrease in efficiency. The development of mechanisms for long-term adaptation to muscle loads depends on the stage of the age development and determined by the nature of autonomic regulation. The best option of autonomic homeostasis for sports is the balanced activity of the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system at all stages of sport ontogenesis [10,13].

BTI among students of the educational direction "Music" exceeds by 34% the average group similar indicator for students of the educational directions "Physical culture" and "General Medicine", which shows a tendency towards centralization of heart rhythm control due to the sympathetic nervous system. The indicator of the adequacy of the regulation processes in students of the educational direction "Music" exceeds by 15 points, which characterizes the prevalence of the active regulation of the sinus node from the side of the sympathetic nervous system over the parasympathetic tone. The autonomic equilibrium index of the educational direction "Music" is 25 points higher than that of students in the educational direction "Physical culture", which indicates that the sympathoadrenal system is over-active. The effectiveness of the regulation of heart rate among students of the educational direction "Physical culture" is higher, which indirectly proves the positive influence of systematic physical load on the functioning of the cardiovascular system and the organism.

Based on the results obtained and their interpretation, we can

conclude that students with a reduced level of physical activity are characterized by a pronounced predominance of the sympathoadrenal circuit of heart rhythm regulation over the vagotonic one, which indicates a significant stress of the adaptation mechanisms.

Many authors use the method of the HRV into account the features of autonomic regulation for individual control of the level of the functional readiness of athletes and non-athletes for daily activity, training and competition activity. The use of this method by the authors of the article and the positive results obtained during our investigation proves the effectiveness of this method and allowed us to determine the students' stress resistance to unfavorable factors in their real everyday life and to determine the prevalence of the sympathoadrenal circuit of heart rate regulation over the vagotonic in students with a low level of physical activity by compared with students leading an active lifestyle. To mitigate the stressful situation of the transition of students from the school system of education to the university system and the intensification of their adaptation mechanisms, we recommend the use of preventive teaching methods in the initial courses of the university (increasing the hours in the educational programs devoted to physical education and sports; holding various thematic evenings about active lifestyle; scheduling classes taking according to biorhythms of students; providing a zone of psychological comfort by increasing student appeal for practical psychologists and more time staying in the rooms of students of psycho-emotional discharge). The preventive methods proposed by us will contribute the creation of a general positive emotional background among students during their studies at the university.

Acknowledgments. The authors are highly grateful to teacher staff and groups students of Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan; Kostroma State University after N.A. Nekrasov, Kostroma, Russia; Gazi University, Turkey, participating in this study.

REFERENCES

1. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N., Gulyaeva I.L., Kozlov D.B. (2014). High mean blood flow velocity and the level of peripheral resistance in the common carotid artery in young women with low blood pressure. *World Applied Sciences Journal*. 30(2):199-202. doi: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.02.14012
2. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N., Koltyrina E.N., Kozlov D.B. (2013). Self-rating of mental status and depression; autonomic nervous system disbalance in young women with low blood pressure. *World Journal of Medical Sciences* 8(4): 382-386. DOI: 10.5829/idosi.wjms.2013.8.4.1125
3. Baevskiy R.M., Ivanov G.G. (2000). Heart rate variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application. *Medicine Publ., Moscow (in Russian)*: 55; Bayevskiy R.M., Ivanov G.G. (2000) Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskiye aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya Moskva: Meditsina:55
4. Deliens T., Deforche B., De Bourdeaudhuij I., Clarys P. (2015). Determinants of physical activity and sedentary behaviour in university students: a qualitative study using focus group discussions. *BMC Public Health* 15(201):4-9. doi: 10.1186/s12889-015-1553-4
5. Donina Zh.A. (2011). Intersystem relationship between respiration and blood circulation *J. Human Physiology* 37(2): 229–239 doi:10.1134/S0362119711020034
6. Futorniy S.M. (2013). Problem of shortage of motor activity students *J. Physical education of students* 17(3): 75-79. doi: 10.6084/m9.figshare.663631

7. Kharissova N.M., Abushakhmanova A.H., Krekesheva T.I., Mindubaeva F.A. (2012). Medical-social estimation and monitoring of foreign students health status studying in the Republic of Kazakhstan J Vestnik Karagandinskogo universiteta 1(65):37-43 ISSN 0142-0843
8. Konkabaeva A. E., M. Rasol The Functional State of the Cardiovascular System of Students with Different Levels of Physical Fitness (2016). European Journal of Physical Education and Sport 11(1):10-16. doi: 10.13187/ejpe.2016.11.10
9. Konovalov V.V., Kozmenko O.A. (2017). Changes in the functional state of the respiratory and cardiovascular systems of PSMU students under the influences of regular physical activities. International student research bulletin 4: 990-992 (in Russian, abstract in English) eLIBRARY ID: 29966338
10. Kudrya O.N. Role of vegetative regulation in formation of long-term adaptation mechanisms to physical exercise. Ж. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2011; 2 (86):17-24 (In Russian, Abstract in English) ISSN: 2072-4136
11. Mindubaeva F. A., F.A. Shukurov, Y. Y. Salikhova, Y. I. Ni-yazova, A.Kh. Ramazanov. On mechanism of functional changes in the organism of teenagers at different levels of locomotor activity. J. Georgian Medical News 2015; 2(239):75-81.
12. Natsuki Nakayama, Naoko Arakawa, Harumi Ejiri, Reiko Matsuda, Tsuneko Makino (2018). Heart rate variability can clarify students' level of stress during nursing simulation J. PLOS ONE 13(4): e0195280 · doi: 10.1371/journal.pone.0195280
13. Ponomareva A.G., Krivoshchapov M.V., Lakshin A.M., Mitelev S.S., Morozov V.N. (2018). Rol' narusheniy vegetativnogo ravnovesiya v razvitiy patologii pri vysokikh fizicheskikh nagruzkakh v detско-yunosheskom sporte (obzor literatury) J. Vestnik sportivnoy nauki 2: 37-41 (In Russian, Abstract: In English) Ponomareva A.G., Krivoshchapov M.V., Lakshin A.M., Mitelev S.S., Morozov V.N. (2018) Role of violations of the vegetative balance in the development of pathology at high physical activity in youth sports (a literature survey) J. Vestnik sportivnoy nauki 2: 37-41. eLIBRARY ID: 36421805
14. Tarasova O.S., Borovik A.S., Kuznetsov S.K., Popov D.B., Orlov O.I., Vinogradova O.L. (2013). The Pattern of Changes in Physiological Parameters in the Course of Changes in Physical Exercise Intensity J. Human Physiology 39(2): 171-177.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF THE PHYSICAL ACTIVITY OF A MODERN STUDENT ON THE CHARACTERISTICS OF THE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY SYSTEMS AND THEIR RESISTANCE TO STRESS DURING EDUCATIONAL PROCESS

¹Kharissova N., ²Smirnova L., ³Kuzmin A., ¹Komkina Y., ¹Salikhova Y.

¹Karaganda Medical University, Department of Morphology and Physiology, Kazakhstan; Kostroma State University named after N. A. Nekrasova, ²Department of Physical Culture and Sports; ³Department of Biology and Ecology, Russia

Many students in the educational process are subject to emotional, cognitive, motivational stress. A little physical activity allows them to get out of this state. One aspect of the research of adaptation of the students to the educational and physical loads is the investigation of their cardiovascular and respiratory systems state.

There were investigated 100 students (educational directions: "Physical culture", "Music", "General Medicine") (age 19-24) from Kazakhstan, Russia, Turkey with different levels of physical activity in the process of their adaptation to educational process Anthropometric measurements were used to assess the parameters of physical development. The method of variational pulsometry by R.M. Baevskiy and spirometry were used to assess the functional state of the both systems. Stress resistance to learning and physical loads was determined due to assess the indices of general aerobic and speed-strength anaerobic endurance, survey among students.

It was shown that students with a low level of physical activity are characterized by a pronounced predominance of the sympathoadrenal chain of heart rhythm regulation, which indicates a significant stress of adaptation mechanisms. The effectiveness of the regulation of heart rate in students of the educational direction "Physical Culture" is higher, which indirectly proves the positive impact of systematic physical activity on the functioning of the cardiovascular system and the body as a whole.

It is advisable to solve the problem of the lack of physical activity of students by including various forms of physical education in their educational everyday activities that can be regulated daily by teachers. At the same time, the systemic nature of the physical impact on the student body is ensured by the interconnection of all forms of physical activity and types of motor activity, the content and direction of which is constantly updated considering the hierarchy of goals.

Keywords: Athletes, functional state of the cardiovascular and respiratory systems, physical activity, stress resistance, university students, vegetative nervous regulation.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННОГО СТУДЕНТА НА ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ И ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ К СТРЕССУ В ПРОЦЕССЕ ОБУЧЕНИЯ

¹Харисова Н.М., ²Смирнова Л.М., ³Кузьмин А.Ф., ¹Комкина Е.Г., ¹Салихова Е.Ю.

¹Карагандинский медицинский университет, кафедра морфологии и физиологии, Казахстан; Костромский государственный университет им. Н.А. Некрасова, ²кафедра физической культуры и спорта; ³кафедра биологии и экологии, Россия

Многие учащиеся в учебном процессе подвержены эмоциональному, когнитивному, мотивационному стрессу. Небольшая физическая активность позволяет им выйти из этого состояния. Одним из аспектов исследования адаптации студентов к учебным и физическим нагрузкам является исследование состояния их сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Исследовано 100 студентов (учебные направления: «Физическая культура», «Музыка», «Общая медицина») в возрасте 19-24 года из Казахстана, России, Турции с разными уровнями физической активности в процессе их обучения и адаптации к учебному процессу Антропометрические измерения использовались для оценки параметров физического развития. Метод вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому и спирометрия исполь-

зовались для оценки функционального состояния обеих систем. Стрессоустойчивость к обучению и физическим нагрузкам определяли на основе оценки показателей общей аэробной и скоростно-силовой анаэробной выносливости, опроса среди студентов.

Показано, что у студентов с пониженным уровнем физической активности характерно выраженное преобладание симпатoadренальной цепи регуляции сердечного ритма, что свидетельствует о значительном стрессе адаптационных механизмов. Эффективность регуляции сердечного ритма у учащихся образовательного направления «Физическая культура» выше, что косвенно доказывает положительное влияние систематической физической активности на функ-

ционирование сердечно-сосудистой системы и организма в целом.

На основании проведенного исследования следует сделать вывод о целесообразности решения проблемы дефицита физической активности студентов, включив в их учебно-повседневную деятельность разнообразные формы физического воспитания, которые могут регулироваться ежедневно преподавателями. В то же время системный характер физического воздействия на студенческий организм обеспечивается взаимосвязью всех форм физической активности и видов двигательной активности, содержание и направление которых постоянно обновляется с учётом иерархии целей.

რეზიუმე

თანამედროვე სტუდენტის ფიზიკური აქტივობის გავლენა გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქი სისტემების მახასიათებლებზე და მათი მდგრადობა სტრესის მიმართ სწავლის პროცესში

¹ნ.ხარისოვა, ²დ.სმირნოვა, ³ა.კუზმინი, ¹ე.კომკინა, ¹ე.სალიხოვა

ყარაგანდის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მორფოლოგიისა და ფიზიოლოგიის კათედრა, ყაზახეთი; კოსტრომის ნ. ნეკრასოვის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ²ფიზიკური კულტურისა და სპორტის კათედრა; ³ბიოლოგიისა და ეკოლოგიის კათედრა, რუსეთის ფედერაცია

მოსწავლეების უმრავლესობა სასწავლო პროცესის დროს იმყოფება ემოციური, კოგნიტიური და მოტივაციური სტრესის გავლენის ქვეშ. მცირე ფიზიკური აქტივობა მათ ამ მდგომარეობიდან გამოსვლის საშუალებას აძლევს. სასწავლო პროცესისა და ფიზიკური დატვირთვისადმი სტუდენტების ადაპტაციის შეფასების ერთ-ერთ ასპექტს მათი გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქი სისტემების მდგომარეობის კვლევა წარმოადგენს. გამოკვლეულია 19-24 წლის ასაკის 100 სტუდენტი (სასწავლო მიმართულებები “ფიზიკური კულტურა”, “მუსიკა”, “საერთო მედიცინა”) ყაზახეთიდან, რუსეთიდან და თურქეთიდან ფიზიკური აქტივობის სხვადასხვა დონით მათი სწავლებისა და სასწავლო პროცესისადმი ადაპტაციის დროს. ანთროპომეტრიული გაზომვები გამოიყენებოდა ფიზიკური განვითარების პარამეტრების შეფასებისათვის, ვარიაციული პულსომეტრია (რ.ბაევსკის მიხედვით) და სპირომეტრია კი - შესაბამისი ფიზიოლოგიური სისტემების ფუნქციური მდგომარეობის შეფასებისათვის. სტრესმედვეობა სწავლებისა და ფიზიკური დატვირთვის მიმართ განისაზღვრებოდა საერთო აერობული და ჩქაროსნულ-ძალოვანი ამტანობის მაჩვენებლების შეფასების, ასევე, სტუდენტთა გამოკითხვის საფუძველზე.

ნაჩვენებია, რომ ფიზიკური აქტივობის დაბალი დონის სტუდენტებისათვის დამახასიათებელია გულის რიტმის რეგულაციის სიმპათოადრენალური რგოლის გამოხატული სიჭარბე, რაც მიუთითებს ადაპტაციური მექანიზმების მნიშვნელოვან სტრესზე. გულის რიტმის რეგულაციის ეფექტურობა “ფიზიკური კულტურის” მიმართულების სტუდენტებში მეტია, რაც ირიბად მიუთითებს სისტემატური ფიზიკური აქტივობის დადებით გავლენაზე გულ-სისხლძარღვთა სისტემისა და მთლიანად ორგანიზმის ფუნქციონირებაზე.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე ავტორები დაასკინიან სტუდენტების ფიზიკური აქტივობის დეფიციტის პრობლემის გადაწყვეტის მიზანშეწონილების შესახებ მათ ყოველდღიურ და სასწავლო რეჟიმში ფიზიკური აღზრდის სხვადასხვა ფორმის ჩართვის გზით, რაც შესაძლოა მასწავლებლების მიერ რეგულირდებოდეს ყოველდღიურად. ამავე დროს, სტუდენტთა ორგანიზმზე ფიზიკური მოქმედების სისტემური ხასიათი უზრუნველყოფილი უნდა იყოს ყველა სახის ფიზიკური და მოძრაობითი აქტივობის ურთიერთკავშირით, რომელთა შინაარსი და მიმართულება მიზნების იერარქიის გათვალისწინებით რეგულარულად განახლებადია.

CLASSIFICATION OF COPING STRATEGIES INFLUENCING MENTAL HEALTH OF MILITARY PERSONNEL HAVING DIFFERENT COMBAT EXPERIENCE

¹Prykhodko I., ¹Matsehora Y., ¹Bielai S., ¹Hunbin K., ²Kalashchenko S.

¹National Academy of the National Guard of Ukraine, Kharkov; ²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Over the course of their work the specialists of extreme professions whose members are the National Guard of Ukraine (NGU) military, have to carry out tasks under constant risk to health and life [2,8]. Activities in such conditions may exceed the psychological resources of an individual, resulting in stress. As a result, the performance of military personnel is reduced, the professional life is shortened, and the possibility of developing mental and somatic disorders increases, which negatively affects the effectiveness of their activity and, in general, the combat capability of the unit [3,13].

Determining the relationship between human mental health and coping use (behaviors in difficult situations) began with the development by R. Lazarus of a psychological stress model [11]. The author has shown that coping is one of the central chains of the stabilizing factor, which can help an individual to support psychosocial adaptation when the stress is being developed. Further studies of the transactional model of stress, where stress and emotions experienced by a person, are the result of the interaction of environmental and human processes, allowed R. Lazarus and S. Folkman to introduce the concept of “coping strategies” [12]. Coping is intimately related to the concept of cognitive appraisal and, hence, to the stress relevant person-environment transactions. Most approaches in coping research follow R. Lazarus and S. Folkman, who define coping as «the cognitive and behavioral efforts made to master, tolerate, or reduce external and internal demands and conflicts among them» [12].

This definition contains the following implications [9]. Coping actions are not classified according to their effects (e.g., as reality-distorting), but according to certain characteristics of the coping process. This process encompasses behavioral as well as cognitive reactions in the individual. In most cases, coping consists of different single acts and is organized sequentially, forming a coping episode. In this sense, coping is often characterized by the simultaneous occurrence of different action sequences and, hence, an interconnection of coping episodes. Coping actions can be distinguished by their focus on different elements of a stressful encounter [12]. They can attempt to change the person-environment realities behind negative emotions or stress (problem-focused coping). They can also relate to internal elements and try to reduce a negative emotional state, or change the appraisal of the demanding situation (emotion-focused coping).

In subsequent studies, R. Lazarus has determined that the reaction and the impact on the personality of daily difficulties are even better predicted than reactions to major life events [10]. Stress is not defined as a specific kind of external stimulation nor a specific pattern of physiological, behavioral, or subjective reactions. Instead, stress is considered as a relationship («transaction») between individuals and their environment.

The term “coping”, as a rule, refers to adaptive or constructive strategies that can reduce stress and resolve the situation. However, some coping strategies are maladaptive, leading to further deterioration of physical and mental health. For example, strategies such as taking alcohol, drugs, self-harming reactions (hair removal, nail biting) can temporarily relieve stress, but in the long run, it will lead to increased levels of depression, anxiety, and deterioration of physical and mental health [4]. First of all,

when it comes to somatic symptoms, it refers to the depletion, reduction of the body’s resistance to infectious agents, deterioration of concentration and coordination of movements, which in tactical conditions can lead to the inability to perform a combat task. The most productive coping strategies include proactive coping, strategies for active problem solving, activity planning, social support for others, coping that focuses on finding meaning and humor strategies. Productive strategies include copings aimed at improving one’s physical well-being (addressing the restoration of a full diet, sleep, relaxation, physical activity, relaxation), due to the fact that a healthy body copes better with a stress [4].

According to modern views, coping behaviors are seen as a result of the interaction of coping strategies to overcome stress, which arise as a response of the individual to the perceived threat. They are the means of managing the acting stress factor and coping resources relative to the stable characteristics of a person, which contribute to the development of ways to overcome stress. The theory of coping behavior distinguishes the basic coping strategies, dividing them into active and passive [6]. Active include “problem solving” strategy, which provides all options for human behavior aimed at solving a problem or stressful situation and a “seeking social support” strategy, which includes a behavior aimed at receiving social support from the environment. Passive coping behaviors include behaviors that contain a basic avoidance coping strategy.

Thus, the coping behavior of a military service member is, on the one hand, a wide range of various stress management strategies that a person can use depending on external circumstances, conditions of activity and individual goals. On the other hand, it is an individual stable personal structure, which includes a set of certain variants (methods) of behavior and response in stressful situations that correspond to the individual and personality characteristics as well as to the emotional and dynamic properties of a person. The more active and diversified the choice, the more successful the psychological adaptation of an individual. Therefore, determining the types and factor structure of coping strategies in military personnel having different combat experience to respond adequately to extreme (combat) conditions is important to maintain mental and physical health.

Material and methods. The research was conducted in 2018 based on Scientific Research Centre of Service and Combat Activities of NGU of National Academy of NGU. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the National Scientific Centre for Medical and Biotechnical Research (NSCMBR) of National Academy of Science of Ukraine, which is based on the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. The permission for research received in the Research Committee of virtue and ethics National Academy of National Guard of Ukraine (protocol № 1 dated 03/01/2018). Informed consent was sought from all the participants. All participants have given consent for their data to be used in this research.

The survey involved 437 NGU military personnel. The sample includes combatants in eastern Ukraine and those with no such experience (51.49% and 48.51%, respectively). Respondents had an even ratio of officers, sergeants, and sol-

diers. The study presented military personnel from all regions of the country who served in military units in five (Southern, North, East, West and Central) NGU Operational Commands.

The NGU military personnel survey for assessing coping strategies was conducted using the COPE Inventory methodology [7]. The study used the Russian version entitled “COPE Methodology”, which was adapted, validated and standardized by E.I. Rasskazova, T.O. Gordeyeva, E.N. Osin [4]. The methodology is designed to measure both situational coping strategies and dispositional styles based on them. Unlike many other methodologies of evaluating coping strategies based on factor analysis data (statistical approach), the authors of the original COPE Inventory methodology, developing it, relied on two concepts: R. Lazarus and on the model of self-regulation behavior proposed by M.F. Scheier, C.S. Carver. The authors believed that R. Lazarus’s distinction between focusing on the problem and focusing on emotions ways of mastering oneself was too simplistic [14]. In this regard, scientists have called not to offer universal groups of coping strategies of the second level, and if necessary, to identify the secondary factor structure corresponding to the data obtained, depending on the characteristics of the sample and the diagnostic situation.

The original version of the COPE Inventory methodology and its Russian-language version consists of 60 statements, aggregated in 15 scales, each containing four statements. The reliability of the original version of the method (Cronbach’s alpha) exceeds 0.70 and varies from 0.92 (“Appeal to Religion”) to 0.62 (“Proactive Coping”), and the only low score (0.45) shows the scale of “Virtual Escape from a Problem”. The reliability indicators of the Russian-language version methodology (Cronbach’s alpha) also exceeds 0.70 and range from 0.92 (“Appeal to Religion”) to 0.58 (“Restraint”) to the lowest rate (0.40) by the scale of “a Virtual Escape from a Problem”.

The study used cluster and factor analysis to determine the types and secondary factor structure of coping strategies to overcome the stress by military personnel having different combat experiences. Mathematical data processing was carried out using SPSS 17.0.

The purpose of the study is to determine the types and secondary factor structure of the coping strategies in the NGU military having different combat experience.

Results and discussion. The first objective of the study was to identify the types of stress overcoming in NGU military and taking into account the possible impact of participation in hostilities to determine these types. The cluster analysis procedure allowed the identification of four types of military service members who differed in ways to overcome stress. Indicators for individual coping strategies of these types are given in Table 1.

We should note that in all selected types the combatants and those who had no experience of participation in the war are evenly represented. Thus, in the first group this ratio is 52.46% by 47.54%, respectively, in the second - 51.66% by 48.34%, in the third and fourth - both categories are equal (50/50%). At a statistically significant level, the selected types differ in almost all indicators of coping strategies, as shown in Table 2.

The adequacy of the second sample of military personnel differing in ways to overcome stress allowed to carry out a factor analysis (with further simplification) and determine the secondary factor structure of coping strategies in the most common type of engagement of coping strategies among NGU military (Table 3).

Analyzing the indicators of coping strategies in the first selected type, we may note that all the coping strategies of representatives of this type have equal average indicators with a slight increase in “Positive Reformulation and Personal Growth” - 8.03 ± 2.11 , “Active Overcoming” - 8.05 ± 2.15 and “Planning” 8.69 ± 2.44 and the decrease in the “Using Sedatives” - 6.92 ± 2.24 , reflecting their ability to target self-regulation. In general, representatives of the first type are characterized by an impartial, utilitarian attitude towards copings as such that can equally be used to remedy the situation if such a need arises. The leading copings in this homogeneous structure allow suggesting that representatives of the first type are confident in their ability to predict developments, overcome all obstacles to achieving their goals, or, if necessary, revise (change to a more appropriate situation) a plan to achieve them. This attitude to life reduces the

Table 1. Coping-strategies indicators of NSU military personnel using different types of coping strategies (in standard units)

Coping strategy	Types of coping behavior			
	1	2	3	4
Positive Reformulation and Personal Growth	8,03±2,11	12,36±2,52	15,75±0,71	14,20±0,84
Virtual Avoidance of a Problem	7,18±2,00	8,18±2,52	6,75±1,04	13,60±1,52
Concentration on Emotions and Active Expression of Them	7,28±1,86	8,55±2,41	6,75±2,05	11,20±1,79
Using Instrumental Social Support	7,39±1,89	10,72±2,19	10,63±3,58	14,80±1,30
Active Overcoming	8,05±2,15	12,41±2,41	15,00±1,31	14,20±1,64
Denial	7,20±2,04	8,44±2,31	5,50±2,78	12,60±2,19
Appeal to Religion	7,44±2,09	8,26±3,06	6,50±4,28	11,80±2,28
Humor	7,43±2,02	10,94±2,13	13,50±3,21	14,20±1,30
Behavioral Avoidance of a Problem	7,08±1,86	8,14±2,50	4,63±1,19	11,60±3,05
Restraint	7,74±1,93	10,45±2,08	10,25±3,33	14,20±1,30
Using Emotional Social Support	7,28±2,03	9,81±2,07	5,00±1,85	12,80±1,64
Using Sedatives	6,92±2,24	6,27±3,06	4,25±0,71	8,40±4,39
Adoption	7,70±2,10	10,39±2,40	14,63±1,41	13,40±2,07
Suppression of Competing Activity	7,92±1,76	11,77±2,32	14,75±1,28	14,80±1,30
Planning	8,69±2,44	12,52±2,36	14,50±2,07	14,80±0,84

likelihood of frustration, stress, and somatic disorders. This type includes almost 14% of the military personnel who participated in the study. Conditionally it was marked as “pragmatic”.

Opposite to the first is the fourth type, whose representatives have a higher value of all coping strategies. The highest indicators are the coping strategies “Using instrumental social support” - 14.80±1.30), “Suppression of Competing Activities” - 14.80±1.30, and “Planning” - 14.80±0.84, which testify to the involvement of copings in order to create an advantage of the resources available to a military over the requirements of the situation. The next block of coping strategies of representatives of the fourth type indicates the desire to maintain optimism, the belief in the fact that overcoming the stress situation is possible thanks to the coping strategies “Humor” - 14.20±1.30, “Positive Reformulation and Personal Growth” - 14.20±0.84) and “Active Overcoming” - 14.20±1.30. It should be noted that an increase in the indexes for all copings could be evidence of a significant adaptive capacity stress and a careful attitude towards the situations of representatives of this type who themselves «find» stressful situations and involve others in them. It is the least numerical type which includes only a little more than 1% of the

military personnel who participated in the survey. Conditionally it was marked as «adventurous».

Representatives of the second and third types have a pronounced differentiation of coping strategies, which reflects the peculiarities of the adaptation of these types of military to stressors. We point that the structure of the second type of coping strategies can be marked as differentiated, and the third type, to which only 2% of participants of the survey belongs, as fundamental. A peculiarity of the third type is the positive accentuation of coping “Positive Reformulation and Personal Growth” 15.75±0.71 and the negative one, together with the coping “Using Sedatives” - 4.25±0.71 coping “Behavioral Avoidance of a Problem” - 4.63±1.19. It allows describing the behavior of a military service member in difficult life situations, as a principled one, based on his own moral principles. This type was appropriately designated as “principled”.

The second type of coping behavior is the most widespread - it included 83% of the surveyed NGU military personnel. Therefore, we can talk about it as a typical one for the NGU military. It is characterized by a significant expression of the same copings, as in the first type, but with significantly more indicators: “Posi-

Table 2. Significance of discrepancies between types of coping strategies among NGU military personnel (in standard units)

Coping strategy	Significance of discrepancies					
	t ₁₋₂	t ₁₋₃	t ₁₋₄	t ₂₋₃	t ₂₋₄	t ₃₋₄
Positive Reformulation and Personal Growth	14.39**	20.99**	13.37**	11.99**	4.64**	3.44**
Virtual Avoidance of a Problem	3.54**	0.96	8.85**	3.72**	7.87**	8.89**
Concentration on Emotions and Their Active Expression	4.71**	0.69	4.70**	2.44*	3.27**	4.12**
Using Instrumental Social Support	12.40**	2.51*	11.73**	0.07	6.87**	2.99*
Active Overcoming	14.39**	12.91**	7.84**	5.40**	2.41*	0.92
Denial	4.32**	1.67	5.33**	2.97**	4.21**	5.12**
Appeal to Religion	2.62**	0.61	4.13**	1.16	3.43**	2.91*
Humor	12.45**	5.22**	10.62**	2.25*	5.50**	0.55
Behavioral Avoidance of the Problem	3.89**	5.09**	3.26**	7.99**	2.52*	4.89**
Restraint	10.04**	2.09*	10.20**	0.17	6.32**	3.01*
Using of Emotional Social Support	8.98**	3.23**	7.08**	7.26**	4.02**	7.93**
Using Sedatives	1.96	7.02**	0.75	6.81**	1.08	2.10
Adoption	9.03**	12.23**	5.90**	8.25**	3.22**	1.16
Suppression of Competing Activity	15.00**	13.49**	11.01**	6.36**	5.09**	0.07
Planning	11.40**	7.30**	12.54**	2.67*	5.79**	0.36

note: * p≤0.05, ** p≤0.01

Table 3. Secondary structure in the most common type of using of coping strategies in NGU military personnel with different combat experience (in standard units)

Variables	Factors		
	1	2	3
Concentration on Emotions and Their Active Expression	-0.06	0.74	-0.09
Active Overcoming	0.82	-0.17	0.10
Denial	-0.27	0.70	0.24
Appeal to Religion	0.01	0.78	-0.07
Humor	0.05	-0.09	0.77
Adoption	0.19	0.09	0.76
Suppression of Competing Activity	0.81	0.04	0.11
Planning	0.83	-0.15	0.07

tive Reformulation and Personal Growth" - 12.36 ± 2.52), "Active Overcoming" - 12.41 ± 2.41 and "Planning" - 12.52 ± 2.36). The lowest rates in this type were detected in coping "Using Sedatives" - 6.27 ± 3.06 . Decrease of indicators from the largest to the smallest form certain steps in the hierarchy of coping strategies. Thus, the second hierarchical stage is a coping "Suppression of Competing Activity" - 11.77 ± 2.32 , "Humor" - 10.94 ± 2.13 , "Using Instrumental Social Support" - 10.72 ± 2.19 , "Restraint" - 10.45 ± 2.08 , "Acceptance" - 10.39 ± 2.40 and "Using of Emotional Social Support" - 9.81 ± 2.07 . This indicates the desire to attract additional own and external resources, including those that creates the situation itself. Copings associated with failure to communicate the situation, have the lowest scores - "Focus on Emotions and Their Active Expression" - 8.55 ± 2.41 , "Denial" - 8.44 ± 2.31 , "Appeal to religion" - 8.26 ± 3.06 , "Virtual Avoidance of a Problem" - 8.18 ± 2.52 , "Behavioral Avoidance of a Problem" - 8.14 ± 2.50 . We should note that, despite the smallest indicators, these coping strategies are not ignored (as in principle) and have a corresponding place in the secondary factor structure of the coping strategies. Conditionally, the second type was designated as an "adequately differentiated active" type.

The obtained results of the use by the most common type of NGU military personnel of the active prosocial coping strategies correlate with records of E.A. Serhienko, who studied the features of coping strategies of the Russian Federation Armed Forces (RF Armed Forces) with a different subjective assessment of their age [5]. It is proved by the author that for the regular soldiers of all groups of surveyed are characteristic "general vectors of coping-behavior: prosocial, active and indirect, that is, they overcome stress in an acceptable way, actively use contacts with other mechanisms of active awareness of the situation, but are prone to indirect problem solving at the expense of others" [5]. In regular soldiers who feel younger, subjective age identity plays a bigger role in the formation of coping behavior. In officers of the RF Armed Forces in all groups of respondents pro-social strategies for coping with stress are also, the most expressed (copings "Assertive Actions", "Introduction to Social Contacts", "Social Support", "and Precautionary Actions"). Correlation analysis allowed the author to find that officers who feel younger largely use antisocial coping strategies to overcome stress situations (copies "Indirect Actions", "Asocial Actions") [5].

The results were also confirmed by the data of G.K. Adamyan [1]. The author has revealed the peculiarities of adaptation resources among police officers of the Republic of Armenia (RA). The results showed that with the increase of professional experience, personal adaptive capacity decreased, productive coping strategies of coping with professional stress were transformed. All this "lead to premature aging of RA police officers, the formation of vicious circles from adaptation to maladaptation", various forms of mental health disorders [1].

Second factorization of the most common type of engagement of coping strategies in NGU military has been carried out (see Table 3). It made possible to distinguish three main factors. The first factor has 26.69% informativeness, its positive pole is determined by the variables "Planning" (0.83), "Active Overcoming" (0.82) and "Suppression of Competing Activity" (0.81), and the negative one - by the variable "Denial" (-0.27). This factor describes the use of coping strategies as active, conscious, deliberate actions aimed at overcoming a stressful situation, and those actions that involve the calculation of forces during long stay in a stressful situation to maintain the necessary activity throughout the period of stay in it.

The content of the second factor (21.51%) defined positive connections with the variables "Appeal to Religion" (0.78), "Concentration on Emotions and Their Active Expression" (0.74), "Denial" (0.70), and specified negative connections with the variable "Active Overcoming" (-0.17). This factor describes the passive protection from stress factors, which is adequate in situations that cannot be overcome by objective reasons or in situations where active actions for some reason cannot be applied.

The third factor has 17.17% informativeness and includes variables "Humor" (0.77) and "Adoption" (0.76). Clarify its content negative links with the variable "Concentration on Emotions and Their Active Expression" (-0.09). This factor describes an important point of success in stressful situations, such as the objectivity of perception of a situation, including the awareness of mismatch of one's capabilities with the conditions and situation.

The selected secondary factor structure of coping strategies in the most common type of coping behavior among the NGU military corresponds to the well-known worldwide prayer of peace: "God, give me the peace to accept what I cannot change; Give me the courage to change what I can change, and give me the wisdom to distinguish one from another". This, in a certain way, is evidence of the validity of the dedicated structure of coping strategies for NGU military personnel having different combat experience.

Conclusions. Thus, the use of cluster analysis allowed us to identify four types of coping strategies used by NGU military personnel having different combat experience to deal with stressful situations: pragmatic, adventurous, principled, and adequately differentiatedly active.

Considering the results of the study, we can draw the following conclusions:

1. The most common type of coping strategies (83%) is an adequately differentiated active type, which is characterized by the use of such coping strategies as "Active Overcoming", "Planning and Positive Reformulation" and "Personal Growth". National Guard service members using these coping strategies are characterized by the ability to use targeted self-regulation, they are confident in their ability to anticipate developments, overcome any obstacles to achieving their goals, or change their plan in a new situation. This type of service members additionally uses prosocial coping strategies ("Using Instrumental Social Support", "Using Emotional Social Support" "Humor", "Restraint", "Acceptance") to demonstrate stress, indicating a desire to attract additional own and external resources, including those that create the situation itself.

2. The secondary factorization of the most widespread type of involvement of coping strategies among NGU service members allowed distinguishing three main factors:

- the first factor (26.69%) describes the use of coping strategies as active, conscious, deliberate actions aimed at overcoming stressful situations, and those actions that involve the calculation of forces during prolonged stay in a stressful situation to maintain the required activity throughout the stay in it;

- the second factor (21.51%) describes passive protection against the effects of stress factors, which is adequate in situations that cannot be overcome for objective reasons, or in situations where active actions cannot be applied for any reason;

- the third factor (17.17%) describes such an important point of successful action in stressful situations as the objectivity of perception of the situation, including the awareness of the mismatch of their capabilities to the conditions and situation.

3. The use of proactive and procial coping strategies by NGU

military personnel to overcome occupational stress will help to maintain mental health and reduce the risk of mental disorders, in particular, post-traumatic stress disorder.

4. The active use of coping strategies by military personnel will prevent the occurrence of combat fatigue and combat stress, which entails disturbance in the psycho-emotional as well as in the physical sphere, which causes the occurrence of somatic symptoms.

5. Training effective coping strategies for military personnel without combat experience will help to maintain mental and physical health, quality of life, reduce disability, and reduce combat and non-combat personnel losses during and after combat operations.

REFERENCES

1. Адамьян Г.К. Некоторые вопросы адаптации сотрудников полиции. // *Georgian Medical News*. 2019; 2(287): 140-146.
2. Приходько І.І., Колесніченко О.С., Мацегора Я.В. та ін. Психологічний супровід службово-бойової діяльності військовослужбовців Національної гвардії України в екстремальних умовах. *Честь і закон*. 2014; 3: 68-74.
3. Приходько І.І., Мацегора Я.В., Пенькова Н.Є. Типізація адаптаційних ресурсів особистості у військовослужбовців, які приймали участь у проведенні антитерористичної операції. // *Збірник наукових праць Національної академії Державної прикордонної служби України. Серія: педагогічні та психологічні науки*. 2015; 1(74): 469-483.
4. Рассказова Е.И., Гордеева Т.О., Осин, Е.Н. Копинг-стратегии в структуре деятельности и саморегуляции: психометрические характеристики и возможности применения методики COPE. *Психология*. // *Журнал высшей школы экономики*. 2013; 10. 1: 82-118.
5. Сергиенко Е.А., Тарабрина Н.В., Харламенкова Н.Е., Журавлев А.Л. Роль субъективного возраста в регуляции жизнедеятельности. *Психология повседневного и травматического стресса: угрозы, последствия, совладание*. Москва: Издательство «Институт психологи РАН», 2016: 50-83.
6. Ткачук Т.А. Ефективне використання копінг-стратегій як складових копінг-поведінки молоді особистості. // *Практична психологія та соціальна робота*. 2012; 6: 63-67.
7. Carver C.S., Scheier M.F., Weintraub J.K. Assessing coping strategies: A theoretically based approach. // *Journal of Personality and Social Psychology*. 1989; 56(2): 267-283.
8. Hrynzovskiy A.M., Bielai S.V., Tkachenko O.V., Reshetnyk S.M., Kalashchenko S.I., Koliushcheva O.S. Legal basis of professionals' competence formation of emergency and medical specialists in the first aid approaches. // *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 72 (7). 1371-1379. http://wl.medlist.org/2019_07_26/.
9. Krohne H.W. Stress and Coping Theories. // *The International Encyclopedia of the Social and Behavioral Sciences*. 22. 2001. 15163-15170. <https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/03817-1>.
10. Lazarus, R.S. *Emotion and Adaptation*. New York: Oxford University Press. 1991.
11. Lazarus, R.S. *Psychological Stress and the Coping Process*. New York: McGraw-Hill. 1966.
12. Lazarus R.S., Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping*. New York: Springer. 1984.
13. Prykhodko I., Matsehora Y., Lipatov I., Tovma I., Kostikova I. Servicemen's motivation in the National Guard of Ukraine: transformation after the "Revolution of Dignity". // *The Journal of Slavic Military Studies*. 2019; 32(3): 1-20. <https://doi.org/10.1080/13518046.2019.1645930>.

14. Scheier M.F., Carver C.S. A model of behavioral self-regulation: translating intentions into actions. *Advances in experimental social psychology*. L. Berkowitz (ed.). N.Y.: Academic Press. 1988; 21: 303-346.

SUMMARY

CLASSIFICATION OF COPING STRATEGIES INFLUENCING MENTAL HEALTH OF MILITARY PERSONNEL HAVING DIFFERENT COMBAT EXPERIENCE

¹Prykhodko I., ¹Matsehora Y., ¹Bielai S., ¹Hunbin K., ²Kalashchenko S.

¹National Academy of the National Guard of Ukraine, Kharkov;

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The purpose of the study is to determine the types and secondary factor structure of the coping strategies of the National Guard of Ukraine military personnel having different combat experience.

The survey involved 437 NGU military personnel who participated in hostilities (51.49%) in eastern Ukraine and those with no such experience (48.51%). For assessing coping strategies of the military, the COPE Inventory methodology (Carver, Scheier, Weintraub, 1989) was used to adapt the Russian version of «COPE Methodology» (Rasskazova, Hordeeva, Osin, 2013).

There are four types of coping strategies used by NGU military personnel having different combat experience to deal with stressful situations: pragmatic, adventurous, principled, and adequately differentiated active. As the most common type of coping strategies (83%) was identified an adequately differentiated active type, which is characterized by the use of proactive and prosocial coping strategies. Secondary factorization of the most comprehensive type of coping strategies allowed highlighting three main factors. The first factor (26.69%) described the use of copying strategies as active, self-reliant, thoughtful actions aimed at overcoming stressful situations. The second factor (21.51%) described passive protection against stress factors that were adequate in situations that could not be overcome for objective reasons or in situations where active actions could not be applied. The third factor (17.17%) described the objectivity of perception of a stressful situation and the awareness of the mismatch of one's resources to these conditions.

Keywords: mental health, stress, coping strategies, coping behavior, military personnel.

РЕЗЮМЕ

ТИПИЗАЦІЯ КОПІНГ-СТРАТЕГІЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С РАЗНЫМ БОЕВЫМ ОПЫТОМ

¹Приходько И.И., ¹Мацегора Я.В., ¹Белай С.В., ¹Гунбин К.Ю., ²Калашченко С.И.

¹Национальная академия Национальной гвардии Украины, Харьков; ²Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца, Киев, Украина

Целью исследования явилось определение типов и вторичной факторной структуры копинг-стратегий, влияющих

на психическое здоровье военнослужащих Национальной гвардии Украины с разным боевым опытом.

В исследовании принимали участие 437 военнослужащих Национальной гвардии Украины (НГУ): 225 (51,49%) участников боевых действий на востоке Украины и 212 (48,51%) не имеющих боевого опыта. Для определения копинг-стратегий у военнослужащих использовалась методика COPE Inventory (Карвер, Шер, Вентрауб, 1989) в адаптации русскоязычной версии «Методика COPE» (Рассказова, Гордеева, Осин, 2013).

Определены четыре типа копинг-стратегий, используемых военнослужащими НГУ с разным боевым опытом для овладения стрессовыми ситуациями: прагматический, авантюрный, принципиальный, адекватно дифференцированно активный. Наиболее распространенным типом копинг-

стратегий (83%) является адекватно-дифференцированно активный тип, для которого характерно использование проактивных и просоциальных копинг-стратегий. Вторичная факторизация наиболее распространенного типа копинг-стратегий позволила выделить 3 основных фактора: первый фактор (26,69%) описывает использование копинг-стратегий как активных, сознательных, обдуманых действий, направленных на овладение стрессовой ситуацией; второй фактор (21,51%) подразумевает пассивную защиту от действия стресс-факторов, являющуюся адекватной в ситуациях, которые по объективным причинам невозможно преодолеть или активные действия неприменимы. Третий фактор (17,17%) описывает объективность восприятия стрессовой ситуации и осознания несоответствия своих ресурсов этим условиям.

რეზიუმე

სხვადასხვა საომარი გამოცდილების მქონე სამხედრო მოსამსახურეების ფსიქიკურ ჯანმრთელობაზე მოქმედი კოპინგ-სტრატეგიების ტიპიზაცია

¹ი.პრისოლდო, ¹ი.უ.მაცველორა, ¹ს.ბელაი, ¹კ.გუნბინი, ²ს.კალაშენკო

უკრაინის ეროვნული გვარდიის ეროვნული აკადემია, ხარკოვი;
ო.ბოგომოლეცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენს სხვადასხვა საომარი გამოცდილებით უკრაინის ეროვნული გვარდიის სამხედრო მოსამსახურეების კოპინგ-სტრატეგიების ტიპების და მეორადი ფაქტორული სტრუქტურების დადგენა.

გამოკვლევაში მონაწილეობა მიიღო 437 უკრაინის ეროვნული გვარდიის (უეგ) სამხედრო მოსამსახურე, მათგან აღმოსავლეთ უკრაინაში სამხედრო მოქმედებებში მონაწილეობდა 225 (51,49%); 212 (48,51%) კი ასეთი გამოცდილების გარეშე. სამხედრო მოსამსახურეების კოპინგ-სტრატეგიების განსაზღვრაში გამოყენებული იყო COPE Inventory (კარვერი, შვეერი, ვენტრაუბი, 1989) მეთოდის რუსულენოვანი ვერსია "მეთოდის კოპინგ-სტრატეგია" (რასკაზოვა, გორდევა, ოსინი, 2013).

დადგენილია კოპინგ-სტრატეგიის ოთხი ტიპი, რომლებსაც სხვადასხვა საბრძოლო გამოცდილების მქონე უეგ-ის სამხედრო მოსამსახურეები სტრესული სიტუაციების დაუფლების მიზნით იყენებდნენ: პრაგმატული, ავანტიურული, პრინციპული და ადეკვატურ-დიფერენცირებული აქტიური.

ყველაზე გავრცელებული კოპინგ-სტრატეგიების ტიპად (83%) გამოვლინდა ადეკვატურ დიფერენცირებული აქტიური ტიპი, რომლისთვის დამახასიათებელია პროაქტიური და პროსოციალური კოპინგ-სტრატეგიების გამოყენება.

ყველაზე გავრცელებულ კოპინგ-სტრატეგიების ტიპებს წარმოადგენს 3 ძირითადი ფაქტორი.

პირველი ფაქტორი (26,69%) აღწერს კოპინგ-სტრატეგიების გამოყენებას, როგორც აქტიურ, წინასწარ მოფიქრებულ ქმედებას სტრესული სიტუაციების დაუფლების მიზნით.

მეორე ფაქტორი (21,51%) გულისხმობს პასიურ დაცვას სტრეს ფაქტორების მოქმედებისაგან იმ შემთხვევაში თუ ობიექტური მიზეზების გამო შეუძლებელია ამ სიტუაციების დაძლევა ან აქტიური მოქმედების გამოყენება.

მესამე ფაქტორი (17,17%) აღწერს სტრესული სიტუაციის აღქმას და საკუთარი რესურსების აღნიშნული პირობებისადმი შეუთავსებლობის გააზრებას.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНОГО ПРОТЕИНА МИЕЛИНА В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ BALB/C ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ И ДЕЙСТВИИ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА

Яремчук О.З., Посохова Е.А., Бандас И.А., Курило К.И., Цибульская Л.С.

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся сосудистыми тромбозами, патологией беременности, наличием в крови антифосфолипидных антител к отрицательно заряженным фосфолипидам мембран клеток [3-5]. Первичный АФС развивается у лиц без аутоиммунных заболеваний (тромбоэмболии, моло-

дой возраст с инсультом, акушерская патология, привычное невынашивание беременности, аллергия к лекарственным препаратам). Вторичный АФС имеет симптомы как основного заболевания, так и АФС. Развивается при аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, которые влияют на иммунный статус организма, на фоне злокачественных

опухолей и гематологических заболеваний [2,5]. Катастрофический АФС (КАФС) характеризуется быстрым развитием и сопровождается полиорганной недостаточностью на фоне высокого титра антител к фосфолипидам. КАФС развивается менее чем у 1% пациентов с АФС, однако требует неотложной терапии. Показатель смертности при КАФС достигает 50% [2,15].

Артериальные тромбозы у больных с антителами к фосфолипидам возникают в различных органах, чаще в артериях головного мозга, что приводит к развитию ишемического инсульта. АФС считается одной из причин инсультов в молодом возрасте [4-6]. Показатель частоты ишемических поражений головного мозга, обусловленных синтезом антител к фосфолипидам, составляет у молодых пациентов 11-12,5%. Среди цереброваскулярных нарушений, которые наблюдаются при АФС, процент ишемических инсультов достигает 90. У пациенток с АФС инсульты могут возникать во время беременности, после родов или медицинских аборт. Риск повторного инсульта у молодых пациентов с антителами к фосфолипидам в 8 раз выше, чем у пациентов, без антител [2]. У множества больных АФС наблюдаются неврологические нарушения, обусловленные повреждением головного мозга - эпилептические припадки, хорея, рассеянный склероз, невриты [5,6,12].

Основной белок миелина (Myelin Basic Protein – MBP) – главный компонент (30-50%) миелиновой оболочки нейронов, в состав которой он входит в комплексе с липидами. MBP играет значимую роль в организации структурной целостности миелина. Различают его растворимую фракцию, которая присутствует в цитоплазме олигодендроцитов и нерастворимую, которая входит в состав миелина. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что MBP-образные протеины синтезируются не только клетками головного мозга, широкая экспрессия соответствующих генов имеет место в клетках иммунной системы. Продукты деградации миелина также транспортируют макрофаги, которые играют ключевую роль в сенсбилизации лимфоцитов и продукции аутоантител [11,17].

Все известные свойства MBP позволяют связать нарушения его метаболизма с развитием процесса демиелинизации. Деструкция белого вещества мозга сопровождается высвобождением MBP из пораженной ткани и накоплением в цереброспинальной жидкости, в связи с чем уровень этого протеина может являться чувствительным индикатором тяжести патологического процесса. Проникая через гематоэнцефалический барьер, MBP и его фрагменты стимулируют синтез антител к компонентам миелина, что поддерживает течение заболевания. С другой стороны, известно, что клетки мозга способны к восстановлению поврежденной структуры миелина (ремиелинизация). Следует отметить, что этот процесс может происходить только на ранних стадиях патологии, но не в случае хронической стадии болезни, при которой демиелинизация приобретает необратимый характер. Установлена взаимосвязь между ремиелинизацией и воспалительными процессами в ткани головного мозга [13].

Согласно данным литературы, при АФС нарушается синтез и биодоступность оксида азота (NO), который участвует в регуляции сосудистого тонуса и коагуляционных свойств крови. Антифосфолипидные антитела (аФЛ) ингибируют эндотелиальную NO-синтазу. Этот процесс сопровождается уменьшением синтеза NO, ростом адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов и формированием тромбов [5,15].

Поиск и разработка фармакологических препаратов, влияющих на демиелинизацию нервных волокон, является актуальной задачей, решение которой позволит значительно улучшить лечение больных антифосфолипидным синдромом и другими аутоиммунными патологиями, связанными с нарушением структуры и функции миелина.

Несмотря на то, что роль MBP в механизмах развития процесса демиелинизации в значительной степени изучена, по сей день остается невыясненным его участие в процессах, которые происходят в различных отделах мозга в условиях АФС.

Цель исследования – определение содержания основного белка миелина в мозжечке и больших полушариях в головном мозге мышей BALB/c с экспериментальным антифосфолипидным синдромом и при введении L-аргинина и аминоксидина.

Материал и методы. Эксперименты проводились на 50 мышках-самках линии BALB/c. Животные содержались в условиях вивария с контролируемым температурным режимом, на стандартном рационе, со свободным доступом к пище и воде. Все манипуляции с мышами проводили в соответствии с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986) и Директивы Европейского Союза 2010/10/63 EU по экспериментам на животных.

АФС моделировали с использованием кардиолипина («Sigma», США), который вводили внутримышечно 4 раза (30 мкг на одну инъекцию, промежутки между инъекциями составляли 14 дней) [1]. Для повышения эффективности иммунного ответа кардиолипин эмульгировали в 75 мкл полного адьюванта Фрейнда (первая инъекция), последующие инъекции проводили с неполным адьювантом Фрейнда. АФС формировался спустя 2 недели после последней инъекции кардиолипина. Подопытных самок мышей разделили на 5 групп (по 10 особей в каждой): I группа (контроль) – интактные животные; II – животные с экспериментальным АФС, III – животные с АФС, которым вводили прекурсор синтеза NO L-аргинина гидрохлорид («Sigma», США, 25 мг/кг), IV группа – животные с АФС, которым вводили блокатор индуцибельной NO-синтазы аминоксидин («Химлабораторреактив» Украина, 10 мг/кг), V группа – животные с АФС, которым вводили L-аргинин в сочетании с аминоксидином. Для подтверждения развития АФС проводили реакцию микропреципитации с кардиолипидным антигеном, с использованием тест-системы «Антиген кардиолипиновый, для реакции микропреципитации» («Биолек», Украина) [1]. L-аргинин и аминоксидин вводили внутривентриально один раз в день, в течение 10 дней после формирования АФС. Животные контрольной группы получали внутривентриально идентичные объемы растворителя. Спустя 10 суток с момента подтверждения АФС животных выводили из эксперимента в условиях тиопентал-натриевого наркоза (внутрибрюшинное введение 1% раствора из расчета 50 мг/кг массы животного).

Ткань больших полушарий и мозжечка мышей контрольной и экспериментальных групп массой 0,1 г гомогенизировали в 50 мМ трис-НСl-буфере (рН 7,4), который содержал 0,135 М NaCl, 1% додецилсульфата натрия (SDS), 2,5 мМ ЭДТА, 6,5 мкМ аprotинина, 1,5 мкМ пепстатина А, 23 мкМ лейпептина, 1 мМ фенилметилсульфонилфлуорида (PMSF), 5 мкг/мл соевого ингибитора трипсина, 1 мкМ ортованадата натрия. Соотношение ткань – буфер (м/в) составило

1:5. Гомогенаты дополнительно обрабатывали ультразвуком (30 сек.) с помощью ультразвукового дезинтегратора Sartorius (Labsonic®, Германия) и центрифугировали при 16 тыс. g в течение 60 мин. Надосадочную жидкость отбирали и определяли содержание общего белка спектрофотометрически [10].

Электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (SDS-PAAG-электрофорез) проводили в mini-gel-камере производства BioRad по общепринятой методике [9]. Для определения молекулярной массы белков параллельно наносили окрашенные протеины-маркеры производства Fermentas (# SM0671).

С целью иммунохимической детекции MBP после окончания электрофореза протеины переносили из геля на нитроцеллюлозные фильтры (GE Healthcare, Amersham Bioscience, RPN 203D, диаметр пор 0,45 мкм) методом иммуноблоттинга. Иммуноблоттинг MBP проводили по общепринятой методике [14]. Денситометрический анализ иммунореактивных зон проводили с применением программы TotalLab TL120 (Nonlinear Inc, США). Содержание MBP выражали в условных единицах.

Для статистической обработки данных использованы программы MS Excel и Origin 8.5. Результаты представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). Достоверность различий результатов анализа между группами сравнения определяли методом однофакторного дисперсионного анализа (one way ANOVA) с последующим тестом Tukey (post-hoc test). Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что во II-V группах экспери-

ментальных животных реакция микропреципитации с кардиолипиновым антигеном была положительной, что подтверждало развитие АФС у мышей BALB/c [1].

В результате иммуноблоттинг-анализа в образцах больших полушарий головного мозга мышей обнаружено значительное повышение содержания MBP (на уровне 18,4 кДа) – в 256 раз ($p < 0,001$) в экспериментальных группах животных в сравнении с контролем (рис. 1,2). На фоне введения предшественника синтеза NO L-аргинина животным с АФС установлен дальнейший рост содержания MBP (18,4 кДа) в 4,8 раза ($p < 0,001$) в сравнении с показателями группы животных с АФС. Как показали результаты проведенных исследований, на фоне применения ингибитора iNOS аминоксидина в ткани больших полушарий головного мозга мышей BALB/c с АФС установлено увеличение содержания MBP (18,4 кДа) в 10 раз ($p < 0,001$) в сравнении с показателями животных II группы. Установлено, что при комбинированном применении L-аргинина и аминоксидина содержание MBP (18,4 кДа) увеличивается в 13 раз ($p < 0,001$) и в 2,7 раза ($p < 0,001$), соответственно, в сравнении с показателями мышей II и III групп с АФС, которым вводили L-аргинин (рис. 1, 2).

Установлено, что иммунореактивные зоны в образцах больших полушарий головного мозга экспериментальных мышей BALB/c с АФС, выявленные антителами против MBP в диапазоне молекулярных масс 95-110 кДа, достоверно не отличались в сравнении с контролем (рис. 1, 2). Эти иммунореактивные зоны вероятно являются олигомерными формами MBP [17].

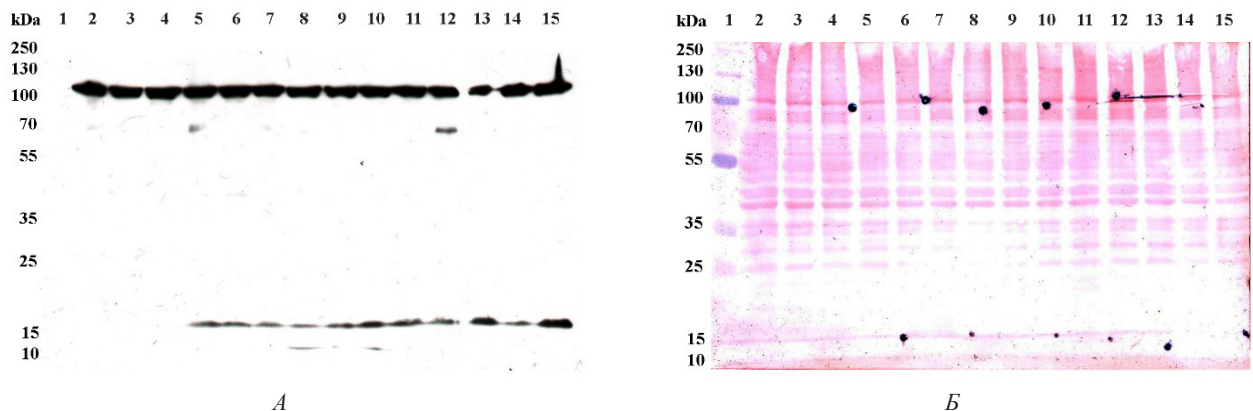


Рис. 1. Вестерн-блот анализ MBP в образцах больших полушарий головного мозга контрольных и экспериментальных мышей BALB/c (антитела против MBP): блотограмма (А) и окрашивание нитроцеллюлозной мембраны красителем Ронсеау S (Б). Условные обозначения: 1 – маркеры (стандарты) молекулярных масс белков; 2-4 – контроль; 5-7 – АФС, 8-10 – АФС + L-аргинин; 11-13 – АФС + аминоксидин; 14-15 – АФС + L-аргинин + аминоксидин

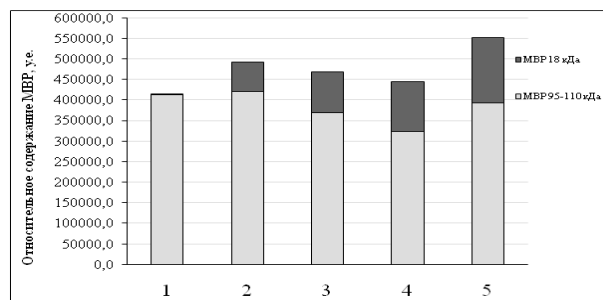


Рис. 2. Вестерн-блот анализ MBP (18,4 кДа и 95-110 кДа) в образцах больших полушарий головного мозга контрольных и экспериментальных мышей BALB/c: результаты денситометрии, $M \pm m$, ($n=10$). Условные обозначения: 1 – контроль; 2 АФС; 3 – АФС + L-аргинин; 4 – АФС + аминоксидин; 5 – АФС + L-аргинин + аминоксидин

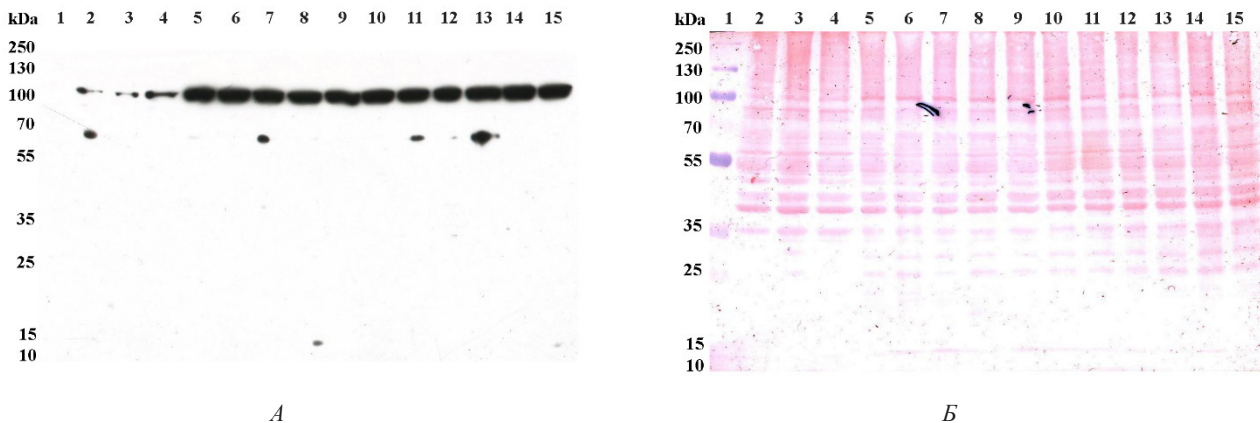


Рис. 3. Вестерн-блот анализ МВР в образцах мозжечка головного мозга контрольных и экспериментальных мышей BALB/c (антитела против МВР): блотограмма (А), окрашивание нитроцеллюлозной мембраны красителем Ponceau S (Б).
Условные обозначения: 1 – маркеры (стандарты) молекулярных масс белков; 2-4 – контроль; 5-7 – АФС; 8-10 – АФС + L-аргинин; 11-13 – АФС + аминогуанидин; 14-15 – АФС + L-аргинин + аминогуанидин

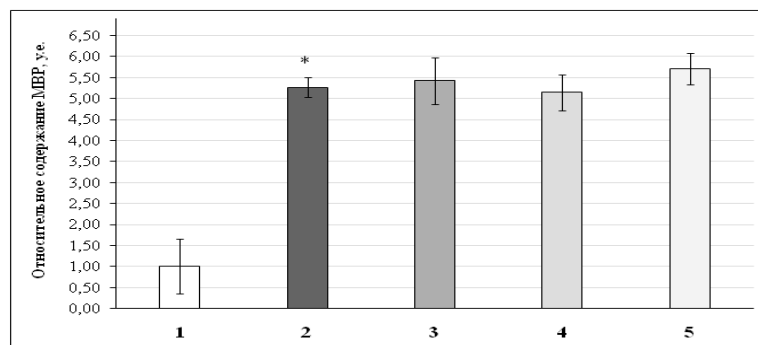


Рис. 4. Вестерн-блот анализ МВР (95-110 кДа) в образцах мозжечка головного мозга контрольных и экспериментальных мышей: результаты денситометрии, $M \pm m$ ($n=10$). Условные обозначения: 1 – контроль; 2 – АФС; 3 – АФС + L-аргинин; 4 – АФС + аминогуанидин; 5 – АФС + L-аргинин + аминогуанидин

В отличие от образцов полушарий головного мозга, в мозжечке наблюдалась принципиально другая картина в условиях экспериментального АФС, в частности основная субъединица МВР с молекулярной массой 18,4 кДа определялась в незначительном количестве, в то время как уровень олигомеров МВР с молекулярной массой 95-110 кДа увеличен более чем в 5 раз у животных с АФС в сравнении с контролем (рис. 3, 4). На фоне применения предшественника синтеза NO L-аргинина, ингибитора iNOS аминогуанидина и их комбинации в мозжечке мышей BALB/c с АФС достоверных изменений содержания МВР в диапазоне молекулярных масс 95-110 кДа в сравнении с показателями животных II группы не происходило (рис. 3, 4).

Таким образом, результаты полученные в ходе исследований, указывают на активацию процессов ремиелинизации у животных с экспериментальным АФС, что можно рассматривать как компенсаторный ответ на повреждение. Усиление деградации МВР у животных с экспериментальным АФС на фоне развития реактивного астроглиоза может быть одним из путей активной перестройки компонентов поврежденных миелиновых оболочек.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, которые показывают, что демиелинизация, сопровождающаяся воспалительным процессом, приводит к реактивации астроглии головного мозга [8]. Как известно, реактивные астроциты играют двойную роль при демие-

линизации, которая определяется степенью повреждения ткани. С одной стороны, такие протеиназы, как желатиназы (ММР-2 и -9) и кальпаины, продуцируемые реактивными астроцитами, обеспечивают деградацию МВР и ассоциированных с ним протеинов [16]. Астроциты могут активировать Т-лимфоциты, отвечающие за продукцию антител к собственному МВР. С другой стороны, клетки реактивной астроглии продуцируют многочисленные факторы роста, в частности, CNTF, которые защищают олигодендроциты от апоптоза, деградации вещества миелина и демиелинизации [7].

Выводы.

1. В ткани больших полушарий головного мозга мышей BALB/c с антифосфолипидным синдромом происходит увеличение содержания МВР (18,4 кДа) в сравнении с контролем, тогда как содержание МВР (95-110 кДа) не меняется.

2. При раздельном и комбинированном применении модуляторов синтеза оксида азота (L-аргинина и аминогуанидина) содержание МВР (18,4 кДа) достоверно возрастает в образцах больших полушарий головного мозга в сравнении с аналогичными показателями животных с антифосфолипидным синдромом.

3. В мозжечке животных с антифосфолипидным синдромом уровень МВР (95-110 кДа) увеличивается более чем в 5 раз в сравнении с контролем, тогда как МВР с молекулярной массой 18,4 кДа обнаруживается в очень незначительном количестве.

4. На фоне раздельного и комбинированного применения L-аргинина и аминоксантидина в мозжечке мышей BALB/c с антифосфолипидным синдромом достоверных изменений уровня МВР (95-110 кДа) в сравнении с аналогичным показателем у животных с антифосфолипидным синдромом не наблюдается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайченко Г.В., Лар'яновська Ю.Б., Десва Т.В. та ін. Морфологічний стан матки та плаценти при експериментальному моделюванні гестаційного антифосфоліпідного синдрому на мишах. Український медичний альманах 2011; 14(4): 136–141.
2. Ульянова О.В., Куташов В.А., Хабарова Т.Ю. Особенности неврологических проявлений у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Вестник КазНМУ 2016; 2: 333–338.
3. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. British Journal of Haematology 2017; 178: 181–195.
4. Etemadifar M., Dehghani L., Tahani S., Toghianifar N., Rahaimi M., Eskandari N. Neurological manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. Ir J Neurol 2013; 12(4): 172–175.
5. Fleetwood T., Cantello R., Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. Front. Neurol 2018; 9: 1001. doi: 10.3389/fneur.2018.01001
6. Graf J. Central Nervous System Manifestations of Antiphospholipid Syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2017; 43(4): 547–560. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.004.
7. Kiray H., Lindsay S.L., Hosseinzadeh S., Barnett S.C. The multifaceted role of astrocytes in regulating myelination. Exp. Neurol 2016; 283: 541–549.
8. Kuipers H.F., Yoon J., van Horssen J., Han M.H., Bollyky P.L., Palmer T.D., Steinman L. Phosphorylation of α B-crystallin supports reactive astrogliosis in demyelination. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2017; 114(9): 1745–1754.
9. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature 1970; 227(5259): 680–685.
10. Lowry O.M., Rosebrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem 1951; 193(1): 265–275.
11. Marty M.C., Alliot F., Rutin J., Fritz R., Trisler D., Pessac B. The myelin basic protein gene is expressed in differentiated blood cell lineages and in hemopoietic progenitors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99(13): 8856–8861.
12. Ricarte I.F., Dutra L.A., Abrantes F.F., Toso F.F., Barsottini O.G.P., Silva G.S., de Souza A.W.S., Andrade D. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. Lupus 2018; 27(9): <https://doi.org/10.1177/0961203318776110>
13. Ruffini F., Kennedy T.E., Antel J.P. Inflammation and remyelination in the central nervous system: a tale of two systems. Am. J. Pathol 2004; 164(5): 1519–1522.
14. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1979; 76(9): 4350–4354.
15. Velásquez M, Rojas M, Abrahams VM, Escudero C, Cadavid AP. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Antiphospholipid Syndrome: Association With Clinical Manifestations. Front Physiol 2018; 21;9:1840. doi: 10.3389/fphys.2018.01840.
16. Walker E.J., Rosenberg G.A. Divergent role for MMP-2 in myelin breakdown and oligodendrocyte death following transient global ischemia. J. Neurosci. Res 2010; 88(4): 764–773.
17. Xing Y., Samuvel D.J., Stevens S.M., Dubno J.R., Schulte B.A., et al. Age-Related Changes of Myelin Basic Protein in Mouse and Human Auditory Nerve. Plos One 2012; 7(4): e34500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034500>

SUMMARY

MYELIN BASIC PROTEIN IN THE BRAIN TISSUE OF THE BALB/C MICE WITH EXPERIMENTAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND AFFECTION WITH NITRIC OXIDE SYNTHESIS MODULATORS

Yaremchuk O., Posokhova K., Bandas I., Kurylo Kh., Tsybulska L.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

The aim of the research was to study the content of myelin basic protein (MBP) in the cerebellum and cerebral hemispheres of the BALB/c mice with experimental antiphospholipid syndrome as well as in cases of introduction of L-arginine and aminoguanidine.

The research was performed using 50 female BALB/c mice, in which APS was simulated. L-arginine (25 mg/kg) and aminoguanidine (10 mg/kg) were used for correction. A Western blot analysis of the main myelin protein (antibodies against MBP) as well as a densitometric analysis of immunoreactive zones was carried out using the samples of the cerebellum and cerebral hemispheres of the control and experimental BALB/c mice.

The increased content of MBP (18.4 kDa) in 256 times ($p < 0.001$) in the tissue of the cerebral hemispheres of the BALB/c mice with antiphospholipid syndrome was evidenced compare to the control. It was found out that in the samples of the cerebral hemispheres, the content of MBP (18.4 kDa) increased in 4.8 times ($p < 0.001$) with the use of L-arginine, in 10 times ($p < 0.001$) – with aminoguanidine, in 13 times ($p < 0.001$) – in cases of the combined use of L-arginine and aminoguanidine compare to the indices of the mice with antiphospholipid syndrome. It was proved that the content of MBP (95-110 kDa) in the samples of the cerebral hemispheres of the experimental animals did not significantly change compare to the control. In the cerebellum of the animals with antiphospholipid syndrome, it was established that the level of MBP (95-110 kDa) increased in more than 5 times ($p < 0.001$), while the MBP (18.4 kDa) was found in very small amounts compare to the control. In cases of lone and combined use of nitric oxide synthesis modulators (L-arginine and aminoguanidine), there were no significant changes in the level of MBP (95-110 kDa) in the cerebellum of BALB/c mice with antiphospholipid syndrome compare to the indices of the BALB/c mice with antiphospholipid syndrome only.

Keywords: antiphospholipid syndrome, brain, myelin basic protein, L-arginine, aminoguanidine.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНОГО ПРОТЕИНА МИЕЛИНА В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ BALB/C ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ И ДЕЙСТВИИ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА

Яремчук О.З., Посохова Е.А., Бандас И.А., Курило К.И., Цибульская Л.С.

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина

Цель исследования – определение содержания основного белка миеллина в мозжечке и больших полушариях в головном мозге мышей BALB/c с экспериментальным антифосфолипидным синдромом и при введении L-аргинина и аминогуанидина.

Исследование выполнено на 50 мышцах-самках линии BALB/c, у которых моделировали АФС. Для коррекции использовали L-аргинин (25 мг/кг) и аминогуанидин (10 мг/кг). Проводили вестерн-блот анализ основного протеина миеллина в образцах мозжечка и больших полушарий головного мозга контрольных и экспериментальных мышей BALB/c (антитела против MBP) и денситометрический анализ иммунореактивных зон.

Установлено увеличение содержания MBP (18,4 кДа) в 256 раз ($p < 0,001$) в ткани больших полушарий головного мозга мышей BALB/c с антифосфолипидным синдромом в сравнении с контролем. В образцах больших полушарий головного мозга увеличивалось содержание MBP (18,4 кДа)

на фоне применения L-аргинина в 4,8 раза ($p < 0,001$), аминогуанидина в 10 раз ($p < 0,001$) при комбинированном применении L-аргинина и аминогуанидина в 13 раз ($p < 0,001$) в сравнении с показателями мышей с антифосфолипидным синдромом. Содержание MBP (95-110 кДа) в образцах больших полушарий головного мозга этих групп экспериментальных животных в сравнении с контролем достоверно не менялось. В мозжечке животных с антифосфолипидным синдромом уровень MBP (95-110 кДа) увеличивался более чем в 5 раз ($p < 0,001$), в то же время MBP (18,4 кДа) обнаруживался в очень незначительном количестве в сравнении с контролем.

При отдельном и комбинированном применении модуляторов синтеза оксида азота (L-аргинина и аминогуанидина) в мозжечке мышей BALB/c с антифосфолипидным синдромом достоверных изменений уровня MBP (95-110 кДа) в сравнении с показателями мышей BALB/c с антифосфолипидным синдромом не происходило.

რეზიუმე

თავის ტვინის ქსოვილის მიელინის ძირითადი პროტეინის კვლევა ექსპერიმენტული ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის და აზოტის ოქსიდის მოდულატორების მოქმედების დროს BALB/c ვირთაგვებში

ო.იარემჩუკი, ე.პოსოხოვა, ი.ბანდასი, კ.კურილო, ლ.ციბულსკაია

ტერნოპილის ივორბახევსკის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თავის ტვინის ქსოვილის მიელინის ძირითადი პროტეინის შემცველობის განსაზღვრა BALB/c ვირთაგვების ნათხემსა და თავის ტვინის ნახევარსფეროებში ექსპერიმენტული ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის დროს და L-არგინინის და ამინოგუანიდინის შეყვანისას.

კვლევა ჩატარდა BALB/c სახის 50 მამრ ვირთაგვებზე, სადაც მოდელირებული იყო ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომი. მისი კორექციისათვის გამოყენებული იყო L-არგინინი (25 მგ/კგ) და ამინოგუანიდინი (10 მგ/კგ). მიელინის ძირითადი პროტეინის ვესტერნ-ბლოტ ანალიზი ჩატარდა საკონტროლო და ექსპერიმენტული BALB/c ვირთაგვების ნათხემსა და თავის ტვინის ნახევარსფეროებში (ანტისხეულები მიელინის ძირითადი პროტეინის მიმართ), ასევე, იმუნორეაქტიული ზონების დენსიტომეტრიული გამოკვლევა.

დადგენილია ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომით BALB/c ვირთაგვების თავის ტვინის ნახევარსფეროებში მიელინის ძირითადი პროტეინის მიმართ ანტისხეულების შემცველობის 256-ჯერ მატება ($p < 0,001$), საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. თავის ტვინის ნახევარსფეროების ნიმუშებში მიელინის ძირითადი

პროტეინის მიმართ ანტისხეულების შემცველობამ L-არგინინის გამოყენების ფონზე მოიმატა 4,8-ჯერ ($p < 0,001$), ამინოგუანიდინის გამოყენებისას - 10-ჯერ ($p < 0,001$), L-არგინინის და ამინოგუანიდინის კომბინირებული გამოყენებისას - 13-ჯერ ($p < 0,001$), ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის მქონე ვირთაგვების მანვენებლებთან შედარებით. მიელინის ძირითადი პროტეინის მიმართ ანტისხეულების შემცველობა ექსპერიმენტული ცხოველების ამ ჯგუფის თავის ტვინის ნახევარსფეროების ნიმუშებში, საკონტროლოსთან შედარებით, სარწმუნოდ არ იცვლებოდა. ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის მქონე ვირთაგვების ნათხემში მიელინის ძირითადი პროტეინის მიმართ ანტისხეულების დონე მომატებულია 5-ჯერ და მეტად ($p < 0,001$).

აზოტის ოქსიდის მოდულატორების (L-არგინინი და ამინოგუანიდინი) ცალ-ცალკე და კომბინირებულად შეყვანისას ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის მქონე BALB/c ვირთაგვების ნათხემში, ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის მქონე BALB/c ვირთაგვებთან შედარებით, მიელინის ძირითადი პროტეინის მიმართ ანტისხეულების დონის სარწმუნო ცვლილებები არ ვითარდება.

ВЛИЯНИЕ СИНЕГО ПЯТНА НА АКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНЫХ СИСТЕМ

^{1,3}Биланишвили И.Г., ¹Хизанишвили Н.А., ¹Барбакадзе М.Д., ²Самсейшвили Н.Г., ^{1,3}Нанобашвили З.И.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили; ²Научно-практический центр Раимед;
³Кавказский международный университет, Тбилиси, Грузия

Общезвестно, что передача афферентных импульсов через таламо-кортикальную систему модулируется не только разными стволовыми образованиями [4,5,9], но и ретикулярным ядром (РЯ) таламуса [1,12,22]. Не вызывает сомнения, что синее пятно (СП) принимает непосредственное участие в контроле неокортикальной активности и регуляции цикла бодрствования - сон [10,11,23]. Отдельные нейрофизиологические исследования указывают на причастность СП к обучению, а также дают основание предполагать, что самостимуляция является результатом активации центрального норадренергического механизма [6,7]. Имеются данные, указывающие на роль СП в контроле двигательной активности [8,13,21]. Эксперименты, проведенные на животных с прямой электрической стимуляцией СП и ионофоретическим применением норадреналина (НА), свидетельствуют о неоднородном характере влияния данного образования на проведение афферентных импульсов в разных сенсорных таламо-кортикальных системах [4,14,16]. Однако, эти исследования не дают окончательного ответа о характере и механизмах влияния СП на активность таламо-кортикальной системы.

В настоящее время хорошо известно, что РЯ модулирует проводимость импульсов как в восходящем, так и нисходящем направлениях. Показано, что раздражение РЯ оказывает тормозящее влияние на активность нейронов таламо-кортикальных систем, а повреждение РЯ, наоборот, устраняет тормозные постсинаптические реакции в релейных нейронах таламуса [1-3,12,18,22,23].

Из вышеизложенного следует, что характер влияния СП на активность таламо-кортикальных систем во многом должен определяться его взаимоотношением с РЯ. Поэтому, исследование взаимовлияния и механизмов взаимосвязей этих двух образований головного мозга актуально с точки зрения функционирования таламо-кортикальной активности.

Показано, что данное ядро оказывает тормозящее влияние на активность релейных нейронов передаточных ядер таламуса. При этом стимуляция задне-вентральных областей РЯ блокирует проведение зрительных и слуховых импульсов, а активирование передней части оказывает тормозящее действие на проведение соматосенсорной информации [1]. Предполагается, что влияние РЯ на активность других ядер таламуса осуществляется изменением возбудимости тормозных интернейронов на уровне специфических ядер таламуса.

Материал и методы. Опыты проводились в условиях как острого, так и хронического эксперимента на взрослых (вес 200-300 г) белых крысах (n=12) и кошках (n=4, вес 2,5-3 кг) обоего пола. В острых экспериментах на наркотизированных животных операция проводилась под эфирным наркозом. После введения и фиксации электродов подачу эфира прекращали, животных обезживляли внутривенным введением d-тубокурарина или диоксония и переводили на искусственное дыхание. Опыты начинали 1,5-2 часа спустя после прекращения подачи эфира. Край операционной раны и все болевые точки обрабатывались 2% раствором новокаина.

В некоторых экспериментах активность нейронов наружного коленчатого тела (НКТ), РЯ и зрительной области коры регистрировали стеклянными или вольфрамовыми микроэлектродами. Стеклянными микроэлектродами служили микропипетки, заполненные 3 М раствором цитрата калия или натрия. Диаметр кончиков микроэлектродов не превышал 1,5 мкм, сопротивление 15-40 МОм. Вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончиков 4-8 мкм (4-15 МОм) изготавливались электролитическим методом и покрывались эмалевым лаком. Микроэлектроды в РЯ ориентировались стереотоксически (по атласу Рейнозо-Суареса) прохождением через неокортекс.

Релейные клетки НКТ идентифицировались антидромным раздражением зрительной коры больших полушарий.

Производилась регистрация мультинейронной активности нейронов НКТ, РЯ и зрительной коры с помощью одногипермикроэлектрода, связанного с регистрирующей аппаратурой с высокой разрешающей способностью. Принцип ее работы основан на анализе состояния триггерного регистра, на котором запоминается информация о величине амплитуды входного импульсного сигнала, поступающего после ее предварительной обработки амплитудным дискриминатором [1,2].

В качестве периферического раздражения использовали стимуляцию кожи контралатеральной передней лапы и световую вспышку.

Учитывая вышесказанное, а также данные некоторых исследователей [5], о том, что ионофоретическое введение ацетилхолина блокирует активность большинства нейронов РЯ, в одной из серий опытов нами исследовано влияние блокирования (микроинъекция 1-2 мкл ацетилхолина) активности нейронов задне-дорсальной части РЯ на облегчающее действие СП в проведении афферентной информации в зрительной таламо-кортикальной системе.

Результаты и обсуждение. На рис. 1А,Б,В представлены вызванные потенциалы, возникающие в зрительной области неокортекса и НКТ в ответ на изолированное световое раздражение. На осциллограммах (рис. 1Г,Д,Е) видно, что предшествующее раздражение СП оказывает облегчающее влияние на вызванные потенциалы как на неокортикальном, так и таламическом уровнях. Из рисунка видно, что после введения ацетилхолина в РЯ облегчающее влияние предшествующей стимуляции СП на вызванные потенциалы зрительной зоны новой коры и НКТ проявляется намного сильнее (рис. 1. К,Л,М).

На рис. 2 показаны эффекты стимуляции СП на активность двух разных нейронов передней части РЯ. Видно, что умеренное раздражение СП (А) вызывает активирование регистрируемых нейронов РЯ. При этом, чем сильнее раздражение СП, тем сильнее активирование нейронов РЯ. Итак, влияние СП на спонтанную активность нейронов передних областей РЯ, в основном, облегчающее.

Оказалось, что, наряду с активированием нейронов РЯ, в ответ на стимуляцию СП происходит блокирование вызванных потенциалов соматосенсорной области неокортекса.

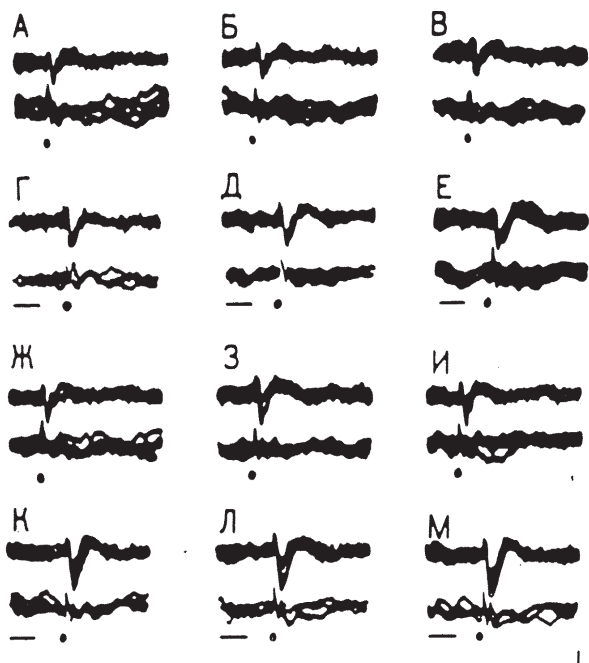


Рис.1. Влияние электрического раздражения СП на вызванные потенциалы зрительной области неокортекса и НКТ кошки до (А-Е) и после (К-М) введения ацетилхолина в РЯ. А,Б,В,Ж,З,И – вызванные потенциалы, возникающие в неокортексе (верхняя кривая) и в НКТ (нижняя кривая) при световой вспышке (точки под кривыми) до (А,Б,В) и после (Ж,З,И) функционального выключения РЯ. Г,Д,Е,К,Л,М – влияние предшествующего раздражения СП(3 В, 0,3 мс, 100 в с, 10 имп. – черточки под кривыми) на вызванные потенциалы. Калибровка – 300 мкВ, 60 мс

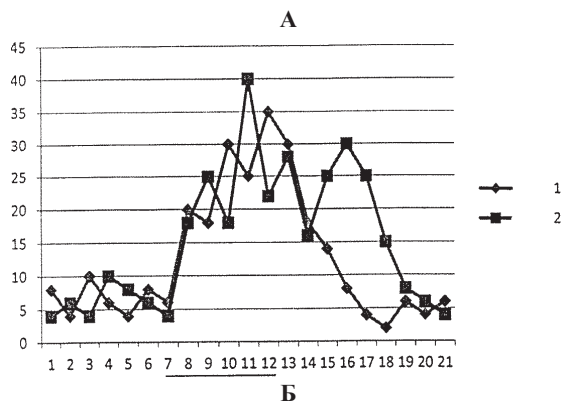
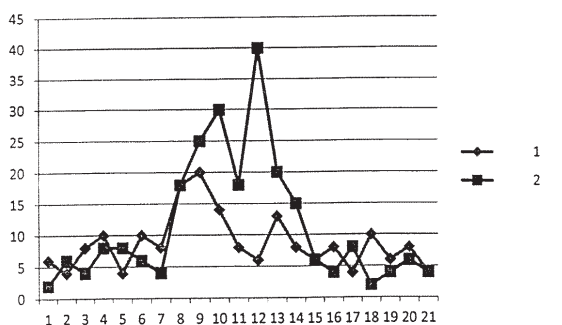


Рис. 2. График, показывающий влияние раздражения СП на активность двух разных нейронов (1,2) передней области РЯ. А – 3 В, 0,3 мс., 60 в с. Б – 6 В, 0,3 мс., 100 в с. Усредненные значения по 8 раздражениям. Время – 500 мс. По оси ординат – число спайков

На рис. 3А видно, что раздражение кожи контралатеральной передней лапы вызывает активирование одного (2) из зарегистрированного нейрона РЯ, не влияя при этом на активность другого (1). В неокортексе (3) регистрируется хорошо выраженный вызванный потенциал, который подавляется значительно (Б) на фоне высокочастотного раздражения СП. Следует отметить, что в это время происходит усиление активности регистрируемых нейронов РЯ.

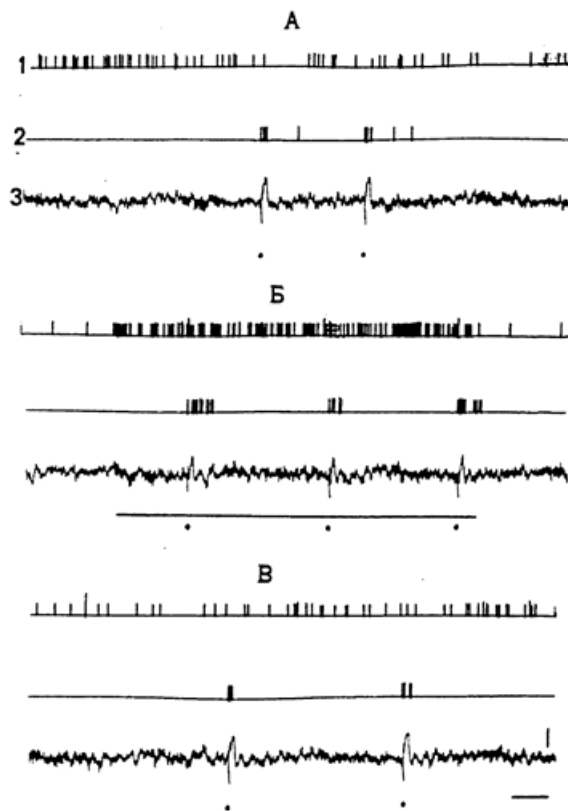


Рис. 3. Влияние СП на вызванные ответы неокортекса (3) и на активность нейронов РЯ (1,2). Точки указывают моменты стимуляции (6 И, 0,3 мс) кожи передней лапы. Линия – стимуляция (2 В, 0,3 мс, 100 в с) СП. Калибровка – 250 мкВ, 1 с

В проведенных опытах, как и в исследованиях других авторов, показано, что облегчение передачи афферентных импульсов в зрительной таламо-кортикальной системе при раздражении СП наступало, главным образом, путем моделирования активности релейных клеток НКТ. Однако, следует отметить невозможность исключения участия нейронов РЯ в облегчении передачи афферентных импульсов данной таламо-кортикальной системе при активации СП. По результатам некоторых исследований предполагается, что РЯ оказывает тормозное влияние на активность релейных нейронов таламуса, в том числе и НКТ, притом, это торможение осуществляется, очевидно, активированием предполагаемых интернейронов самого специфического ядра [1]. Убедительно показано также, что стимуляция СП оказывает тормозящее влияние на активность нейронов задне-дорсальной части РЯ [2,3].

Вышесказанное, а также результаты наших опытов дают возможность предположить, что в облегчении пере-

дачи зрительных импульсов под влиянием раздражения СП определенную роль играет изменение активности нейронов зрительной части РЯ, так как после функционального выключения данной области РЯ облегчающее действие СП проявляется сильнее, ввиду полного устранения тормозного влияния РЯ на активность релейных клеток НКТ.

Далее показано, что стимуляция СП оказывает облегчающее влияние на спонтанную и вызванную активность нейронов передней части РЯ. Исходя из этого, можно предположить, что в торможении вызванной активности сенсомоторной области неокортекса под влиянием раздражения СП определенную роль играет РЯ: с усилением активности нейронов передней части РЯ увеличивается его тормозящее действие на активность нейронов вентральных ядер таламуса и, тем самым, происходит торможение вызванных потенциалов неокортекса. Наряду с этим, невозможно исключить и непосредственное тормозящее влияние СП на активность нейронов сенсомоторной коры и вентро-латеральных ядер таламуса, как это показано некоторыми исследователями [17,20].

Согласно полученным нами результатам трудно с уверенностью судить об интимных механизмах активирования нейронов РЯ под влиянием раздражения СП. Наличие прямых связей между СП и РЯ [3] позволяет предполагать существование непосредственного влияния нейронов СП на нейроны РЯ. Однако, это влияние может осуществляться и через активирование неокортикальных нейронов. Десинхронизация и поведенческое пробуждение животного в ответ на раздражение СП [4,17], а также возможность активирования РЯ нейронами неокортекса [19] дают основание для такого предположения.

Такое суждение справедливо для объяснения тормозящего влияния СП на активность нейронов вентро-латеральных ядер таламуса, в частности СП оказывает блокирующее действие на активность нейронов вентро-латерального ядра наряду с активированием (непосредственно или через активацию неокортекса) нейронов РЯ. Если СП оказывает активирующее влияние на нейроны неокортекса и, как следствие, наступает облегчение активности нейронов и задне-дорсальной части РЯ, то возникают трудности для объяснения облегчающего влияния СП на активность НКТ. Очевидно, на нейроны НКТ происходит конвергенция возбуждающих (со стороны СП) и тормозных импульсов (со стороны РЯ) превалярованием облегчающего влияния норадренергической импульсации со стороны СП. Этот механизм срабатывает усиленно при умеренном раздражении СП, когда наступает блакирование активности нейронов РЯТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нанобашвили З.И., Нарикашвили С.П. Нейронная активность ретикулярного и передаточных ядер таламуса кошки // *Нейрофизиология*. 1981, 13,1, 24-31.
2. Нанобашвили З.И., Нарикашвили С.П. Синее пятно и нейронная активность ретикулярного ядра таламуса // *Физиол. Журн. СССР им. И.М. Сеченова*. 1985., 71, 1, 15-21.
3. Нанобашвили З.И., Нарикашвили С.П., Хизанишвили Н.А. Влияние раздражения синего пятна ствола мозга на нейронную активность ретикулярного ядра таламуса кошки // *Известия АН ГССР, серия биол.* 1985., 11, 1, 52-54.
4. Benarroch EE. Locus coeruleus // *Cell Tissue Res*. 2018; 373(1): 221-232.
5. Ben-Ari Y. Dingledine R. Kanazava K. Kelly IS. Inhibitory effects of acetylcholine on neurons in the feline nucleus reticularis thalami // *J. Physiol*. 1976; 261, 3, 647-671.
6. Crow TJ. The coeruleo-cortical norepinephrine system and learning // *In: Frontiers in catecholamine research*. New York. 1973; 723-726.
7. Crow TJ. Arbuthnott CW. Function of catechoamine-containing neurons in mammalian central nervous system // *Nature*; 1972; 238; 86, 245-248.
8. Fregosi M. Contestabile A. Hamadjida A. Rouiller EM. Corticobulbar projections from distinct motor-cortical areas to the reticular formation in macaque monkeys // *Eur. J Neurosci*. 2017; 11: 1379-1395.
9. Mena-Segovia J. Structural and functional considerations of the cholinergic brainstem. // *J Neural Transm. (Vienna)*. 2016, 123(7): 731-736.
10. Jones B. Bobillier P. Pin C. Jouvet M. The effect of lesions of catechoamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat // *Brain Res*. 1973; 58: 1. 167-177.
11. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle // *Ergebn. Physiology*. 1972; 64: 166-175.
12. Kimura A. Imbe H. Anatomically structured burst spiking of thalamic reticular nucleus cells: implications for distinct modulations of sensory processing in lemniscal and non-lemniscal thalamocortical loop circuitries // *Eur. J Neurosci*. 2015; 41 (10): 1276-1293.
13. Klein PM. Lu AC. Harper ME. McKown HM. Morgan JD. Beenhakker MP. Tenuous inhibitory GABA-ergic signaling in the reticular thalamus // *The Journal of Neurosci*. 2018; 38 (5): 1232-1248.
14. Nakai J. Takaori S. Influence of norepinephrine-containing neurons derived from the locus coeruleus on lateral geniculate activities of cats // *Brain Res*. 1974; 71: 1. 47-60.
15. Nakamura H. Cerebellar projections to the ventral lateral geniculate nucleus and the thalamic reticular nucleus in the cat // *J Neurosci Res*. 2018; 96 (1): 63-74.
16. Phillis JW. Kostopoulos GK. Activation of a noradrenergic pathway from the brain stem to rat cerebral cortex // *Gen. Pharmacol*. 1977; 8: 379-384.
17. Schwarz LA. Luo L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system // *Curr Biol*. 2015; 25(21): R105—R1056
18. Shosaku A. Sumitomo I. Auditory neurons in the rat thalamic reticular nucleus // *Exp. Brain Res*. 1983; 49: 3, 432-442.
19. Steriade M. Wyzinski P. Cortically elicited activities in thalamic reticularis neurons // *Brain Res*. 1972; 42: 3. 514-520.
20. Stone EA. Lin Y. Sarfras Y. Quarterman D. The role of the central noradrenergic system in behavioral inhibition // *Brain Res. Rev*. 2011; 67: 193-208.
21. Strahlendor JC. Strahlendor HK. Kingsley RE. Cintautas J. Barnes CD. Facilitation of the lumbal monosynaptic reflexes by locus coeruleus stimulation // *Neuropharmacol*. 1980; 19: 2. 225-230.
22. Yingling ChD. Skinner IS. Selective regulation of thalamic sensory relay nuclei by nucleus reticularis thalami // *Electroenceph. Clin Neurophysiol*. 1976; 41: 5. 476-482.
23. Young A. Wimmer RD. Implications for the Thalamic reticular nucleus in impaired attention and sleep in schizophrenia // *Schizophr Res*. 2017; 180: 44-47.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF LOCUS COERULEUS ON DIFFERENT ACTIVITIES OF THE THALAMO-CORTICAL SYSTEMS

^{1,3}Bilanishvili I., ¹Khizanishvili N., ¹Barbakadze M.,
²Samseishvili N., ^{1,3}Nanobashvili Z.

¹I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine; ²Scientific-practical Center Ridemed; ³Caucasus International University, Tbilisi, Georgia

As revealed from our experiments, in facilitation of passage of the thalamo-cortical visual signals a key role is attributed to variability of activity of visual neurons in reticular nucleus of the thalamus. It was demonstrated that a facilitatory action of locus coeruleus gets augmented following functional exclusion of the thalamic reticular nucleus. Nevertheless, stimulation of locus coeruleus stipulated facilitation of neuronal activity in the anterior part of thalamic reticular nucleus.

Emerging from this data one may assume that in the inhibition of evoked responses from a sensorimotor area of the neocortex in response to stimulation of locus coeruleus a certain role is played by reticular nucleus of the thalamus. Namely, augmentation of neurons activity in the anterior part of the thalamic reticular nucleus must condition inhibition of neuronal activity in the ventral nuclei.

In spite of the stated, it is not excluded locus coeruleus having an immediate, direct inhibitory action on the neuron activity within the sensorimotor cortex and thalamic ventral nucleus.

Keywords: locus coeruleus, thalamo-cortical systems, thalamic reticular nucleus, neuron.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ СИНЕГО ПЯТНА НА АКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНЫХ СИСТЕМ

^{1,3}Биланишвили И.Г., ¹Хизанишвили Н.А.,
¹Барбакадзе М.Д., ²Самсейшвили Н.Г.,
^{1,3}Нанобашвили З.И.

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили; ²Научно-практический центр Раимед; ³Кавказский международный университет, Тбилиси, Грузия

Результаты проведенных опытов позволяют предполагать, что в облегчении передачи зрительных импульсов под влиянием раздражения синего пятна (СП) определенную роль играет изменение активности нейронов зрительной части ретикулярного ядра (РЯ) таламуса, так как после функционального выключения данной области РЯ, облегчающее действие СП проявляется сильнее ввиду полного устранения тормозящего влияния РЯ на активность релейных кле-

ток наружного коленчатого тела. Показано, что стимуляция СП оказывает облегчающее влияние на спонтанную и вызванную активность нейронов передней части РЯ. Исходя из этого, следует предполагать, что в торможении вызванной активности сенсомоторной области неокортекса под влиянием раздражения СП определенную роль играет РЯ: с усилением активности нейронов передней части РЯ увеличивается его тормозящее действие на активность нейронов вентральных ядер таламуса и, тем самым, происходит торможение вызванных потенциалов неокортекса.

Наряду с этим, невозможно исключить и непосредственное тормозящее влияние СП на активность нейронов сенсомоторной коры и вентро-латеральных ядер таламуса, как это было показано некоторыми исследователями.

რეზიუმე

ღურჯი ლაქის გავლენა სხვადასხვა თალამო-კორტიკალური სისტემის მოქმედებაზე

^{1,3}ი.ბილანიშვილი, ¹ნ.ხიზანიშვილი, ¹მ.ბარბაკაძე,
²ნ.სამსეიშვილი, ^{1,3}ზ.ნანობაშვილი

¹ი.ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; ²რაიმედის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი; ³კავკასიის საერთაშორისო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ჩატარებული ექსპერიმენტებიდან გამომდინარე, რომ მხედველობით თალამო-კორტიკალურ სისტემაში მხედველობითი იმპულსების გატარების გაადვილებაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება თალამუსის რეტიკულური ბირთვის მხედველობითი განყოფილების ნეირონების აქტივობის ცვლილებებს. ნაჩვენებია, რომ ღურჯი ლაქის გამაადვილებელი მოქმედება ძლიერდება თალამუსის რეტიკულური ბირთვის ფუნქციური გამოთიშვის შემდეგ, თუმცა, ღურჯი ლაქის სტიმულაცია განაპირობებს თალამუსის რეტიკულური ბირთვის წინა განყოფილებების ნეირონების მოქმედების გაადვილებას. ამ მონაცემებიდან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოდ, რომ ახალი ქერქის სენსომოტორული უბნის გამოწვეული პასუხების შეკავებაში, ღურჯი ლაქის გაღიზიანების საპასუხოდ, გარკვეული როლი ენიჭება თალამუსის რეტიკულურ ბირთვს. კერძოდ, თალამუსის რეტიკულური ბირთვის წინა განყოფილების ნეირონების აქტივობის გაძლიერებამ უნდა განაპირობოს თალამუსის ვენტრალური ბირთვების ნეირონების აქტივობის შეკავების გაძლიერება. შესაბამისად უნდა მოხდეს ნეოკორტექსის გამოწვეული პასუხების შეკავება.

მიუხედავად აღნიშნულისა, არაა გამორიცხული ღურჯი ლაქის უშუალო, პირდაპირი შემაკავებელი მოქმედება სენსომოტორული ქერქის და თალამუსის ვენტრალური ბირთვის ნეირონების აქტივობაზე.

CORRELATION BETWEEN CONNECTIVE TISSUE METABOLISM AND THYROID DYSFUNCTION IN RATS WITH PERIODONTITIS

¹Shcherba V., ¹Machogan V., ¹Luchynskyi V., ¹Korda M., ²Delibashvili D., ²Svanishvili N.

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Recently, the problem of changes occurring in connective tissue (CT) and the role of qualitative composition of the extracellular matrix (ECM) in biochemical mechanisms of the human body adaptation under conditions of various pathological processes development have been widely studied and discussed. The main function of CT is to maintain homeostasis, so its progressive disorganization and the inability of adaptive defense mechanisms are the primary basis for the development of a number of pathological disorders (dystrophic processes, fibrosis). On the other hand, the diseases themselves are often the cause of metabolic changes in CT and the development of its functional failure [17].

CT is the basis of periodontal tissues, and chronic generalized periodontitis is considered as a recurrent dystrophic-inflammatory process characterized with the progression of periodontal pockets, the destructive changes of the interveolar septa and the formation of vertical bone defects. It has been shown that sulfated and non-sulfated glycosaminoglycans (GAGs) support the structure of periodontal complex. This provides protection of periodontal tissues from the bacterial and toxic agents effects [6,11], because gram-negative microflora play an important role in the periodontal tissue destruction. Aggressiveness of periodontopathogenic microflora is associated with the presence of proteolytic enzymes and endotoxins in the shell of bacteria. Microbial enzymes (hyaluronidase, chondroitin sulfatase, protease, glucuronidase, collagenase) cause the depolymerization of proteoglycans and GAGs of the main periodontal substance and disorders of their resynthesis, as result the invasion of endotoxins into tissues becomes possible [16].

Therefore, depolymerization of CT biopolymers is an important link in the pathogenesis of dystrophic-inflammatory periodontal processes. The metabolic processes occurring in CT and its remodeling are largely determined by the functional state of hormonal systems [8], including thyroid hormones.

The objective of this work was to clarify mechanisms of the periodontitis development in rats with thyroid dysfunction based on a comparative analysis of the correlations between the connective tissue metabolism indices and the concentration of thyroid stimulating hormone, free thyroxine and free triiodothyronine in blood serum.

Material and methods. 12-14-week-old inbred white male rats (n=48) with a body weight of 180-200 g were included

to the experiment. The animals were kept under standardized conditions, with controlled light cycle (12/12) and unlimited access to water and food throughout the period of the experiment. The animals were randomly divided into the following groups: Group I: control animals administered with intragastric 1% starch solution (n=12); Group II: animals with a model of periodontitis (n=12). During 2 weeks, the rats in this group were administered with 40 µL (1 mg/mL) of E. coli lipopolysaccharide (LPS) (manufactured by Sigma-Aldrich, USA) into gingival tissues every other day [9]. Group III: rats with periodontitis in a setting of hyperthyroidism (n=12). To create an experimental model of thyroid hyperfunction, the animals received daily intragastric doses of L-thyroxine in 1% starch solution at 10 µg/day per 100 g of body weight for 21 days [12]. Starting with Day 8 of the experiment, the rats were given LPS into gingival tissue for 2 weeks; Group IV included rats with periodontitis in a setting of hypothyroidism (n=12). To create an experimental model of thyroid hypofunction [12], the animals received daily intragastric doses of methimazole in 1% starch solution at 1 mg/day per 100 g of body weight for 21 days. Starting from Day 8 of the experiment, the rats were given LPS into gingival tissue for 2 weeks.

Rats were euthanized under deep thiopental-sodium anesthesia on Day 22 from the onset of the experiment. Blood serum was used for further investigation.

All manipulations with experimental animals were performed according to provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes [5]. The Bioethics Commission of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine approved the protocol of the experiment (Excerpts from Minutes No. 59, dated 23.10.2019).

To confirm hyper- and hypothyroid status, serum levels of free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3) and thyroid stimulating hormone (TSH) were assayed with ELISA using the kits manufactured by Vector Best (Russia).

Collagenolytic activity, content of glycosaminoglycans and fucose, unbound with proteins were determined by the methods of P.N. Sharaev and co-authors [13-15]; content of free hydroxyproline was determined by the method of S.S. Tetyanets [18].

Table 1. The concentration of free thyroxine, triiodothyronine and thyrotropic hormone in the blood serum of rats administered L-thyroxine and Mercazolil ($M \pm m$, n=12)

Index	Group of animals		
	Control	L-thyroxine	Mercazolil
TSH, mIU/l	0,45±0,03	0,19±0,02*	0,67±0,03* p<0,001
fT3, pmol/l	6,00±0,21	7,21±0,19*	4,34±0,17* p<0,001
fT4, pmol/l	16,08±0,48	27,78±1,05*	8,36±0,23* p<0,001

note: * – significant differences compared to control animals, p – significant differences between the group with L-thyroxine administration and the group with Mercazolil administration

Table 2. Correlative linkages between CT metabolism indices and thyroid hormones

Correlative linkages		Experimental group	Coefficient of linear correlation, r_{xy}	Fidelity of correlative linkage, p
TSH, mIU/l	Collagenolytic activity, $\mu\text{mol/l}\times\text{hour}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	-0,62	<0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	0,53	>0,05
fT3, pmol/l	Collagenolytic activity, $\mu\text{mol/l}\times\text{hour}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	0,47	>0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	-0,72	<0,01
fT4, pmol/l	Collagenolytic activity, $\mu\text{mol/l}\times\text{hour}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	0,59	<0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	-0,71	<0,01
TSH, mIU/l	Free hydroxyproline, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	-0,60	<0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	0,71	<0,01
fT3, pmol/l	Free hydroxyproline, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	0,17	>0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	-0,61	<0,05
fT4, pmol/l	Free hydroxyproline, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	0,48	>0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	-0,54	>0,05
TSH, mIU/l	Glycosamino-glycans, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	-0,66	<0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	0,56	>0,05
fT3, pmol/l	Glycosamino-glycans, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	0,69	<0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	-0,63	<0,05
fT4, pmol/l	Glycosamino-glycans, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	0,69	<0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	-0,61	<0,05
TSH, mIU/l	Fucose, unbound with proteins, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	-0,76	<0,01
		Periodontitis combined with hypothyroidism	0,62	<0,05
fT3, pmol/l	Fucose, unbound with proteins, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	0,27	>0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	-0,62	<0,05
fT4, pmol/l	Fucose, unbound with proteins, $\mu\text{mol/l}$	Periodontitis combined with hyperthyroidism	0,41	>0,05
		Periodontitis combined with hypothyroidism	-0,73	<0,01

Statistical processing of digital data was carried out using the software Excel (Microsoft, USA) and STATISTICA 6.0 (Statsoft, USA). The distribution of data was analyzed according to assessment of normality by Kolmogorov-Smirnov

criterion. The obtained values had a normal distribution, so the difference between the groups was analyzed using the Student's t-criterion. All data were presented as M (mean) \pm m (standard error). A probability level (p value) of less than

0.05 was considered to be statistically significant. The linkages between the studied indices were established on the basis of the results of the correlation analysis using the Pearson correlation coefficient. Coefficient of linear correlation (r) and its fidelity (p) was calculated that was accordingly denoted in the tables (correlation matrices). If the index $r=0$ the linkage was considered as absent, in the range 0-0,30 – the linkage was considered as weak, interval of index 0.31-0.70 described linkage as medium strength and interval 0.71-1.0 pointed to strong correlation interaction.

Results and discussion. We have found that a three-week administration of L-thyroxine to rats resulted in a hyperthyroidism condition, which was confirmed by a 1.7-fold increase in serum free T4 concentration vs control group (Table 1). The TSH concentration was significantly decreased by 2.4 times. The slightest change was observed in the level of free T3, which also significantly increased, but only by 20.2%. To modulate the state of hypothyroidism we used antithyroid agent - mercazolil. The mechanism of its thyrostatic action is due to the inhibition of the activity of the enzyme involved in the formation of thyroxine and triiodothyronine - peroxidase, inhibition of the process of tyronine iodination and decrease in thyroxine excretion. The introduction of merazolil to rats within three weeks led to a state of hypothyroidism, which was confirmed by a significant decrease in the concentration of fT4 in the serum by 1.9 times. The TSH concentration was significantly increased by 48.9 %. The least pronounced changes were again observed in the level of fT3, which significantly decreased by 27.7 %.

Collagen is the main structural protein of the periodontal intracellular matrix of CT. An enzyme collagenase, which is synthesized by CT cells (fibroblasts and macrophages) and is found in four isoforms regulate collagen metabolism. Collagenase activity depends on the ratio in the intracellular matrix of its activators and inhibitors. Plasmin, kallikrein and cathepsin B play a special role in its activation in inflammatory processes [17]. The analysis of our data indicates presense of negative correlative linkage of medium strength between collagenolytic activity of blood serum and TSH concentration ($r=-0,62$; $p<0,05$) and direct correlative linkage of medium strength between collagenolytic activity of blood serum and fT4 concentration ($r=0,59$; $p<0,05$) in hyperthyroid rats with periodontitis (Table 2). Analyzing the linkages between collagenolytic activity and thyroid hormones in hypothyroid rats with periodontitis we have found a strong negative correlation with fT3 ($r = -0.72$; $p<0.01$) and fT4 ($r = -0.71$; $p<0.01$).

In hyperthyroid animals with periodontitis no significant correlations were found between free oxyproline content in blood serum and thyroid hormones, but an negative interconnection of medium strength between this index and TSH concentration ($r=-0.60$; $p<0.05$) has been established. In hypothyroid rats with periodontitis direct strong correlation between free oxyproline content and TSH concentration ($r=0.71$; $p<0.01$) and negative correlative linkage of medium strength between free oxyproline content and fT3 concentration ($r=-0.61$; $p<0.05$) have been found.

Glycoproteins and proteoglycans are the major proteins in periodontal connective tissue. Content of glycosaminoglycans (GAGs) in blood serum can be considered as biochemical marker of proteoglycans decomposition [10].

The conducted correlation analysis between GAGs content and thyroid hormones concentration in hyperthyroid animals with periodontitis showed negative correlation of medium

strength with TSH ($r=-0,66$; $p<0,05$), direct correlation of medium strength with fT3 ($r=0.69$; $p<0.05$) and with fT4 ($r=0.69$; $p<0.05$). Regarding the interconnections between GAGs and thyroid hormones in hypothyroid rats with periodontitis, we also have found negative correlation of medium strength with fT3 ($r=-0.63$; $p<0.01$) and fT4 ($r=-0.61$; $p<0.01$).

The degree of glycoproteins destruction was evaluated by the content of fucose, unbound with proteins. It has been established, that there is negative strong correlation between the content of fucose, unbound with proteins and TSH concentration ($r=-0,76$; $p<0,01$) in hyperthyroid rats with periodontitis. The conducted correlation analysis between this index and thyroid hormones in hypothyroid animals with periodontitis showed direct correlation of medium strength with TSH ($r=0,62$; $p<0,05$), negative correlation of medium strength with fT3 ($r=-0,62$; $p<0,05$) and negative strong correlation with fT4 ($r=-0,73$; $p<0,01$).

Several data suggest that thyroid hormones can influence on bone and connective tissue metabolism [1, 4, 19]. Triiodothyronine (T3) stimulates osteoblast proliferation, differentiation and apoptosis, and increases the expression of osteocalcin, type I collagen, alkaline phosphatase, metalloproteins, IGF-1 and its receptor (IGF-1R). Subsequently, during bone resorption, T3 increases the expression of important differentiation factors of the osteoclast lineage such as interleukin (IL) 6 and prostaglandin E2. It has also been demonstrated that T3 increases the expression of mRNA of the ligand of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANKL) in the osteoblast, which activates RANK present in osteoclast precursors a key step in the osteoclastogenesis [2]. Ziegelhoffer-Mihalovicova B. et al. showed that triiodothyronine injections increase after 72 hours the mRNA level for both procollagen type I and III in the rat heart [20].

T4 may also affect bone remodeling, enhancing osteoclastic activity by stimulating prostaglandins secretion [3]. Thyroxin was proved to reduce high level of hyaluronic acid (HA) in the skin of patients with myxoedema [7].

Expression of the TSH receptor (TSHR) has been demonstrated in osteoblasts and osteoclasts, suggesting that TSH may have direct effects on these cells [2].

Conclusion. Our research has found different interconnections between the indices of connective tissue metabolism and free triiodothyronine, free thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations in case of experimental periodontitis combined with thyroid dysfunction, indicating that thyroid gland has regulatory influence on connective tissue metabolism. In hypothyroid rats more correlations have been established compared to the hyperthyroid rats.

REFERENCES

1. Amerion M., Tahajjodi S., Hushmand Z., Mahdavi Shahri N., Nikravesh M.R., Jalali M. The effect of maternal thyroid disorders (hypothyroidism and hyperthyroidism) during pregnancy and lactation on skin development in wistar rat newborns // Iran J Basic Med Sci 2013;16(5): 665-74.
2. Cardoso L.F., Maciel L.M.Z., de Paula F. J. A. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism // Arq Bras Endocrinol Metab 2014; 58(5): 452-63.
3. Dolidze N.M., Kezeli D.D., Kilasoniya L.O. Changes in intra- and extracellular Ca^{2+} concentration and prostaglandin E2 synthesis in osteoblasts of the femoral bone in experimental hyper- and hypothyroidism // Bull Exp Biol Med 2007; 144: 17-20.
4. Drobnik J., Ciosek J., Slotwinska D., Stempniak B., Zukows-

- ka D., Marczyński A., et al. Experimental hypothyroidism increases content of collagen and glycosaminoglycans in the heart // *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(3): 57-62.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986; 123: 52 p.
6. Hodovana O.I. The influence of glycosaminoglycans on the course of reparative osteogenesis processes in experiment // *Bulletin of problems of biology and medicine* 2016; 1(126): 270-76 (in Ukrainian).
7. Lund P., Horslev-Petersen K., Heilin P., Parving H.H. The effect of L-thyroxine treatment on skin accumulation of acid glycosaminoglycans in primary myxoedema // *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113 (1): 56-8.
8. Malova N.G., Sergiyenko L.Yu., Komarova I.V., Sirotenko L.A., Spiridonov A.V., Anikeyeva K.S. New approaches to complex correction hypothyroidism and its related complications // *Problems of endocrine pathology* 2016; 4: 71-81 (in Russian).
9. Moysheeva E.H.: Metabolic homeostasis and immune reactivity of the organism in the dynamics of inflammation in periodontal tissues. Extended abstract of Doctor's thesis. Moscow, 2008; 45 p. (in Russian).
10. Mykytenko A.O. Pathogenetic substantiation of the effectiveness of multiprobiotic therapy in patients with chronic generalized periodontium (experimental and clinical study). Extended abstract of PhD thesis. Sumy, 2015; 20 p. (in Ukrainian).
11. Nikolaeva A.V., Shnaider S.A., Tkachenko E.K. The influence of the preparation of polyphenols of knotweed herb on the state of intercellular matrix of rats periodontium at simulation of periodontitis // *Bulletin of dentistry* 2015; 1: 2-6 (in Russian).
12. Ratushnenko V.O. Functional role of thiol-disulphide system in experimental hypo- and hyperthyroidism. *Odessa Medical Journal* 2010; 2(118): 17-20. (in Ukrainian).
13. Sharaev P.N., Pishkov V.N., Zvorygina N.G., et al. Determination of collagenolytic activity of blood plasma // *Laboratory science* 1987; 1: 60-2. (in Russian).
14. Sharaev P.N., Strelkov N.S., Kildiyarova R.R., et al. The method of determination of fucose, unbound with proteins // *Clinical Laboratory Diagnostics* 1997; 4: 17-18. (in Russian).
15. Sharaev P.N., Strelkov N.S., Kildiyarova R.R., et al. The method of determination of glycosaminoglycans in biological fluids // *Laboratory science* 1987; 5: 330-32. (in Russian).
16. Shcherba V., Vydoynik O., Posoleny L., et al. The influence of thyroid hormones on mitochondrial mechanisms of blood neutrophils' apoptosis in case of experimental periodontitis // *Arch Balk Med Union* 2019; 54(1): 64-71.
17. Shevchenko N.S., Lebec I.S., Kashkald D.A. Changes of connective tissue biochemical indexes in children and adolescents with inflammatory diseases of joints // *Bulletin of the V.N. Karazin Kharkiv National University* 2016; 26: 11-15 (in Ukrainian).
18. Tetyanets S.S. The method of determination of free hydroxyproline in blood serum // *Laboratory science* 1985; 1: 61-2. (in Russian).
19. Zhang L., Bowen T., Grennan-Jones F., Paddon C., Giles P., Webber J., et al. Thyrotropin Receptor Activation Increases Hyaluronan Production in Preadipocyte Fibroblasts // *The Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(39): 26447-55.
20. Ziegelhoffer-Mihalovicova B., Briest W., Baba H.A., Rassler B., Zimmer H.G. The expression of mRNA of cytokines and of extracellular matrix proteins in triiodothyronine-treated rats hearts // *Mol Cell Biochem* 2003; 247: 61-88.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN CONNECTIVE TISSUE METABOLISM AND THYROID DYSFUNCTION IN RATS WITH PERIODONTITIS

¹Shcherba V., ¹Machogan V., ¹Luchynskiy V., ¹Korda M., ²Delibashvili D., ²Svanishvili N.

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was to clarify mechanisms of the periodontitis development in rats with thyroid dysfunction based on a comparative analysis of the correlations between the connective tissue metabolism indices and the concentration of thyroid stimulating hormone, free thyroxine and free triiodothyronine in blood serum. 12-14-week-old inbred white male rats (n=48) were included to the experiment. They were randomly divided into the following groups: control; animals with a model of periodontitis; animals with periodontitis in a setting of hyperthyroidism; animals with periodontitis in a setting of hypothyroidism. Concentrations of free thyroxine, free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone were assayed with ELISA method. Collagenolytic activity, content of glycosaminoglycans, free hydroxyproline, fucose, unbound with proteins were determined by the spectrophotometric method. The linkages between the studied indices were established on the basis of the results of the correlation analysis using the Pearson correlation coefficient. Our research has found different interconnections between the indices of connective tissue metabolism and free triiodothyronine, free thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations in case of experimental periodontitis combined with thyroid dysfunction, indicating that thyroid gland has regulatory influence on connective tissue metabolism. In hypothyroid rats more correlations have been established compared to the hyperthyroid rats.

Keywords: connective tissue, thyroid dysfunction, correlations.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС С ПАРОДОНТИТОМ

¹Щерба В.В., ¹Мачоган В.Р., ¹Лучинский В.М., ¹Корда М.М., ²Делибашвили Д.Г., ²Сванишвили Н.З.

¹Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось изучение механизмов развития пародонтита у крыс с дисфункцией щитовидной железы на основе сравнительного анализа показателей метаболизма соединительной ткани и концентрации тиреотропного гормона, свободного тироксина и свободного трийодтиронина в сыворотке крови.

В эксперимент включены нелинейные белые самцы 12-14-недельного возраста (n=48), которые были разделены на следующие группы: контроль; животные с моделью

пародонтита; пародонитом в условиях гипертиреоза; пародонитом в условиях гипотиреоза. Концентрации свободного тироксина, свободного трийодтиронина и тиреотропного гормона анализировали иммуноферментным методом. Коллагенолитическую активность, содержание гликозаминогликанов, свободного гидроксипролина, фукозы, несвязанной с белками определяли спектрофотометрическим методом. Связи между изучаемыми показателями были установлены на основе результатов корреляционного анализа с использованием коэффи-

ента корреляции Пирсона. Проведенное исследование выявило различные взаимосвязи между показателями метаболизма соединительной ткани и концентрациями свободного трийодтиронина, свободного тироксина и тиреотропного гормона в случае экспериментального пародонтита в сочетании с дисфункцией щитовидной железы, что указывает на регулирующее влияние щитовидной железы на метаболизм соединительной ткани. У крыс с гипотиреозом установлено больше корреляций в сравнении с крысами с гипертиреозом.

რეზიუმე

შემკვრეტელი ქსოვილის მეტაბოლიზმისა და ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციის მანვენებლებს შორის ურთიერთკავშირი პაროდონტიტით დაავადებულ ვირთაგვებში

¹ვ.შერბა, ¹ვ.მაჩოგანი, ¹ვ.ლუჩინსკი, ¹მ.კორდა, ²დ.დელიბაშვილი, ²ნ.სვანიშვილი

¹ი.გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპოლის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა;
²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქციით ვირთაგვებში პაროდონტიტის განვითარების მექანიზმების შესწავლა შემკვრეტელი ქსოვილის მეტაბოლიზმის და სისხლის შრატში თირეოტროპული ჰორმონის, თავისუფალი თიროქსინის და თავისუფალი ტრიოდთირონინის კონცენტრაციის მანვენებლების შედარებითი ანალიზის საფუძველზე. კვლევაში ჩართული იყო 12-14 კვირის 48 არასახოვანი თეთრი მამრი ვირთაგვა, რომლებიც გა-

ნაწილებული იყო შემდეგ ჯგუფებად: საკონტროლო, ვირთაგვები პაროდონტიტით; პაროდონტიტით და ჰიპერთირეოზით; პაროდონტიტით და ჰიპოთირეოზით.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ფარისებრი ჯირკვლის მარეგულირებელ ზემოქმედებას ახდენს შემკვრეტელი ქსოვილის მეტაბოლიზმზე იმ ვირთაგვებში, რომელთაც პაროდონტიტთან ერთად აღენიშნებოდა ჰიპოთირეოზი.

IDENTIFICATION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

^{1,2}Rigvava S., ³Kharebava Sh., ^{2,3}Giorgobiani T., ¹Dvalidze T., ¹Goderdzishvili M.

¹G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi; ²Caucasus International University, Tbilisi;
³Clinic "Curatio". Tbilisi, Georgia

Group B Streptococcus (GBS) or *Streptococcus agalactiae* is a Gram-positive, beta-hemolytic, catalase-negative, and facultative anaerobe coccus, which colonize gastrointestinal and genitourinary tract of up to 40% of pregnant women [1]. (<http://www.uptodate.com/contents/group-b-streptococcal-infection-in-neonates-and-young-infants>) A bacterial capsule composed of polysaccharides surrounds *Streptococcus agalactiae* and the capsule is most important virulent factor as well as a pore-forming toxin and β -hemolysin [2]. GBS species are sub classified into ten serotypes depending on the immunologic reactivity of their polysaccharide capsule [3,4]. Group B streptococcus (GBS) is the leading cause of newborn infection. Infants can be infected during birth from GBS carrier mother, either intra utero or during birth rupture of membranes, also through the inhalation or swallow of bacteria during the delivery. In the modern world infant mortality is still very high and 35% of the neonatal mortality caused by sepsis [5,6]. In developing countries this number is even higher. Infections caused by *Streptococcus aga-*

lactiae in newborns according to manifestation time are separated into two clinical syndromes: early-onset disease (EOD) and late-onset disease (LOD) [7,8].

Currently available GBS prevention strategies will not prevent all cases of early-onset disease. *Streptococcus agalactiae* neonatal sepsis risk factors are: bacterial colonization; premature birth, low weight, membrane rupture; high temperature during labor, long dry period, Urinary tract infection and etc. Group B streptococci have also been found in cases of osteomyelitis, endocarditis, pneumonia and pyelonephritis in adults [5].

Due to the high prevalence of neonatal morbidity and mortality of GBS colonization, the Centers for Disease Control and Prevention recommend a universal intrapartum antimicrobial prophylaxis in women at high risk at 35-37 weeks of gestation. Also in Georgia from 2012 screening for GBS at 35-37 weeks of pregnancy is recommended (22 August 2012 22 # 01- 249/o Order). It is known that cultures or identification tests which are carried out during the last five weeks before delivery are very

accurate in predicting the presence of GBS in the mother during childbirth but the current studies demonstrated that performing only culture method for detecting GBS from pregnant women leads to missed false negative carrier individuals. Thus, it is recommended that both the PCR assay and standard culturing method to be performed in order to detect *Streptococcus agalactiae* [8-10].

To mothers with positive GBS antibiotic therapy is conducted and nowadays, the incidences at newborn infections have decreased. Antibiotics and especially Penicillin played important role in GBS prevention and treatment. The use of intravenous intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent early-onset GBS disease in the infant was first studied in the 1980s. In 2002 Center for Disease Control and Prevention estimated that all isolates are sensitive to Penicillin G but there is a problem with Penicillin-allergic patients. Based on this intrapartum antibiotic prophylaxis should be done very carefully and determine penicillin-allergy status of all patients. Erythromycin, Vancomycin and clindamycin are recommended for penicillin-allergic women. However, this does not reduce the risk of spread of resistant strains and also antibiotic therapy in pregnant women can cause necrotizing enterocolitis and hypoxia in infants [11,12].

Uncontrolled use of antibiotics and several side effects modern medicine see a solution in vaccination but unfortunately though research and clinical trials for the development of an effective vaccine to prevent GBS infections are underway, no vaccine is currently available [13]. Also very important Research in the bacteriophages and phage lysine direction are still in progress.

Material and methods. Between March 2019 and September 2019, 80 anovaginal swabs were collected from women at “Nia Oniashvili Clinic” Tbilisi, Georgia and 24 *Str. agalactiae* were provided by Clinic “Curatio” and 10 *str. agalactiae* strains were isolated from urine. As a positive control *str.agalactiae* ATCC 12386 and *Str.agalactiae* DSMZ 1243 strains were used.

Sample collection, bacterial strains and growth conditions: All specimens were collected using sterile cotton swabs that were submerged in Todd-Hewitt Broth supplemented with colistin and nalidixic acid (Liofilchem, Italy). The samples were cultured following the CDC recommendations [9]. THB was inoculated with the swab and incubated aerobically at 36(±1)°C for 18-24 hours. After incubation each sample were sub-cultured on chrom ID Strep B (liofilchem, Italy), Strep B select (Biorad, France) and Columbia with 5% sheep blood agar (BA) plates (Eliava mediaproduction, Georgia). Plates were incubated at 36 (±1)°C for 24 hours aerobically and after incubation were examined: pale pink to red colonies on Chrom ID Strep B agar,

blue colonies on Strep B select was considered as positives and β-hemolysis on Columbia blood agar.

The presumptive positive samples then were confirmed by biochemical test Strepto Integral System (Liofilchem, Italy), which is a 24-well system containing desiccated biochemical substrate for the identification and susceptibility testing of streptococci. The system is inoculated with the bacterial suspension of the microorganism to be examined and incubated at 36±1°C for 18-24 hours. At the end of the incubation period the color change of the various wells allows to identify the organism by its numerical profile and test susceptibility to 7 antibiotics (Cotrimoxazole, Erythromycin, Pefloxacin, Cephalothin, Teicoplanin, Rifampicin, Ampicillin-sulbactam, Piperacillin).

All positive samples were serotyped by Strepto B latex Kit (Liofilchem, Italy). Latex particle are individually sensitized with rabbit antibodies specific to Streptococcal antigens of groups B [10]. Bacterial colonies are incubated in an enzymatic suspension to extract antigen. The extract enzyme preparation is tested on a reaction card. In the presence of homologous antigen, particles will aggregate to deliver visible agglutination.

Genomic DNA was extracted from overnight cultures of GBS using the Qiagen DNeasy Blood and Tissue Kit according to the manufacturer’s instructions. The 405-bp 16S rRNA gene was chosen as the GBS primer for PCR (14). PCR reactions were performed in a final volume of 25 µl and reactions were performed as follows: initial incubation at 50 °C for 2 minutes; initial denaturation at 95 °C for 10 minutes; 35 cycles of PCR at 95 °C for 15 seconds and 60 °C for 1 min.

Antimicrobial susceptibility profiles were determined by Kirby–Bauer method for susceptibility to Erythromycin (15 µg), Vancomycin (5 µg), Clindamycin (2 µg), Levofloxacin (5 µg). A suspension of the isolate (of approximately 1–2 × 10⁸ CFU/mL) is prepared to a McFarland standard 0,5 then spread by cotton swab onto an Müller-Hinton 5% sheep blood agar in a Petri dish and antibiotic disks were placed. The plates were incubated at 37 °C for 24 h. After incubation results were interpreted according the CLSI 2012 guidelines.

Results and discussion. Among 114 samples obtained from vaginal, anorectal and urine 41 were positive for *str.agalactae*, whereas the other samples were negative for GBS as determined by both the standard culture method and the agglutination assays. Bacterial strains from Vaginal and anorectal swabs were recovered from Todd-Hewitt broth. All positive samples show specific growth characteristics on the selective medium (Fig.1 a, b) and visible agglutination (Fig.2).

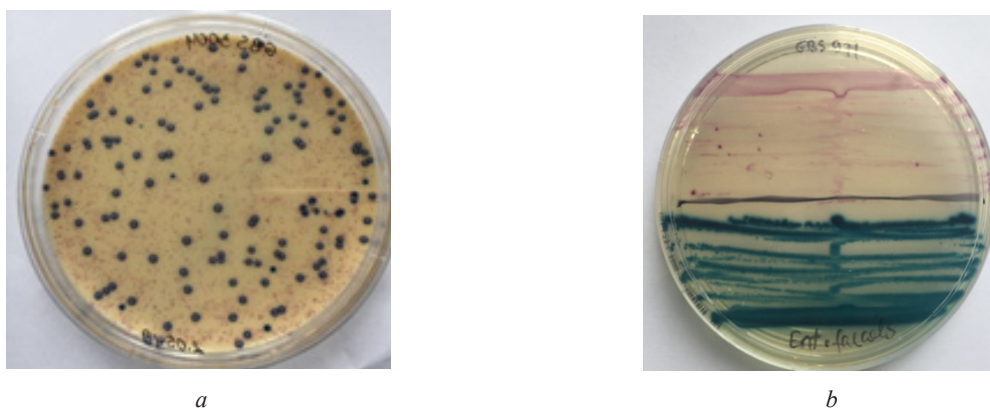


Fig.1 *Str. agalactiae* growth on selective agar
a- Strep B select (Biorad) b- Chrom ID Strep B(liofilchem) Sample 401 – positive reaction

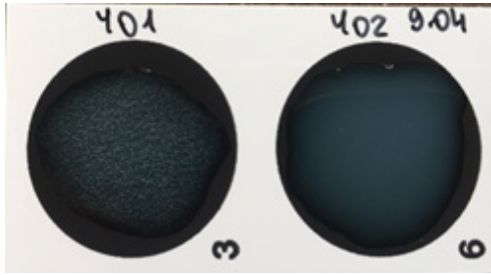


Fig.2 Latex agglutination. Sample 401 – positive reaction
Sample 402 – negative reaction

PCR was performed with following primer pairs: 16s rRNA, F-5'-CGCTGAGGTTGGTGTTACA-3'; R-5'-CACTCCTACCAACGTTCTTC-3'; Presence of 405 bp band on gel confirmed as positive result (data not shown).

The antibiotic susceptibility pattern was performed on 36 positive GBS isolates against 12 antimicrobial. All strains were 100 % susceptible to Penicillin, Ampicillin and Vancomycin. However resistant strains to Erythromycin and Clindamycin were observed in 25% and 13 % respectively. Results are shown in Table 1.

Table 1. Antibiotic susceptibility test

	<i>Str. agalactiae</i> strains	Erythromycin (15µg)	Clindamycin (2µg)	Levofloxacin (5µg)	Vancomycin (5µg)
1	GBS 600	R(8)	S(25)	S(25)	S(18)
2	GBS 692	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
3	GBS 955	S(34)	S(27)	S(29)	S(15)
4	GBS 85	S(28)	S(25)	S(25)	S(14)
5	GBS 274	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
6	GBS 519	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
7	GBS 538	S(35)	S(25)	S(30)	S(20)
8	GBS 588	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
9	GBS 971	R(8)	S(25)	S(25)	S(14)
10	GBS 968	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
11	GBS 586	R(9)	S(25)	S(25)	S(15)
12	GBS 573	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
13	GBS 851	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
14	GBS 591	S(31)	S(28)	S(26)	S(17)
15	GBS 614	S(35)	S(30)	S(30)	S(20)
16	GBS 355	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
17	GBS 695	S(33)	S(27)	S(29)	S(18)
18	GBS 239	S(15)	R(15)	S(25)	S(15)
19	GBS 201	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
20	GBS 1501	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
21	GBS 214	R(6)	S(20)	S(25)	S(14)
22	GBS 134	S(15)	R(15)	S(25)	S(15)
23	GBS 497	S(33)	S(27)	S(25)	S(16)
24	GBS 517	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
25	GBS 210	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
26	GBS 480	R(6)	S(25)	S(25)	S(14)
27	GBS 661	R(6)	R(8)	S(22)	S(14)
28	GBS 629	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
29	GBS 513	R(6)	R(15)	S(25)	S(15)
30	GBS 518	S(30)	S(25)	S(25)	S(15)
31	GBS 134	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
32	GBS 597	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
33	GBS 307	S(32)	S(26)	S(27)	S(18)
34	GBS 511	R(6)	R(13)	S(25)	S(15)
35	GBS 950	R(6)	S(22)	S(27)	S(15)

Currently, the gold standard method for detection of vaginal colonization with GBS is selective broth culture performed at 35–37 weeks of gestation, which is very sensitive for detection of both light and heavy colonization, but identification results are available after 48 hours and this method is not useful for detection GBS at late or near delivery time intervals. Also culturing of vaginal swabs at 35–37 weeks is not showing GBS carrier status because *Str. agalactiae* colonization is transient. Today identification of *Str. agalactiae* from urine is also important for diagnosis. GBS bacteriuria in a pregnant woman is a marker for heavy genital tract colonization, but even during the active antibiotic therapy antibiotics can't eliminate GBS from the genitourinary and gastrointestinal tracts, and recolonization after a course of antibiotics is typical. Despite of CDC's recommendation Clinical microbiology laboratories routinely identify GBS but do not typically report serotype data and antibiotic susceptibility results. Based on available studies penicillin allergy is increasing all over the world and it's a one of the important problems in antibiotic therapy. Several studies have demonstrated antibiotic-resistant GBS, which may result of long-term exposure of antibiotics in hospitals. The number of Erythromycin - resistant *Str. agalactiae* also increased worldwide. However, there is no information on chloramphenicol resistant GBS in the literature.

Also, the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on the newborn gut microbiota have not been determined and it can be the risk factor for allergies, asthma, and obesity.

Our study has shown that the prevalence of *Streptococcus agalactiae* in Georgia quite high and especially with erythromycin-resistant strains, which makes treatment of penicillin allergic patients problematic. In this case only hope is vancomycin. Fortunately, vancomycin-resistant strains have not been identified; however the problem is still relevant. Because we had small sample size the given results do not show country data but this could be used as a base for further epidemiological studies and also managing targeted new approaches of treatment and prevention strategy. Based on available data on GBS distribution and importance in Georgia isolation of bacteriophages against *Streptococcus agalactiae* is the subject of our ongoing research but are not yet available.

Acknowledgment. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSFG) [grant number YS-18-413].

REFERENCES

1. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B Streptococcal Disease in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55(6):345–6.
2. Edwards MS, Baker CJ. *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). *Princ Pract Pediatr Infect Dis*. 2018;7(2):723–729.
3. Yoon IA, Jo DS, Cho EY, Choi EH, Lee HJ, Lee H. Clinical significance of serotype V among infants with invasive group B streptococcal infections in South Korea. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2015;38(2015):136–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.05.017>
4. Sheppard AE, Vaughan A, Jones N, Turner P, Turner C, Efstratiou A, et al. Capsular typing method for *Streptococcus agalactiae* using whole-genome sequence data. *J Clin Microbiol*. 2016;54(5):1388–90.
5. Marió MJS, Valenzuela I, Vásquez AE, Illanes SE. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(2):63–638.
6. Falciglia G, Hageman JR, Schreiber M, Alexander K. Antibiotic Therapy and Early Onset Sepsis. *Neoreviews*. 2012;13(2).
7. Silveira RDC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J) [Internet]*. 2019;(xx):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.004>
8. Candeloro D. Nikodym Notazioni e Definizioni. 1985;8(1):1–6.
9. Morita T, Feng D, Kamio Y, Kanno I, Somaya T, Imai K, et al. Evaluation of chromID strepto B as a screening media for *Streptococcus agalactiae*. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):2–5.
10. El Shahaway AA, El Maghraby HM, Mohammed HA, Abd Elhady RR, Abdelrhman AA. Diagnostic performance of direct latex agglutination, post-enrichment latex agglutination and culture methods in screening of group B streptococci in late pregnancy: A comparative study. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2583–8.
11. Bolukaoto JY, Monyama CM, Chukwu MO, Lekala SM, Nchabeleng M, Maloba MRB, et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women in Garankuwa, South Africa. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):6–12.
12. Gomi Y, Wang L, Matsushima H, Kawabe A, Kikugawa A, Takagi A, et al. Variations in antibiotic susceptibility of group B Streptococcus in Japanese women: A long-term population-based cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]*. 2019;58(6):805–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.09.014>
13. Heath PT. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. *Vaccine [Internet]*. 2016;34(26):2876–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.072>
14. Mousavi SM, Hosseini SM, Mashouf RY, Arabestani MR. Identification of group B streptococci using 16S rRNA, *cfb*, *scpB*, and *atr* genes in pregnant women by PCR. *Acta Med Iran*. 2016;54(12):765–70.

SUMMARY

IDENTIFICATION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

^{1,2}Rigvava S., ³Kharebava Sh., ^{2,3}Giorgobiani T., ¹Dvalidze T., ¹Goderdzishvili M.

¹G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi; ²Caucasus International University, Tbilisi; ³Clinic "Curatio". Tbilisi, Georgia

GBS-Group B streptococcus or *Streptococcus agalactiae* is a Gram-positive coccus found in 20% of healthy women as part of normal gastrointestinal and genital tract flora. It is associated with pathogenicity in immunocompromised, elderly and pregnant adults as well as infants and neonates. GBS are encapsulated organisms and sub divided into ten antigenically distinct capsular serotypes. GBS case treatment mainly performed with Penicillin G but Erythromycin, Vancomycin and Clindamycin are recommended for penicillin-allergic individuals. In this study between March 2019 and September 2019 an anovaginal swabs were collected from 80 women at 35–37 weeks of gestation and 39 were identified as *str. agalactiae*. 24 *str. agalactiae* strains provided by clinic "Curation" were isolated from urine, vagina and rectum. Culturing, identification of GBS were carried out according to standard microbiological methods. Antimicrobial susceptibility profiles were determined by disk diffusion method. Our results revealed that in total from 104 samples 29% were *Str. agalactiae*. All GBS strains were all sensitive to

Penicillin, Ampicilin and Vancomycin. 25% were resistant to Erythromycin and 13% to Clindamycin. Our study has shown that the prevalence of *Streptococcus agalactiae* in Georgia quite high and especially with Erythromycin-resistant strains, which makes treatment of penicillin allergic patients problematic. In this case only hope is vancomycin. Fortunately, vancomycin-resistant strains have not been identified; however the problem is still relevant. Obtained data could be used as a base for further epidemiological studies and also managing targeted new approaches of treatment and prevention of GBS.

Keywords: Streptococcus agalactiae, Sepsis, antibiotic resistance.

РЕЗЮМЕ

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

^{1,2}Ригვაва С.Г., ³Харебава Ш.И., ^{2,3}Гиоргобანი Т.Дж.,
¹Двалидзе Т.А., ¹Годердзишвили М.Г.

¹Институт Бактериофагии, Микробиологии и Вирусологии им. Г. Елиава, Тбилиси; ²Кавказский Международный Университет, Тбилиси; ³Клиника «Курацио», Тбилиси, Грузия

GBS – стрептококки группы Б (*Streptococcus agalactiae*) грамположительные коки, которые являются безвредными жителями нормальной микрофлоры у 20% здоровых женщин, хотя с момента открытия они рассматриваются как ведущая причина неонатальных инвазий. Стрептококки группы Б окружены полисахаридной капсулой, что является основным фактором вирулентности. По иммунологической активности, известны 10 серотипов стрептококков группы Б. Лечение инфекций, вызванных GBS, в основном, проводится пенициллином G, однако пациентам, аллергичным к пенициллину, рекомендуют эритромицин, ванкомицин и клиндамицин.

Исследованы вагинальные, урогенитальные и ректальные мазки 80 женщин, взятые в период с марта по сентябрь 2019 г. Мазки взяты на 35-37 неделе беременности, и у небеременных женщин, из них 39 были идентифицированы как *streptococcus agalactiae*. 24 штамма предоставлены клиникой «Курацио». Штаммы культивировали стандартными микробиологическими методами. Чувствительность к антибиотикам определяли диск-диффузионным методом. В результате исследований из 104 образцов 29% были идентифицированы как *streptococcus agalactiae*. Штаммы GBS были чувствительны к пенициллину, ампициллину и ванкомицину, 25% выявили резистентность в отношении эритромицина, а 13% - в отношении клиндамицина. Проведенные исследования показали, что распространение *Streptococcus agalactiae* в Грузии довольно широкое и особо высокое количество эритромицин-резистентных штаммов, что, в свою очередь, представляет проблему для лечения пациентов, аллергичных к пенициллину. В этом случае остается только ванкомицин, тем более, что ванкомицин-резистентных штаммов не выявлено, хотя проблема все еще актуальна. Полученные в результате исследования данные могут служить основой для последующих эпидемиологических ис-

следований, а также для разработки новых подходов к лечению и превенции *Streptococcus agalactiae*.

რეზიუმე

Streptococcus agalactiae-ს იდენტიფიკაცია და ანტიბიოტიკომგრძობელობა

^{1,2}ს. რიგვავა, ³შ.ხარებავა, ^{2,3}თ.გიორგობანი, ¹თ. დვალდიძე, ¹მ.გოდერძიშვილი

¹გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი; ²კავკასიის საერთაშორისო უნივერსიტეტი, თბილისი; ³კლინიკა „კურაციო“, თბილისი, საქართველო

GBS – ბ ჯგუფის სტრეპტოკოკი ანუ *Streptococcus agalactiae* წარმოადგენს გრამდადებით კოკს, რომელიც ჯანმრთელი ქალების 20%-ში ნორმალური მიკროფლორის უწყინარი ბინადარია. თუმცა იგი აღმოჩენისთანავე იყო მიჩნეული როგორც ნეონატალური ინვაზიების წამყვანი მიზეზი. შემოსაზღვრულია პოლისაქარიდული კაფსულით, რომელიც არის ძირითადი ვირულენტური ფაქტორი და მისი იმუნოლოგიური აქტივობის მიხედვით ცნობილია ბ ჯგუფის სტრეპტოკოკის 10 სეროტიპი. ბ ჯგუფის სტრეპტოკოკით გამოწვეული ინფექციების მკურნალობა, ძირითადად, ხორციელდება პენიცილინ G-თ, პენიცილინ-ალერგიული პაციენტებისთვის რეკომენდებულია ერთრომიცინი, ვანკომიცინი და კლინდამიცინი.

გამოკვლეულია 2019 წლის მარტი-სექტემბრის პერიოდში 80 ქალბატონიდან აღებული ვაგინალური, უროგენიტალური და რექტალური ნაცხები 35-37 კვირის ორსულებში და არაორსულ ქალბატონებში, რომელთაგან 39 იდენტიფიცირდა როგორც *Streptococcus agalactiae*, 24 შტამი მოწოდებულია კლინიკა „კურაციო“-ს მიერ. შტამების კულტივირება განხორციელდა სტანდარტული მიკრობიოლოგიური მეთოდების გამოყენებით. ანტიმიკრობული მგრძობელობის პროფილები განისაზღვრა დისკ-დიფუზური მეთოდით მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ 104 ნიმუშიდან 29% იდენტიფიცირდა როგორც *Str. agalactiae*. GBS შტამები მგრძობიარე იყო პენიცილინის, ამპიცილინის და ვანკომიცინის მიმართ. 25%-ში გამოვლინდა რეზისტენტობა ერთრომიცილის მიმართ, ხოლო 13%-ში - კლინდამიცინის მიმართ. ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ *Streptococcus agalactiae*-ს საქართველოში გავრცელებულია საკმაოდ ფართოდ და განსაკუთრებით მაღალია ერთრომიცინ-რეზისტენტული შტამების რაოდენობა, რაც, თავის მხრივ, წარმოადგენს პრობლემას პენიცილინის მიმართ ალერგიული პაციენტების მკურნალობისთვის. ასეთ შემთხვევაში რჩება მხოლოდ ვანკომიცინი. ვანკომიცინ-რეზისტენტული შტამები არ გამოვლინდა; თუმცა პრობლემა სადღეისოდაც აქტუალურია. მიღებული მონაცემები შეიძლება გამოყენებული იყოს, როგორც შემდგომი ეპიდემიოლოგიური კვლევების საფუძველი *Str. agalactiae*-ს მკურნალობის და პრევენციის ახალი მიდგომების შემუშავებისთვის.

FRENCH MARIGOLD (*TAGETES PATULA L.*) FLOWER EXTRACT PROTECTS KIDNEY CELLS FROM INFLAMMATION IN VITRO

Gongadze M., Machavariani M., Enukidze M., Gogia N., Iobadze M., Chkhikvishvili I.

Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology, Georgia

Mucosal cells lining the intestinal, lung and urinary tract systems form a physical barrier to pathogens. Epithelial intestinal cells, tracheal and pulmonary alveolar cells, as well as epithelial bladder cells and renal tubule epithelial cells, which have distinct physiological functions, are highly sensitive to the development of local and systemic inflammatory diseases. In contrast to those of the intestine and lungs, the epithelial cells lining the upper (i.e. kidney) and lower (i.e. bladder) urinary tract, where the urine is excreted, constitute a sterile environment which is not normally exposed to bacteria. However, in particular circumstances, the bladder and kidney can be colonized by uropathogenic bacteria. Urinary tract infection (UTI), usually occurs via retrograde ascent of bacteria. UTIs are the most common bacterial infections in children and adults, and are also the most common bacterial complication in renal transplant and diabetic patients [1-3].

The renal mucosal inflammation that results from the interaction between uropathogenic bacteria and/or epithelial bladder or renal tubule cells can lead to asymptomatic bacteriuria, urethritis, cystitis, and acute and chronic pyelonephritis. Immune cells from the hematopoietic compartment, including monocytes, macrophages and neutrophils, play key roles in triggering the innate immune response to defend the host and in maintaining the hyperinflammatory stress that can lead to destruction of the epithelium. For example, the episodes of acute inflammation in inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease, ulcerative colitis and necrotizing enterocolitis, are all associated with marked impairment of the integrity of the intestinal epithelium [3]. This can also happen during pyelonephritic episodes induced by uropathogenic *E. coli*, leading to severe mucosal inflammation that is sometimes associated with changes in the renal epithelium.

It has been suggested that immune hematopoietic cells play a predominant role in inducing and controlling the innate immune response during mucosal inflammation. In addition, some recent (albeit somewhat limited) studies have shown that epithelial cells, including intestinal, pulmonary and renal tubule cells, exhibit some (but not all) of the TLRs that have been identified in leukocytes. These studies have also shown that epithelial cells stimulated by TLR agonists or pathogens display potent TLR-mediated inflammatory responses. These findings have led to the emerging concept that epithelial cells may play a critical role in the pathogenesis of mucosal inflammation [4].

Tagetes patula L. (French Marigold) is edible and used in folk medicine for the treatment of colics, diarrhea, vomiting, fever, skin, and hepatic diseases. This plant possesses various biological properties including nematicidal, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, analgesic, and antioxidant [5-10]. Its phytochemical investigation revealed the presence of alkaloid, flavonoids, thiophenes as well as terpenes. However, to the best of our knowledge, there is no prior report on the mechanisms of anti-inflammatory property of *Tagetes patula L.* (French Marigold) flower extract and its protective effect on renal epithelium against uropathogenic *E. coli* LPS infection. Thus, in this study, a number of *in vitro* assays were performed to evaluate the antioxidant and anti-inflammatory activities of *Tagetes patula L.*

flower extract (water soluble part of French Marigold flower, extracted with chloroform).

Material and methods. *Plant material and extraction procedure:* fresh flower of *Tagetes patula L.* material was collected from the plants grown near Tbilisi from seeds purchased from a commercial supplier. The collected material was dried at room temperature in good ventilated place and grinded to powder. A sample of 100 g of dried powder of plant material was extracted with chloroform in a Soxhlet apparatus for 24h. The solvents were evaporated under vacuum at 50°C giving crude extracts. The crude extract was resolved in water and dissolved part was examined in experiments. For identification of content of this extract HPLC analysis was carried out and The water soluble crude extract was dried, weight and concentration was calculated. The separation was carried out using an HPLC Agilent 1260 Infinity instrument with UV detector at 25° C (all from Agilent Technologies, USA). 1% of extract was prepared in HPLC grade methanol and then extract was filtered and injected into the HPLC column (Supelco- C18) using mobile phase of 20:80(acetonitrile and 0.1 % glacial acid). Standard solution of lutein, quercetagenin and patuletin were prepared by dissolution of accurate amount of these standards (0.5±0.01 mg) in methanol mixture. Calibration curve was plotted based on the signals of various volumes of standards injected into the HPLC column.

Madin-Darby Canine Kidney cell culture: The MDCK cells were suspended in completed Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) at a density of 2x10⁵cells/cm² and incubated for 24 h to attach to the cell culture plate. To stimulate the cells, the medium was changed with fresh DMEM and LPS (100ng/ml) was added in the presence or absence of *Tagetes Patula L.* extract (1, 6 mg/mL). The cells were cultured for 18h under a humidified 5% CO₂/95% air atmosphere at 37° in the respective medium.

Cell Viability Assay. After pre incubation of cells for 18h, with *Tagetes Patula L.* extract and/or LPS the cell viability was evaluated using MTT assay. Two hours prior to culture termination, 10µL of MTT solution (5mg/mL in phosphate-buffered saline, pH 7.4) was added, and the cells were continuously cultured until the termination of the experiment. The incubation was halted by the addition of DMSO into each well, solubilizing the formazan. The absorbance at 570 nm (OD₅₇₀₋₆₃₀) was measured using a microplate reader.

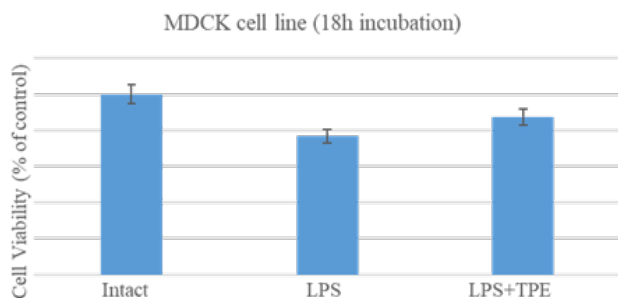
Measurement of Nitric Oxide production. NO production was analyzed by measuring nitrite/nitrate in the supernatants of MDCK cells incubated with TPE and/or LPS by Griess reaction based colorimetric assay (R & D Systems, Minneapolis, USA) according to manufacturer's instructions. The absorbance was read at 540 nm with wavelength correction at 690 nm.

Cytokine assay. TNF-α concentrations was quantified in cells supernatants using specific Platinum enzyme-linked immunosorbent sandwich assays (ELISA) (Affimetrix eBioscience, Austria) according to manufacturer's instructions. For the TNF-α assay was linear from 15 to 960 pg/mL and sensitivity was 5.0 pg/ml.

The statistical analysis of the obtained results was conducted using the IBM SPSS Statistics program. The data were expressed as the mean ± SD and the statistical analyses were performed

with Student's test. The differences were considered statistically significant when P was < 0.05 .

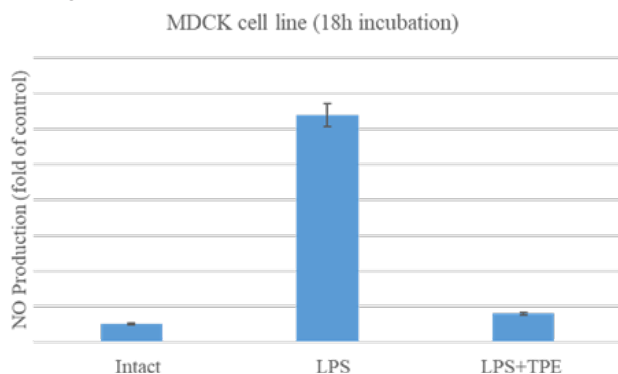
Results and discussion. MTT assay was performed to determine the effect of *Tagetes Patula L.* extract (TPE) in MDCK cell line. As shown in Fig. 1, a reduction in cell viability from 100% to 76.74% was observed after incubation with 100ng/mL of LPS for 18 h ($p < 0.05$). However, when it was pretreated with TPE, a marked increase in cell viability was observed in the LPS-stimulated cells.



Nitric Oxide Assay

Fig. 1. Protective effect of TPE on viability of MDCK cell line measured by the MTT assay. Cells were pretreated with or without of TPE (1,6 mg/mL) and exposed to 100 ng/mL of LPS for 18 h. The data were expressed as mean \pm SD ($n=12$). * $p < 0.01$ vs. control group; ** - $p < 0.05$ vs. LPS group

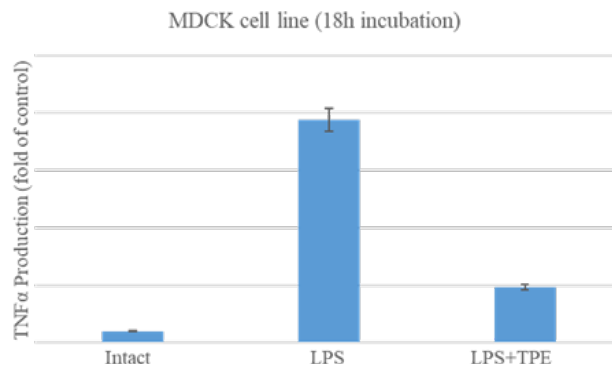
We investigated the effect of *Tagetes Patula L.* extract on LPS-stimulated levels of NO production. As shown in Fig. 2, the level of NO was obviously reduced after the cells were cultured with LPS in the medium containing TPE, compared with LPS only group. In LPS-stimulated MDCK cells, the inhibitory effect of TPE on NO level was showed at a concentration of 1,6 mg/mL.



TNF- α Expression

Fig. 2. Suppression of the level of LPS-induced NO production by TPE in MDCK cells. Cells were cultured with TPE (1,6 mg/mL) and exposed to 100ng/mL of LPS for 18 h. The level of NO was determined using "R&D systems" Total NO assay kit. The data were expressed as mean \pm SD ($n=6$). * - $p < 0.01$ vs. control group; and ** - $p < 0.01$ vs. LPS group

Quantification of pro-inflammatory cytokine was analyzed by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the supernatants from MDCK cells cultured with TPE (1,6 mg/mL) and exposed to 100ng/mL of LPS for 18 h. LPS in 100ng/mL induces overexpression of pro-inflammatory cytokines. The *Tagetes Patula L.* extract decreases the expressions of TNF- α (Fig. 3) in LPS-activated MDCK cells.



HPLC Analysis

Fig. 3. Influence of *Tagetes Patula L.* extract on LPS-induced expressions of pro-inflammatory cytokine TNF α in MDCK cell line. Cells were cultured with TPE (1,6 mg/mL) and exposed to 100ng/mL of LPS for 18 h. The level of TNF- α expressions were determined using ELISA kits. The data were expressed as mean \pm SD ($n=6$). * - $p < 0.01$ vs. control group; ** - $p < 0.01$ vs. LPS group

HPLC analysis of *Tagetes patula L.* flower extract (water soluble part of French Marigold flower, extracted with chloroform) shown, that yellow-orange color of our extract is due to a large number of carotenoids content and dominant is the lutein. Flavonoids in this extract was poorly represented, HPLC analysis results indicated that the extract contained 7 μ g/ml quercetagenin, whereas patuletin practically was not detectible.

Even though inflammatory events are one of critical defensive ways in human body, prolonged levels of inflammation somehow cause organ damage leading to loss of functions and their related diseases. However, the knowledge as to how inflammation can induce tissue damage is still not fully understood. Bacterial cell wall components like lipopolysaccharide (LPS) can activate inflammatory processes. The transmembrane signaling receptor for LPS has been recently identified as Toll-like receptor (TLR) 4. TLR4 plays a central role in inducing the innate immune response during ascending UTI and APN. The attachment of *E. coli* to bladder epithelial cells induces a potent TLR4-mediated inflammatory response. Therefore, to investigate of TPE protective effect on kidney epithelium, MDCK cells were activated via LPS (from *E. coli*) in our experiments.

Cells after activation via lipopolysaccharide (LPS) induce overproduction of inflammatory mediators, including nitric oxide (NO) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). NO is generated by NO synthases (NOS), which regulate the expression of pro-inflammatory mediators and inflammatory cytokines important in inflammation and the immune response. Also, it initiate triggers severe immunological reactions, resulting in cell apoptosis.

Oxidative stress accompanied by sustained inflammation is considered as major causing factor in generation of organ damage via apoptosis. This led us to the fact that anti-oxidative agents could be functional in preventing such damage [3]. Since toxic radicals are not the only factor inducing inflammation-mediated functional damage, it is needed that other pathological pathways such as cellular inflammatory signaling should be also targeted for treating chronic inflammatory diseases [4,5]. These points indicate that anti-inflammatory remedy to treat acute and chronic inflammatory responses should include additional pharmacological action beside radical scavenging activity.

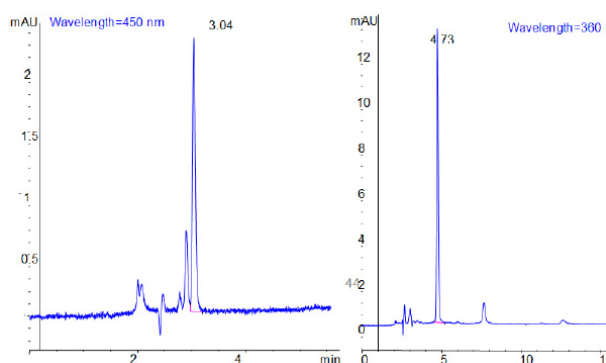


Fig. 4. HPLC-chromatogram of *Tagetes patula L.* extract

NO production and TNF- α secretion produced by these cells have been proposed as the primary mediators of LPS-induced inflammation. This study explored whether French Marigold extract protected against LPS-mediated reduction of viability in MDCK cells. Furthermore, we revealed the mechanism underlying the TPE protection of kidney cells. We have analyzed the role of NO and TNF- α secretion in the LPS-induced reduction of viability in MDCK cells and influence of TPE on these mediators. Our results demonstrate that LPS induces a reduction in cell viability from 100% to 76.74%; also, the level of NO and TNF- α were obviously increased after the cells were cultured with LPS. As shown our investigations, *Tagetes Patula L.* extract protects cells and increases their viability by the inhibition of NO and TNF- α production. LPS induces apoptosis by 2 independent mechanisms: one is mediated by the autocrine production of TNF- α and the other is triggered by the production of NO. Although both mechanisms are involved in the apoptosis induced by LPS, they act independently, with different kinetics, and through separate pathways. TNF- α overexpression activate, a mediator of pro-apoptotic pathway. Our results demonstrate that TPE induces decreases of overexpression of pro-inflammatory cytokine – TNF- α , which can strongly induce also NO overexpression by activation of NF- κ B and following iNOS expression.

In conclusion, TPE had a strong inhibitory effect on NO secretion and increases cell viability in LPS-stimulated MDCK cells. These effects were due to inhibition of TNF- α induced pro-apoptotic pathway. Also, Marigold flower (*Tagetes Patula L.*) extract represents a rich source of lutein and its antioxidant property can be caused by lutein. Our results suggest that TPE could be developed as an anti-oxidant and anti-inflammatory agent derived from natural products.

Acknowledgments. This work was conducted by financial support of Ministry of Education and Science of Georgia according to the order #59 from 2015.

REFERENCES

1. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*. 2019 Sep 24;3(1)
2. Podkovic S, Toor H, Gattupalli M, Kashyap S, Brazdzionis J, Patchana T, Bonda S, Wong S, Kang C, Mo K, Wacker MR, Miulli DE, Wang S., Prevalence of Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Neurosurgical Intensive Care

Patients - The Overdiagnosis of Urinary Tract Infections., *Cureus*. 2019 Aug 26;11(8)

3. Raya S, Belbase A, Dhakal L, Govinda Prajapati K, Baidya R, Kishor Bimali N., In-Vitro Biofilm Formation and Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli* in Diabetic and Nondiabetic Patients., *Biomed Res Int*. 2019 Sep 19

4. Kamdar K, DePaolo RW., Toll-like receptor signaling and regulation of intestinal immunity., *Virulence*. 2013 Apr 1;4(3):207-12.

5. Esaiashvili M., Gogia N., Meladze T., Chkhikvishvili I., Sephashvili A., Gongadze M. The effect of marigold extract on experimental diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Medicine*. 2011;2011(1):44-47.

6. Liu X, Ran X, Kuang H, Dou D, Cai D. Mechanism Investigation of *Tagetes patula L.* against Chronic Nonbacterial Prostatitis by Metabolomics and Network Pharmacology., *Molecules*. 2019 Jun 18;24(12).

7. Nahak G, Kanta Sahu R. Bio-controlling Effect of Leaf Extract of *Tagetes patula L.* (Marigold) on Growth Parameters and Diseases of Tomato., *Pak J Biol Sci*. 2017;20(1):12-19.

8. Yasukawa K., Kasahara Y. Effects of flavonoids from French Marigold (Florets of *Tagetes patula L.*) on acute inflammation model. *International Journal of Inflammation*. 2013; 2013:5.

9. Rodov V., Vinokur Y., Gogia N., Chkhikvishvili I. Hydrophilic and lipophilic antioxidant capacities of Georgian spices for meat and possible health implications. *Georgian Medical News*. 2010; 1:61-66.

10. Chkhikvishvili I., Sanikidze T., Gogia N., Enukidze M., Machavariani M., Kipiani N., Vinokur Y., Rodov V. Constituents of French Marigold (*Tagetes patula L.*) Flowers Protect Jurkat T-Cells against Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2016), Article ID 4216285, 10 p.

SUMMARY

FRENCH MARIGOLD (*TAGETES PATULA L.*) FLOWER EXTRACT PROTECTS KIDNEY CELLS FROM INFLAMMATION IN VITRO

Gongadze M., Machavariani M., Enukidze M., Gogia N., Iobadze M., Chkhikvishvili I.

Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology, Georgia

The aim of our study is to evaluate the mechanisms of anti-inflammatory property of *Tagetes patula L.* (French Marigold) flower extracts and its protective effect on renal epithelium against uropathogenic *E. coli* infection. Thus, in this study, a number of *in vitro* assays were performed to evaluate the antioxidant and anti-inflammatory activities of *Tagetes patula L.* flower extract (water soluble part of French Marigold flower, extracted with chloroform).

MTT assay was performed to determine the effect of French Marigold flower extract on cell viability in MDCK cells activated with 100ng/mL of LPS. We investigated the effect of *Tagetes patula L.* extract on LPS-stimulated levels of NO and TNF- α production by Griess reaction based colorimetric assay and ELISA respectively. Also, we analyzed content of the French Marigold flower extract by HPLC.

Our results demonstrated that TPE protected MDCK cells and increased their viability. Also, TPE had a strong inhibitory effect on NO secretion. These effects were due to inhibition of TNF- α induced pro-apoptotic pathway. The *Tag-*

etes patula L extract represents a rich source of lutein and its antioxidant property can be caused by lutein. Our results suggest that TPE could be developed as an anti-oxidant and anti-inflammatory agent derived from natural products.

Keywords: French Marigold *Tagetes patula* L., LPS, TNF- α , NO, cell viability.

РЕЗЮМЕ

ЭКСТРАКТ ЦВЕТКОВ БАРХАТЦЕВ (*TAGETES PATULA* L.) ЗАЩИЩАЕТ КЛЕТКИ ПОЧЕК ОТ ВОСПАЛЕНИЯ IN VITRO

Гонгадзе М.Т., Мачавариани М.Г., Енукидзе М.Г.,
Гогия Н.Н., Иобадзе М.С., Чхиквишвили И.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
Институт медицинской биотехнологии, Грузия*

Целью исследования явилось изучение механизмов действия экстракта *Tagetes patula* L. (TPE) и его защитное действие на почечный эпителий против уропатогенной инфекции *E. coli*. В ходе исследования проведен ряд *in vitro* анализов с целью оценки антиоксидантной и противовоспалительной активности экстракта цветка *Tagetes patula* L.

МТТ-анализ проводили для определения влияния данного экстракта на жизнеспособность клеток в MDCK клеточной культуре, активированных 100 нг/мл ЛПС-ом. Исследовали также влияние экстракта *Tagetes patula* L. на ЛПС-стимулированном уровне продукции NO и TNF- α с помощью колориметрического анализа на основе реакции Грисса и ИФА, соответственно. Кроме того, проанализировано содержание экстракта лепестков цветков французских бархатцев методом ВЭЖХ.

Полученные результаты показали, что TPE защищает клетки MDCK и повышает их жизнеспособность. TPE оказывает сильное ингибирующее действие на секрецию NO. Указанные эффекты обусловлены ингибированием проапоптотического пути, индуцированного TNF- α . Экстракт *Tagetes patula* L представляет собой богатый источник лютеина, что обуславливает его антиоксидантные свойства. Исходя из полученных результатов следует заключить, что TPE может быть использован как антиоксидантное и противовоспалительное средство, полученное из натуральных продуктов.

რეზიუმე

ყვითელი ყვავილის (*Tagetes Patula* L.) ექსტრაქტი იცავს თირკმლის უჯრედებს ანთებისაგან *in vitro*

მკონგაძე, მმაჭავარიანი, მენუქიძე, ნგოგია, მიობაძე, იჩხიკვიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა *Tagetes patula* L. (ყვითელი ყვავილის) ექსტრაქტის ანთებისაწინააღმდეგო მოქმედების მექანიზმების და თირკმლის ეპითელიური უჯრედების უროპათოგენური ინფექციებისგან დამცავი ეფექტის დადგენა. ჩატარებულია რიგი *in vitro* ექსპერიმენტები MDCK უჯრედულ კულტურაზე *Tagetes patula* L.-ს ექსტრაქტის ანტიოქსიდანტური და ანთებისაწინააღმდეგო თვისებების დასადგენად. ყვითელი ყვავილის ექსტრაქტის გავლენა შესწავლილია MTT მეთოდით, 100ნგ/მლ ლიპოპოლისაქარიდით (LPS) აქტივირებულ MDCK უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობაზე. ასევე, შესწავლილია აზოტის ოქსიდის და TNF- α ექსპრესიის დონე, LPS-ით გააქტიურებულ უჯრედების სუპერნატანტებში, გრისის რეაქციაზე და ფორმინული კოლორიმეტრული მეთოდით და იმუნოფორმენტული ანალიზის საშუალებით. მაღალი წნევის თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით შესწავლილი იყო, ქლოროფორმით ექსტრაგირებული, *Tagetes patula* L.-ს ყვავილიდან მიღებული ექსტრაქტის წყალში ხსნადი ნაწილის შემცველობა.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ *Tagetes patula* L.-ს ექსტრაქტი იცავს MDCK უჯრედებს და ზრდის მათ სიცოცხლისუნარიანობას. ასევე, აინჰიბირებს LPS-ით აქტივირებული თირკმლის უჯრედების მიერ აზოტის ოქსიდის სეკრეციას, რაც, სავარაუდოთ, განპირობებულია TNF- α -ინდუცირებული პროაპოპტოზური სასიგნალო კასკადის ინჰიბირებით. დადგინდა, რომ მიღებული ექსტრაქტი მდიდარია ლუტეინით, რაც, სავარაუდოთ, განაპირობებს მის ანტიოქსიდანტურ მოქმედებას. მიღებული შედეგებზე დაყრდნობით შეიძლება დავასკვნათ, რომ *Tagetes patula* L.-ს ექსტრაქტს ახასიათებს მაღალი ანტიოქსიდანტური და ანთებისაწინააღმდეგო მოქმედება და შესაძლოა გამოყენებული იყოს როგორც მცენარეული პროდუქტიდან მიღებული სამკურნალო საშუალება.

CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF HEALTHCARE WORKERS – ANALYSIS OF THE CURRENT STATE

Undilashvili A., Ebralidze K., Beriashvili R.

Tbilisi State Medical University, Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Georgia

The Sixty-sixth World Health Assembly, 27 May 2013 [22], transforming health workforce education in support of universal health coverage - urges Member States “to consider conducting comprehensive assessments of the current situation of health workforce education with the application of, as appropriate, standard protocols and tools, once developed by WHO; to consider formulating and implementing evidence-based policies and strategies, taking into account the findings from the assessment, to strengthen and transform the health workforce education and training, including but not limited to the promotion of inter-professional, community-based and health systems-based education, linkages of pre-service education to continuing professional development (CPD), and an accreditation system to ensure quality of training institutes and competency of health workforce; with a view to better responding to the health needs of people, taking into account the special needs of countries”.

EUR/RC65/13, 2015 [12], defines Priorities for health systems strengthening in the WHO European Region 2015–2020 and states, that: “The health workforce is an essential input in health systems and improving health outcomes is dependent on their availability, accessibility, acceptability and quality”. The Member States should rethink the roles of health workers and optimize the skill mix in the context of demographic trends, technological advancements, patterns of diseases and changing population health needs, investing in and transforming health workforce education and training for the development of a fit-for-purpose body of health professionals, whose education and training should be planned and implemented in line with the expected future needs of patients and societies. The adoption of competency-based curricula, the promotion of interdisciplinary education and life-long learning should be embraced [13,23,24].

Despite systemic reform in health education and professional regulation of human resources, such as the introduction of a formalized system of postgraduate medical education and continuing professional development, the Georgian health care system needs further improvement in the direction of continuing development of health care professionals.

The formalized system of continuing medical education (CME) in Georgia was founded in 1935. In the Soviet Union, there were 16 Institutes for Improvement of Qualifications of Medical Doctors under supervision system of Central Institute for Improvement of Qualifications of Medical Doctors, and one of them was “Tbilisi Institute for Improvement of Qualifications of Medical Doctors”. This institute was a regional importance and it ensured a permanent professional improvement of health workforce in Georgia and its neighboring countries [1,8,11].

Later, “Institute for Improvement of Qualifications of Medical Doctors” became “Tbilisi training Institute of health workforce” in 1941 and It was called by that name until 1993.

After Georgia declared Independence, the organization lost a connection with the USSR “Central Institute for Improvement of Qualifications of Medical Doctors” and operated as “Tbilisi Medical Academy” in 1993-1996.

The process of state rehabilitation of independent Georgia entered in an active phase in the late 90s. Along with the many important steps taken in the health care system, discussion have

been begun about importance of high medical service, continuing medical education and professional improvement and its rehabilitation.

Conception of continuing medical education in Georgia was approved by the Edict of the President of Georgia #478 of November 24, 2001, “On measures for improving personnel management in the development of higher medical education system and health care system” [1].

According to the aforementioned concept, “If a medical doctor is not informed about modern achievements of medicine, she/he will not be able to provide the patient with adequate, modern medical care. At the same time, finding and familiarizing information required to produce medical practice in accordance with modern professional standards exceeds the capacity of any particular individual, even the most hard-working, talented and conscientious due to a big volume of this information. For this reason, the establishment of a system for professional development of doctors and doctors’ participation is an object of State care in developed countries”.

The components of continuous professional development are determined in Law of Georgia “On Medical Practice” (article 29¹): a) continuous medical education; b) continuous medical practice; c) professional rehabilitation; d) continuous improvement of the quality of health care service.

The necessity of participation in continuing medical education programs and activities for a new term of a state certificate was defined by the order 62/N of Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia in 2003. The new legislation on continuing medical education and professional development was an important step for improving the quality of medical care and ensuring patients safety in the country. A modified European model has been adopted in Georgia which requires permanent education and improvement throughout their career from doctors. Georgia, as well as Europe and the US, acknowledged that “CME programs should be modern, result-oriented, evidence-based and ensure the improvement of health care system in the country”. [10,17,18].

The order [3] 25/N, 2004 of Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia describes necessary conditions for CME. Criteria and rules for compulsory credit hours are determined and comply with the requirements of CME system of European countries and US [10,19].

Thereafter, the above document was cancelled by the Order of the Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia N274 / N of 1, November 2005 and the prescribed minimum number of credit hours were determined as an alternative to passing the certification exam. Accordingly, one of the mandatory assessing methods of acquired skills and doctor’s readiness was removed from the process. According to the aforementioned order, a doctor in Georgia, who receives a certificate of independent medical practice, takes part by voluntary choice into the CPD activities. Participation in these activities, which is an integral part of doctor’s practice by the legislation, is ultimately not related to any specific legal obligations.

It should be noted that the conflict of interest, tuition fees, responsible person or organization for ensuring financial issues

of CME is a dilemma still and it needs a cautious and thoughtful approach. Pharmaceutical and biomedical companies play an important role for financing the CME all over the world, including in Georgia, which is often determined with a personal benefit of the sponsor [9,14,15,16]. In such cases, it is difficult to distinguish which measures should be considered as CME and which are not. In Europe and USA regulatory agencies control the impact of individual or corporate commercial interests on patient care and the health care system in general.

In 2018 a new phase was started in continuous professional training of medical persons in Georgia. Forms of medical education, accreditation rule and criteria have been proved by the order №01-3/N of the Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia [5,7]. The old orders were invalidated, which made difficulties to use CPD as a professional development mechanism. A working group was set up with the aim of improvement of health human resources by the order N01-1327/O of the Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia, 7 December, 2018. This group was tasked to prepare a document, which defines a policy for health human resource development and provide organizational approval in 2019; to prepare an action plan and organizational support for its approval and implementation of the document defining the policy of health human resource development in accordance with this action plan. Particular importance is given to support for mother and child care and development of medical staff working in perinatal service and their compulsory continuous professional development.

It should be noted that during analysis of the systems of continuous professional development in the medical field it is impossible to make a direct reference to the specific institutions that play a leading role in the continuous professional development of medical workforce in different countries of the world. The process involves a variety of players, including doctors and multinational CPD providers. The extent and interdependence of their obligations are very variable in the different parts of the world and their roles and competences are unclear [9,10,12]. In most cases, the main role is played by the medical professional organizations that are responsible for the general planning and coordination of the CPD activities. Doctors play an important role in the CPD process [20,21].

Since 2001, the Tbilisi Medical Academy has been entrusted with the function of a basic post-graduate professional training (residency), continuing medical education, training of medical workforce and mid-level medical staff, health care personnel, function of the basic provider for personnel management in the field of health care and was renamed as “Georgian State Medical Academy”. In 2006, the Academy merged to Tbilisi State Medical University as the “Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development”. The Institute was empowered to provide postgraduate medical education and continuous professional development, improve of qualification of medical and pedagogical staff, manage postgraduate educa-

tion for medical personnel with higher education.

Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development of Tbilisi State Medical University (TSMU) has a Professional Development Council, which aims to implement all the necessary activities for professional training/retraining and continuous professional development after awarding MD degree and a diploma. The council collaborates with the academic council of Tbilisi state medical university, with the Ministry of Health, Labor and Social Affairs, and the Ministry of Science and Education of Georgia.

The functions of Professional Development Council are to prepare recommendations and approval related to the CME/CPD; adoption of the resolution related to the accreditation of the programs; methodic recommendations of the clinical practice, standards and guidelines for clinical care; defining the duration and capacity of the medical specialist training, subspecialty and CPD, adoption of recommendations and its introduction for approval to the Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia. In addition, the functions of the council are evaluation of the quality of the CME/CPD programs and submission of recommendations, problem analysis related to the programs, expertise of adequate tools and confirmation of methodic recommendation connected with implementation.

The Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development of TSMU makes different types of programs for medical workforce and other health care professionals at University clinics and affiliated clinics throughout of country. The following programs are provided:

- Short-term CME programs
 - Professional rehabilitation
 - Long-term programs of qualification
 - Clinical training courses
 - Subspecialty programs
 - Short courses of residency programs
 - Programs of specialization
 - Postgraduate Programs for graduated students of “Clinical Ordinatura” and Postgraduate Studies “Aspirantura”.

Material and methods. The purpose of the study is to analyze the CME/CPD current regulations in Georgia; to process and analyze 2018-2019 years data of *Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development of Tbilisi State Medical University*.

Results and their discussion. In 2018-2019, 2538 certified medical doctors underwent continuous professional development in the different short- and long-term programs (Table 1).

The most productive trainings were performed by the order of Ministry of internally displaced persons from the occupied territories, labor, health and social affairs of Georgia in different regions of Georgia. Special attention was paid to the CPD programs related to mother and child care, for improvement of perinatal service and carried out for getting compulsory CPD scores (Table 2).

Table 1. Main directions of continuous professional development of healthcare professionals and number of attendants. (2018-2019)

Program	Number of attendants
Short-term trainings of continuing medical education	1469
Short course of residency program	432
Specialization	320
Retraining in subspecialty	169
Professional rehabilitation	148
Total – 2538 attendants	

Table 2. Short-term trainings with compulsory CPD scores (2018-2019)

#	Name of the Training	Profession	Attendee	Meeting place
1	“Chronic Disease Management: New Evidence-Based Recommendations for Medical Workforce of Primary Healthcare”	Medical workforce of rural areas (by the order of Ministry).	610	Tbilisi, Mtskheta, Gori, Tetritskaro, Kareli, Khashuri, Kaspi, Marneuli, Gardabani, Bolnisi, Tsalka, Dusheti, Mestia, Senaki, Zugdidi, Tsalenjikha, Martvili, Batumi, Kobuleti.
2	Antenatal observation - review of evidence;	Obstetrics – Gynecology – (compulsory CPD scores)	96	Tbilisi, Kutaisi, Batumi
3	Postpartum bleeding – prophylactics and treatment;		40	
4	Fetal heart rate monitoring;		77	
5	Ways for reducing cesarean delivery;		37	
6	Application of pessaries in obstetrics gynecology;		13	
7	Vaginal extirpation - modern approaches		13	
8	Modern principles of critical neonate management	Neonatologists (Compulsory CPD scores)	120	Tbilisi, Gori, Kutaisi, Batumi
9	Basic principles for management of high risk neonates		160	
10	Healthy timely newborn care in maternity home		26	

There was relatively low activity in short-term voluntary CMD programs, most of them took place in Tbilisi (Table 3).

Table 3. Short-term voluntary CPD programs (2018-2019)

#	Name of the Training	Specialty	Attendee
1	Colposcopy	Obstetrics - Gynecology	7
2	Internal diseases, their diagnoses, correct therapeutic strategies, clinical pharmacology and rational pharmacotherapy	For certified medical workforce with any specialty	8
3	Ultrasonographic examination in the practice of emergency health workforce	Emergency Medicine; Anesthesiology and Reanimatology; Critical Medicine	28
4	Radiational protection in medical radiology	Diagnostic Radiology, Interventional Medicine, Nuclear Medicine, Radiational Oncology, Dentistry	35
5	Principles of isolation in a medical facility and system of reference	For certified medical workforce with any specialty	11
6.	Nosocomial infections in a medical facility	Epidemiologist, Junior Epidemiologist, Health System Manager, Infection Control Specialist	61
7.	Management of dangerous and non-dangerous remains in medical facilities, cleaning system	Epidemiologist, Health System Manager, Infection Control Specialist / Nurse, Environmental Protection Manager, Cleaning Service Manager, Non-Medical Staff – Manager of the facility etc.	48
8.	Spirometry in clinical practice	For medical workforce of all clinical profile employed in outpatient and inpatient facilities who makes decision on examination of external respiratory functions for screening, diagnostics or monitoring or performs such activities	45

Table 4. Programs of Specialization (2018-2019)

#	Program	Length	Specialty	Attendee
1	Anesthesiology/ Reanimatology	6 months	Critical Medicine	152
2	Child Therapeutic Dentistry	3 months	Dentistry (Stomatology)	7
3	Emergency medicine	2 months	Medical workforce of all specialties	31
4	Duplex scanning of magistral and peripheral blood vessels	3 months	Radiology	35
5	Neurosonoscopy	2 months	Radiology	3
6	Pulmonology	2 months	Phthiisiatry	11
7	Transthoracic Echocardiography	5 months	Cardiology	70
8	Echocardiography	4 months	Radiology	11

During two 2018-2019 years, 432 doctors in 40 different specialties were retrained in the short-term residency programs, the greatest interest was paid to the Emergency Medicine Program, in which 140 doctors underwent training.

During the same period 320 doctors got specialization by different programs (Table 4).

Even here, anesthesiology/reanimatology and emergency medicine programs have attracted the greatest interest.

During the 2018-2019 years, 169 doctors were trained in subspecialty, among them 68 (majority) in oral surgery, 45 - endoscopy and the remaining 56 - in 7 different subspecialties.

During the given period, 148 medical doctors underwent professional rehabilitation. It should be mentioned that by decision of Professional Development Council (April 17, 2019) clinicians, who has stopped a practice with different length, are required to undergo professional rehabilitation course to resume practice, train in the adjacent specialty, or a subspecialty. They are required to undergo professional rehabilitation course during:

- a) a month - in case of stopped practice from 3 to 5 years;
- b) two months— stopped practice from 5 to 10 years;
- c) five months— stopped practice 10 years and more.

Conclusions. As the results of the study have shown, the state certificates of medical workforce in Georgia are lifelong. It is clear that CPD needs to develop as a key feature in all professional work and help medical professionals maintain and upgrade their knowledge and skills in the chosen medical field and broaden their professional experience. CPD courses for professionals should reflect their current expectations as well as future ambitions.

Although CME/CPD programs for health workforce are evolving at a rapid pace in Georgia, we consider that it is important to shape CME/CPD credit system and criteria for re-certification for medical practice and asses its effectiveness related to fulfilling the recommendations of World Healthcare Organization and the challenges associated with the EU (Compatibility and recognition of the vocational qualifications system with the EU, improvement of the quality ensuring mechanisms of education).

REFERENCES

1. Concept of Reorganization of Continuous Medical Education System in Georgia - 2001 <https://www.matsne.gov.ge/ka>
2. The order №92/N of Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia, 14 April, 2003.
3. The order №25/N of Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia, 23 January, 2004.
4. The order №274/N of Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia, 1 November, 2005.
5. The order №01-3/N of Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Labor, Health and Social

Affairs of Georgia, 19 July, 2018.

6. The order N01-1327O of Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Labor, Health and Social Affairs of Georgia, 7 December, 2018.

7. The order N01-38/N of Ministry of Internally Displaced Persons from the Occupied Territories, Labor, Health and Social Affairs of Georgia, 2 May, 2019 “On Forms of Medical Dducation, Accreditation Rule and Criteria, also Approval of Vocational Rehabilitation Rules, Accreditation Rules and Criteria for Related Programs / Courses”. About changes for the order №01-3/N of the Minister, 19 July, 2018.

8. Undilashvili Archil. Continuous medical education in Georgia. Good Governance Initiative in Georgia, March, 2016.

9. Allen T, Donde N, Hofstädter-Thalmann E, et al. Framework for industry engagement and quality principles for industry-provided medical education in Europe. *J Eur CME*. 2017;6(1):1348876.

10. ACCME Standards for Commercial Support: Standards to Ensure Independence in CME Activities. cited 2018 Jan 18th.

11. Continuing Medical Education in the Soviet Union. P. B. Storey, M.D. *N Engl J Med* 1971; 285:437-442 August 19, 1971

12. EUR/RC65/13 65th, 2015, Priorities for health systems strengthening in the WHO European Region 2015–2020: walking the talk on people-centredness

13. EUR/RC67/R5 Towards a sustainable health workforce in the WHO European Region: framework for action, 2017

14. Guenova M., Schäfer R., Palange P. Independent Continuing Medical Education (CME)/ Continuing Professional Development (CPD) Must Deliver Unbiased Information. *Journal of European CME*, 2019, 8:1, ISSN: (Print) 2161-4083

15. Guide to Professional Conduct and Ethics for Registered Medical Practitioners. cited 2019 Aug 30th.

16. International Academy for CPD Accreditation: Consensus Statement for Independence and Funding of Continuing Medical Education (CME)/Continuing Professional Development. cited 2018 Jan 18th.

17. National Standard for Support of Accredited CPD Activities. cited 2018 Jan 18th.

18. Professional Code for Physicians in Germany. cited 2019 Aug 30th.

19. Redesigning Continuous Education in The Healthcare Professions. Institute of Medicine of the National Academies. National Academies Press. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.

20. Regulation on Continuing Professional Development. cited 2019 Aug 30th.

21. Royal College of Physicians of Ireland: Guide to CPD Approval for Live educational Events. cited 2019 Aug 30th.

22. WHA, 27 May 2013 Transforming health workforce education in support of universal health coverage

23. WHO: Global strategy on human resources for health: workforce 2030, 2019

24. World Medical Association Declaration of Geneva. [Cited 2018 Jan 18th].

SUMMARY

CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF HEALTHCARE WORKERS – ANALYSIS OF THE CURRENT STATE

Undilashvili A., Ebralidze K., Beriashvili R.

Tbilisi State Medical University, Institute of Postgraduate Medical Education and Continuous Professional Development, Georgia

Nowadays Continuous medical education means motivated continuous professional development based on competencies of medical workforce and other healthcare professionals. Its purpose is to identify and fill a gap in knowledge and practical skills that is determined by the development of technologies and changes, which occur in the healthcare system, the regulatory environment, and society in general. Result of good quality can be achieved with close collaboration of stakeholders and high-quality programs based on the competence, of which basis shall be a solid legislative framework and a relevant motivational environment as for professionals also employers. A new phase in the continuous professional training of medical staff started in Georgia 2018. Forms of Continuing Medical Education, Accreditation Procedure and Criteria were approved by the Order №01-3/N of the Minister of Labor, Health and Social Affairs of Georgia. The old orders were invalidated which made difficulties for CPD as a professional development mechanism.

Professional preparedness and competency of health workforce, effective evaluation of productivity and quality of continuous medical education are particularly important in the Healthcare system of Georgia for achieving sustainable development goals supplied by World Health Organization with a view to better responding to the health needs of people, taking into account the special needs of country.

Keywords: Continuous Medical Education, Continuous Professional Development, Regulatory Frameworks.

РЕЗЮМЕ

НЕПРЕРЫВНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ - АНАЛИЗ СИТУАЦИИ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ

Ундилашвили А.В., Ебралидзе К.З.,
Бериашвили Р.В.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт последипломного медицинского образования и непрерывного профессионального развития, Грузия

В настоящее время непрерывное медицинское образование (НМО) означает мотивированное непрерывное профессиональное развитие (НПР), основанное на компетенциях врачей и других медицинских работников. Его цель - выявить и восполнить пробел в знаниях и практических навыках, который определяется развитием технологий и из-

менений, которые происходят в системе здравоохранения, нормативно-правовой среде и обществе в целом. Результат хорошего качества в области НПР может быть достигнут при тесном сотрудничестве заинтересованных сторон и высококачественных программ, основанных на компетенции, основой которой должна быть прочная законодательная база и соответствующая мотивационная среда как для профессионалов, так и для работодателей. Новый этап непрерывной профессиональной подготовки медицинского персонала начался в Грузии в 2018 году. Формы непрерывного медицинского образования, процедуры аккредитации и критерии были утверждены приказом №01-3/N Министра Труда, Здравоохранения и Социальной Защиты Грузии. Старые приказы были признаны недействительными, что затрудняло НПР как механизм профессионального развития.

Профессиональная готовность и компетентность работников здравоохранения, эффективная оценка производительности и качества непрерывного медицинского образования весьма значимы в системе здравоохранения Грузии для достижения задач в области устойчивого развития, поставленных Всемирной Организацией Здравоохранения для лучшего удовлетворения потребностей населения в области здравоохранения с учетом особых потребностей страны.

რეზიუმე

ჯანდაცვის ადამიანური რესურსის უწყვეტი პროფესიული განვითარება – არსებული მდგომარეობის სიტუაციური ანალიზი

ა.უნდილაშვილი, ქ.ებრალიძე, რ.ბერიაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი სამედიცინო განათლებისა და უწყვეტი პროფესიული განვითარების ინსტიტუტი, საქართველო

დღესდღეობით, უწყვეტი სამედიცინო განათლება გულისხმობს მოტივირებულ უწყვეტ პროფესიულ განვითარებას, რომელიც ეყრდნობა ექიმებისა და ჯანდაცვის სფეროში დასაქმებული სხვა პროფესიონალების კომპეტენციებს. მისი მიზანია ცოდნისა და პრაქტიკული უნარების თანამედროვე მოთხოვნებთან შეუსაბამობის შეცნობა და შევსება. მაღალი ტექნოლოგიების განვითარება და მასთან დაკავშირებული მუდმივი ცვლილებები, რაც ჯანდაცვის სისტემაში, მარეგულირებელ გარემოში და ზოგადად საზოგადოებაში ხდება, ჯანდაცვის ადამიანური რესურსის უწყვეტ პროფესიულ განვითარებას და შესაბამის კომპეტენციებს ითხოვს.

შედეგი – “კარგი ხარისხი” მიღწევა დაინტერესებული მხარეების მჭიდრო თანამშრომლობით და მაღალი ხარისხის, კომპეტენციებზე-დაფუძნებული პროგრამებით, რომლის საფუძველს მყარი საკანონმდებლო ჩარჩო და შესაბამისი სამოტივაციო გარემო ქმნის როგორც პერსონალისთვის, ასევე, დამსაქმებლებისთვის.

2018 წელს საქართველოში დაიწყო ახალი ეტაპი სამედიცინო პერსონალის უწყვეტი პროფესიული გადამზადების საკითხში. ჯანდაცვის მინისტრის №01-3/ნ ბრძანებით დამტკიცდა უწყვეტი სამედიცინო განათლების ფორმები, აკრედიტაციის წესი და კრიტერიუმები. ძალადაკარგულად გამოცხადდა ძველი

ბრძანებები, რომლებიც ერთგვარ სირთულეს ქმნიდა უწყვეტ პროფესიულ განვითარების, როგორც პროფესიული განვითარების მექანიზმის გამოყენებისთვის. ჯანდაცვის სფეროში დასაქმებული პერსონალის პროფესიული მზადყოფნა და კომპეტენცია, უწყვეტი სამედიცინო განათლების პროდუქტიულობის ეფექ-

ტური შეფასება და მაღალი ხარისხი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ მიწოდებული მდგრადი განვითარების მიზნების მისაღწევად, ჯანმრთელობის საჭიროებებზე უკეთ რეაგირების მიზნით და ქვეყნის განსაკუთრებული საჭიროებების გათვალისწინებით.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУР МЕДИЦИНСКОГО УПРАВЛЕНИЯ ПОЛИЦИИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

Адамян Г.К.

Медицинское управление полиции, поликлиника, Ереван, Армения

В настоящее время во многих государствах мира здравоохранение признано приоритетным направлением развития общества, в рамках понимания которого разработано множество программ и запланированы многочисленные мероприятия по его совершенствованию и модернизации.

Анализ показывает, что, как в бывшей СССР, так и практически во всех постсоветских республиках, наименее изученным является состояние здоровья и медицинского обеспечения контингента силовых ведомств, в том числе сотрудников полиции (Министерство внутренних дел) [2].

Ряд российских исследователей [6] едины во мнении, что в нынешних условиях медицинская служба МВД, располагая традиционной информационной базой и сложившимися принципами ее использования, должна разработать эффективную методику анализа заболеваемости личного состава с целью улучшения как управления, так и оценки качества медицинского обеспечения.

Исследования, посвященные анализу заболеваемости сотрудников органов внутренних дел с учетом воздействия факторов их деятельности, немногочисленны. Имеющиеся работы посвящены, в основном, изучению аспектов психо-эмоционального перенапряжения сотрудников [10], определению их медико-психологического состояния [9] и результатов военно-врачебной экспертизы [7,8], т.е. они носят фрагментарный характер. Работ, посвященных данной проблеме в Республики Армения практически не имеется.

Целью данного исследования явилось определение методологии реформирования структуры и функционирования поликлиники и госпиталя Медуправления полиции Республики Армения на основе исследования организационных основ их деятельности.

Материал и методы. Объектом исследования являлась деятельность поликлиники и госпиталя Медицинского управления полиции Республики Армения (РА).

Этот выбор обусловлен рядом причин:

- сотрудники полиции составляют определенную часть населения по медико-социальным показателям и занимают особое положение в Республике Армения;

- полиция имеет свои объекты ведомственного здравоохранения от поликлиник до госпиталей и медицинских комиссий, что вполне соответствует понятиям “система и функционирование” медицинского обеспечения сотрудников полиции Республики Армения;

- сами сотрудники полиции, а также совокупность, составляющих отдельные структурные единицы Медуправления полиции РА, с одной стороны, могут стать информационно-статистическим источником исследования, а с другой – объектом различного рода маневра как ресурса.

Для сопоставления полученных данных и оценки их достоверности применены следующие методы статистического анализа [4]:

1) определение удельного веса явления - в %,

2) определение частоты распространения явления в соответствующей среде (полицейские РА):

$$P = \frac{nx1000 (10000)}{\Delta},$$

где P – обращаемость (госпитализация); n - число случаев; Δ - численность полицейских за обследуемый период.

3) определение средней статистической по формуле:

$$M = \frac{ZV}{ZP},$$

где ZV - сумма вариаций (числовых значений определенного признака); ZP- сумма частоты признака.

4) определение средней ошибки показателя

$$m = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}},$$

где P - показатель в %, q- 1000-P (10000-P); n - общее число наблюдений.

5) определение достоверности разницы относительных величин:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где P₁ и P₂ - показатели сравниваемых групп; m₁ и m₂ - соответствующие средние ошибки.

Результаты и обсуждение. Поликлиника Медицинского управления полиции РА в своей структуре имеет терапевтическое, неврологическое, хирургическое, стоматологическое, физиотерапевтическое отделения, кабинеты инфекциониста, гинеколога, педиатра, офтальмолога, отоларинголога, отделение функциональной диагностики.

Деятельность поликлиники Медицинского управления полиции РА за 2011-2015 гг. представлена в таблице 1.

Таблица 1. Обращаемость в поликлинику Медуправления полиции РА за 2011-2015 гг. (на 1000 полицейских)

Группы болезней	Годы исследования (P±m)				
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
терапевтические	255.4±3.7	253.1±3.72	247.5±3.67	250.3±3.78	273.6±4.0*
хирургические	233.3±3.59	244.4±3.67*	252.9±3.69*	260.2±3.83*	262.1±3.95*
стоматологические	53.8±1.91	54.2±1.93	50.7±1.86	59.6±2.07*	60.0±2.13*
Всего	542.4±4.23	551.6±4.25*	551.0±4.23*	570.1±4.32*	595.8±4.41*

примечание; * - в сравнении с 2011 г. в своей строке достоверна $p < 0.05$

Анализ данных таблицы 1 показал, что в сравнении с 2011 г. обращаемость по причине:

- заболеваний терапевтического профиля имеет тенденцию понижения в 2012-2014 гг., затем, в 2015 г. достоверно увеличивается, достигая до 273.6±4.0 (в 2011 г. – 255.4±3.7);
- заболеваний хирургического профиля достоверно увеличивается, начиная с 2012 г.;
- стоматологических заболеваний достоверно увеличивается также с 2012 г.

На рис. 1 представлена структура обращаемости в поликлинику Медуправления полиции РА.



Рис. 1. Структура обращаемости в поликлинику Медуправления полиции РА за 2011-2015 гг. (%)

Анализ данных рис. 1 показывает, что структура обращаемости в поликлинику довольно стабильная.

Обобщая вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

- обращаемость в поликлинику Медуправления полиции РА по причине заболеваний терапевтического или хирургического профилей за годы проведенного исследования стабильная (терапевтический профиль с достоверным подъемом

в 2015 г.) или статистически достоверно повышается (хирургические и стоматологические заболевания);

- структура обращаемости в целом стабильная, без особенностей, что может свидетельствовать, с одной стороны, о наличии в определенном смысле так называемой стагнации процесса формирования обращаемости в поликлинику Медуправления полиции РА, а с другой - необходимость разработки новой модели функционирования самой поликлиники или перестройки ее деятельности с усилением самостоятельности и повышения ответственности в плане выбора направлений дальнейшего развития.

В таблице 2 представлена обращаемость в поликлинику Медуправления полиции РА по поводу заболеваний хирургического профиля за 2011-2015 гг. Анализ данных таблицы показывает, что в сравнении с 2011 г. показатель обращаемости в поликлинику Медуправления полиции:

- по поводу хирургических заболеваний выявлен выраженный достоверный рост, при этом в 2015 г. в сравнении с 2014 г. его значение достоверно снижается ($p < 0.05$);
- колебания значения обращаемости по поводу травм имеют характер тенденции к увеличению в 2012 и 2015 гг. и снижению в 2013-2014 гг.;
- по поводу урологических заболеваний показатели достоверно понижаются, начиная с 2012 г., при этом за 2012-2015 гг. уровень остается стабильным в пределах 2,0-2,8;
- по поводу офтальмологических, LOR-заболеваний и гинекологической патологии значимо увеличивается, начиная с 2012 г., при этом в 2015 г. превышает тот же показатель в 2011 г. 1,5-2 раза;
- по поводу онкологических заболеваний в 2012 г. показатель обращаемости достоверно понижается, в 2013 г. наблюдается тенденция повышения, а за 2014-2015 гг. – значимый рост.

Таблица 2. Обращаемость в поликлинику Медуправления полиции по поводу заболеваний хирургического профиля (на 1000 сотрудников полиции)

Группы болезней	Годы исследования (P±m)				
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
собственно хирургические	58.0±1.98	74.3±2.24*	72.4±2.2*	84.9±2.43*	71.3±2.31*
травматологические	6.8±0.70	7.5±0.74	5.5±0.63	5.8±0.66	7.7±0.78
урологические	4.7±0.58	2.0±0.38*	2.2±0.40*	2.4±0.42*	2.8±0.48*
офтальмологические	59.0±2.0	74.3±2.24*	76.9±2.26*	91.1±2.51*	81.8±2.46*
LOR-болезни	56.9±1.97	81.9±2.34*	81.3±2.32*	63.0±2.12*	68.9±2.27*
гинекологические	6.5±0.68	9.1±0.81*	11.2±0.89*	8.9±0.82*	14.0±1.06*
онкологические	4.2±0.55	2.6±0.44*	3.5±0.50	4.3±0.57	7.6±0.78*

примечание: * - показатель достоверен в своей строке в сравнении с 2011 г., $p < 0,05$

Таблица 3. Обращаемость в поликлинику Медуправления полиции по поводу заболеваний терапевтического профиля (на 1000 сотрудников полиции)

Группы болезней	Годы исследования (P±m)				
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
собственно терапевтические	103.3±2.58	88.0±2.42*	88.8±2.42*	103.8±2.66	155.9±3.26*
неврологические	81.6±2.32	61.0±2.05*	58.8±2.0*	31.6±1.52*	40.5±1.77*
психические	1.7±0.35	1.8±0.36	1.7±0.35	2.0±0.39	1.9±0.39
дерматовенерические	39.4±1.65	34.9±1.57*	39.9±1.66	42.1±1.75	33.0±1.6*
инфекционные	3.8±0.52	2.9±0.46	2.7±0.44	3.7±0.53	3.1±0.5
эндокринные	45.6±1.77	42.5±1.73	40.8±1.68*	49.1±1.88	33.5±1.62*
кардиологические	8.5±0.78	7.6±0.74	7.9±0.75	13.5±1.01*	8.5±0.82
педиатрические	7.6±0.74	6.4±0.68	6.2±0.67	3.7±0.53*	4.8±0.62
аллергические	0.9±0.25	0.7±0.23	0.5±0.19	0.8±0.24	0.6±0.21

примечание: * - показатель достоверен в своей строке в сравнении с 2011 г., $p < 0,05$

Таблица 4. Картина госпитализации сотрудников полиции РА в разные отделения за 2011-2015 гг. (на 10000 сотрудников)

Отделения	Годы исследования (P±m)				
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
терапевтическое	499.5±18.48	554.0±19.56*	507.0±18.65	596.4±20.65*	762.5±23.83*
хирургическое	696.8±21.60	676.0±21.46	628.4±20.62*	713.5±22.45	723.0±23.25
неврологическое	182.8±11.37	165.2±10.90	158.2±10.60	202.3±12.28	222.5±13.24*
инфекционное	55.4±6.30	46.8±5.83	83.1±7.71*	112.6±9.20*	129.8±10.16*
реанимационное	6.5±2.16	6.6±2.19	5.8±2.04	5.3±2.01	6.4±2.28

примечание: * - показатель достоверен в своей строке в сравнении с 2011 г., $p < 0,05$

В таблице 3 представлена обращаемость полицейских в поликлинику Медуправления полиции по поводу заболеваний терапевтического профиля. Анализ данных таблицы 3 показал, интенсивный показатель обращаемости в поликлинику Медуправления полиции что в сравнении с 2011 г.:

- по поводу терапевтических заболеваний имеет достоверное снижение в 2012-2013 гг. ($p < 0.05$), в 2014 г. не отличается от показателя 2011 г. а в 2015 г. значительно увеличивается ($p < 0.05$);
- относительно неврологических заболеваний значительно снижается начиная с 2012 г. ($p < 0.05$), при этом в 2015 г. наблюдается некоторый подъем в сравнении с 2014 г., однако остается достоверно низким в сравнении с 2011 г.
- по поводу психических, инфекционных и аллергологических заболеваний уровень обращаемости довольно низкий, а колебания имеют характер лишь тенденции;
- относительно дерматовенерических заболеваний в 2012 г. показатель значительно снижается, в 2013-2014 гг. увеличивается, а 2015 гг. резко понижается;
- показатель обращаемости по поводу эндокринных заболеваний в 2012 г. проявляет тенденцию к достоверному понижению, в 2014 г. - увеличивается, в 2015 г. достоверно снижается;
- что касается кардиологических заболеваний общая картина спокойная, за исключением 2014 г., когда наблюдается значимое увеличение, однако в 2015 г. значение показателя практически возвращается к показателю за 2011 г.;
- по поводу детских заболеваний обращаемость снижает-

ся 2014 г. а 2015 г. – снижение достоверное.

Госпиталь Медицинского управления полиции РА имеет 11 лечебно-диагностических отделений. В составе госпиталя развернуты хирургическое, неврологическое, терапевтическое и инфекционное отделения.

Анализ госпитализаций за годы проведенного исследования представлен в таблице 4.

Из данных таблицы 4 явствует, что:

- показатель госпитализации в терапевтическое отделение достоверно повышается в 2012, 2013-2015 гг. имеет выраженную тенденцию к увеличению;
- относительно показателя госпитализации в хирургическое отделение резких отклонений не наблюдаются, все колебания незначительные в виде тенденции понижения (2012-2013 гг.) или увеличения (2014-2015 гг.);
- показатель госпитализации в неврологическое отделение достоверно повышается только в 2015 г., а остальные промежутки исследования его отклонения носят характер лишь тенденции снижения (2012-2013 гг.) или повышения (2014 г.);
- весьма интересные данные получены по госпитализации в инфекционное отделение: в 2012 г. - показатель снижается, а затем неуклонно и достоверно повышается и в 2015 г. более чем в 2 раза превышает его значение в 2011 г.;
- относительно реанимационного отделения колебания показателя незначительны.

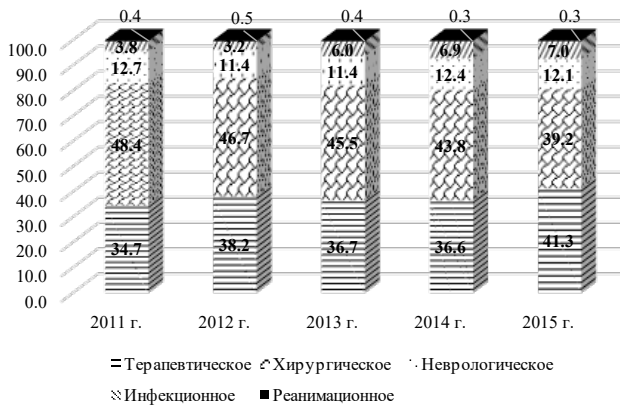


Рис. 2. Структура госпитализации сотрудников в системе Полиции РА в разные отделения за 2011-2015 гг. (%)

Анализ структуры госпитализации по отделениям госпиталя Медуправления представлен на рис. 2:

- по значению удельного веса заболевания хирургического профиля за 2011-2014 гг. занимают первое место, соответственно - 48,4 - 46,7 - 45,5 - 43,8(%), в 2015 г. они уступают и занимают второе место - 39,2%;

- заболевания терапевтического профиля за 2011-2014 гг. занимают второе место – значение удельного веса по годам исследования колебалось в пределах - 34,7 - 38,2 - 36,7 - 36,6 (%), а в 2015 г. наблюдается рост удельного веса заболеваний терапевтического профиля - 41,3%;

- III место стабильно занимают неврологические заболевания - колебания удельного веса по годам проведенного исследования незначительные - 12,7 - 11,4 - 11,4 - 12,4 - 12,1(%);

- удельный вес заболеваний других органов и систем суммарно небольшой и колеблется по годам исследования в пределах 4,2 - 4,7 - 6,4 - 7,2 - 7,3 (%).

Обобщая вышеизложенное следует заключить, что среди сотрудников полиции РА перечень наиболее значимых групп нозологий сводится к хирургическим, терапевтическим заболеваниям и болезням нервной системы.

В данной статье мы сочли целесообразным проведение анализа показателей госпитализации по причине заболеваний терапевтического профиля, учитывая, что они, в основном, являются хроническими болезнями, существенно влияют на здоровье сотрудников полиции и на практике ими определяется годность к служебной деятельности.

Анализ госпитализации по поводу заболеваний терапевтического профиля в сравнении с показателем 2011 г. показывает, данные по:

- заболеваниям эндокринной системы, нарушениям режима питания и обмена веществ волнообразно меняется, однако, начиная с 2012 г., значение интенсивного показателя госпитализации, в целом, статистически достоверно;

- заболеваниями нервной системы незначительные, имеют характер лишь тенденции повышения в 2012 и 2014-2015 гг., и понижения в 2015 г.;

- заболеваниями системы кровообращения значительно увеличиваются в 2014-2015 гг., в 2012-2013 гг. снижение имеет характер тенденции;

- заболеваниям органов дыхания за 2011-2015 гг. постепенно увеличиваются, однако только в виде тенденции;

- заболеваниям органов пищеварения выявлена тенденция понижения;

- заболеваниям костно-мышечной системы и соединительной ткани резких колебаний не выявлено, за исключением 2013 г., когда наблюдается некоторое снижение показателя в виде тенденции;

- другим классам заболеваний в 2012 г., 2014-2015 гг. выявлена тенденция роста, а в 2013 г. - понижения;

- в целом на фоне снижения количества сотрудников полиции РА показатель госпитализации увеличивается в виде тенденции 2012 г., снижается в 2013 гг., затем значительно повышается в 2014-2015 гг.

Обобщая следует заключить, что нельзя однозначно трактовать изменения значения интенсивного показателя различных групп болезней среди сотрудников полиции РА;

- изменения значения интенсивного показателя госпитализации в масштабах всей системы полиции РА проявляет тенденцию статистически значимого его повышения в 2014-2015 гг., что можно трактовать как ухудшение эффективности профилактических мероприятий среди сотрудников полиции РА, особенно, с учетом их возрастного ценза.

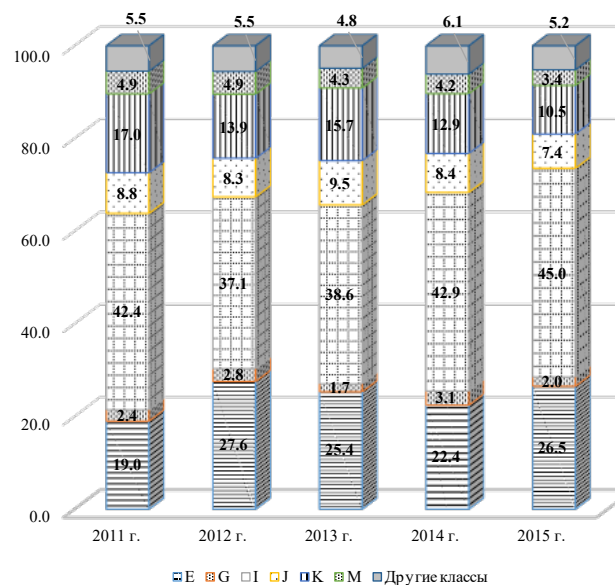


Рис. 3. Структура госпитализации по поводу терапевтических заболеваний в системе полиции РА за 2011-2015 гг. (%)

Анализ структуры госпитализаций по причине заболеваний терапевтического профиля за 2011-2015 гг. (рис. 3) показывает, что:

- в 2011 г. первые три места занимают заболевания системы кровообращения (42,4%), эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (19,0%) и заболевания органов пищеварения (17,0%), их суммарное значение достигает 78,4%;

- в 2012 г. первые три места также занимают заболевания системы кровообращения (37,1%), эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (27,6%) и заболевания органов пищеварения (13,9%), их суммарное значение достигает 78,6%;

- в 2013 г. первые три места занимают заболевания системы кровообращения (38,6%), эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (25,4%), и заболевания органов пищеварения (15,7%), их суммарное значение достигает 79,7%;

- в 2014 г. удельный вес заболеваний системы кровообращения достигает 42,9%, эндокринной системы, расстройств

Таблица 5. Госпитализация по поводу заболеваний терапевтического профиля за 2011-2015 гг. (на 1000 полицейских)

Классы болезней	Годы исследования				
	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Е - болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	95.0±8.23	152.7±10.48*	128.6±9.57*	133.9±10.02*	202.3±12.64*
G - болезни нервной системы	12.2±2.96	15.3±3.34	8.7±2.51	18.3±3.73	15.3±3.51
I - болезни системы кровообращения	211.6±12.21	205.4±12.13	195.7±11.77	255.6±13.76*	343.3±16.35*
J - болезни органов дыхания	43.9±5.61	46.0±5.78	48.4±5.90	50.2±6.16	56.4±6.72
K - болезни органов пищеварения	84.9±7.78	76.7±7.46	79.5±7.55	76.8±7.61	79.8±7.99
M - болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	24.5±4.19	27.0±4.44	21.7±3.95	25.1±4.36	25.8±4.55
Другие классы	27.4±4.43	30.7±4.73	24.6±4.21	36.5±5.26	39.5±5.63
Всего	499.5±18.48	554.0±19.56*	507.0±18.65	596.4±20.65*	762.5±23.83*

примечание: * - показатель достоверен в своей строке в сравнении с 2011 г., $p < 0,05$

питания и нарушения обмена веществ - 22,4%, удельный вес заболеваний органов пищеварения - 12,9%, суммарное значение - 78,2%;

- в 2015 г. удельный вес заболеваний системы кровообращения достигает 45,0%, эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ - 26,5%, удельный вес болезней органов пищеварения - 10,5%, суммарное значение - 82,0%;

Резюмируя вышеизложенное, следует сделать ряд значимых и принципиальных выводов, которые не только характеризуют структуру госпитализации в системе полиции Республики Армения, но и показывают наиболее важные и перспективные направления деятельности Медуправления полиции РА:

- заболеваниями системы кровообращения, эндокринной системы, расстройствами питания и нарушения обмена веществ, органов пищеварения практически определяется вся структура госпитализаций терапевтического профиля полиции РА - колебания суммарного значения их удельного веса по исследуемым годам, соответственно, составляют 79.9 - 78.0 - 79.7 - 78.2 - 77.1(%);

- вышеизложенное показывает, что на практике существующие в системе медицинского управления полиции РА весьма ограниченные силы и средства можно обоснованно сосредоточить на вышеперечисленных группах болезней.

Проведены также исследования по трем группам болезней, в частности, заболеваниям системы кровообращения, эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, а так же болезням органов пищеварения.

В результате установлено, что за все годы проведенного исследования:

- удельный вес заболеваний перечисленных трех групп составил 79,5%,

- удельный вес заболеваний органов дыхания и заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани составил 13,3%.

Таким образом, при планировании и проведении лечебно-профилактических мероприятий среди сотрудников полиции РА следует ограничиваться только вышеуказанными тремя группами заболеваний, т.к. оно соответствует существующей действительности.

Обобщая вышеизложенное, следует сделать ряд выводов:

- сложившаяся система ведомственного здравоохранения не позволяет в полной мере решать вопросы сохранения и укрепления здоровья сотрудников полиции РА, что ставит перед необходимостью разработки определенной программы по реорганизации медицинского обеспечения личного состава полиции РА, которая направлена, прежде всего, на совершенствование системы медицинского обеспечения для улучшения здоровья полицейских. При этом в первую очередь следует повысить качество медицинского обслуживания;

- деятельность поликлиники медуправления полиции РА характеризуется многофункциональностью, высокой напряженностью, насыщенностью и противоречивыми тенденциями, которые, с одной стороны, указывают на необходимость наличия подобной структурной единицы, а с другой - свидетельствуют об определенной стагнации как в структурном, так и в плане ее функционирования;

- создается впечатление, что такое понятие, как "ведомственная поликлиника", где осуществляется организационная и специализированная работа в первичном медицинском учреждении, стала, в определенном смысле, тормозящим фактором для осуществления дальнейшего реформирования и усовершенствования системы медицинского обеспечения сотрудников полиции РА, что является противоестественным явлением;

- в основе перестройки системы медобеспечения Полиции РА значимое место занимает реформирование амбулаторно-поликлинической службы, при этом перевод центра тяжести специализированной помощи в догоспитальное звено подразумевает изменение понятия "поликлиническая помощь", учитывая, что организация оказания первичной медицинской помощи сотрудникам полиции РА имеет большие функциональные ресурсы, неэффективное использование которых на практике может создать представление о необходимости реформирования деятельности самой поликлиники;

- для полного раскрытия изучаемой тематики необходимо разработать модель организации работы первичного звена медицинского обеспечения сотрудников полиции РА.

Результаты проведенных исследований диктуют необходимость реорганизации деятельности госпиталя Мед-

управления с акцентированием на проблемы организации лечения болезней системы кровообращения, эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, а так же болезней органов пищеварения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочаров Д.Г. Отдельные вопросы медицинского обеспечения сотрудников органов внутренних дел // Экономический вестник правоохранительных органов. 2010. №6. С. 2-6.
2. Буданова Т.Ю. Роль психологических факторов в регуляции служебного поведения сотрудников ОВД // Психопедагогика в правоохранительных органах, 2012, № 2(49). с. 95-101.
3. Ганишев А.В., Коньков А.В. Методологические аспекты военно-врачебной экспертизы в органах внутренних дел Российской Федерации // Медицинский вестник МВД. 2015; 3: 2-3.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
5. Исаева Л.И. Клинико - социальное исследование функционального состояния сотрудников органов внутренних дел и разработка комплекса лечебно - оздоровительных мероприятий. // Дисс...к.м.н. М.: 2009. 137 с.
6. Королева Е.Ю. Совершенствование управления лечебно-профилактическими учреждениями МВД России на основе статистического анализа заболеваемости // Дисс...к.м.н. М.: 2010.
7. Потапова М.В., Соколова О.Р. Анализ работы ВВК МСЧ МВД по РТ. // Вестник современной клинической медицины. 2011. Т. 4. Приложение 1. С. 44-48.
8. Садыков Р.З., Павлов А.А., Ишкинеев Ф.И. Анализ работы военно-врачебной комиссии ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Татарстан» за последние 5 лет // Вестник современной клинической медицины. 2015; .6(8): 156-163.
9. Соловьев А.Г., Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В. Анализ катамнеза комбатантов-пенсионеров Министерства внутренних дел с психическими расстройствами // Успехи геронтологии. 2016. №5. С. 836-838.
10. Сорокотягин И.Н. Юридическая психология: учебник для бакалавров. 3-е изд., перераб. и доп. 2013. 461 с.

SUMMARY

ORGANIZATIONAL ASPECTS OF ACTIVITIES OF INDIVIDUAL STRUCTURES AT MEDICAL DEPARTMENT OF POLICE OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Adamyan G.

Police Medical Department, Polyclinic, Yerevan, Armenia

The aim of this study was to determine the methodology for reforming the structure and functioning of polyclinic and hospital of the Medical Department of the Republic of Armenia based on a study of organizational activities.

The main subject was the study of the appealability of the officers to polyclinic and hospitalization of the RA police. The analysis was carried out in 2011-2015. In the course of the study, generally accepted statistical methods were used to determine the specific weight of the phenomenon, the frequency of distribution (appealability and hospitalization) of the phenomenon in the appropriate environment (police of the Republic of Ar-

menia), and the reliability of the difference in relative values. Regarding the polyclinic of Medical Department of RA Police, having established that the appealability due to diseases of therapeutic or surgical profile over the years of the study is either stable (therapeutic profile with a significant increase in 2015) or significantly increased (surgical and dental diseases), and the structure is stable, without peculiarities. With regard to hospitalization, it was found that treatment aspects of diseases of blood circulation, endocrine systems, eating and metabolic disorders, as well as diseases of the digestive system are prominent.

Thus, it should be emphasized that the current system of departmental health care of the RA police fails to resolve the issues of preserving and strengthening the health of its employees, which serves as the basis for developing a specific program for the reorganization of medical support for the personnel of the RA Police, which should be aimed primarily at improving the system of medical support.

Keywords: police, employees, medical care, polyclinic, hospital, appealability, hospitalization, reorganization, diseases.

РЕЗЮМЕ

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУР МЕДИЦИНСКОГО УПРАВЛЕНИЯ ПОЛИЦИИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

Адамян Г.К.

Медицинское управление полиции, поликлиника, Ереван, Армения

Целью данного исследования явилось определение методологии реформирования структуры и функционирования поликлиники и госпиталя Медуправления полиции Республики Армения на основе исследования организационных основ их деятельности.

Объектом исследования явилось изучение показателей обращаемости в поликлинику и госпитализации сотрудников полиции Республики Армения (РА). Анализ проведен за 2011-2015 гг. В ходе исследования применялись общепринятые статистические методы с определением удельного веса явления, частоты распространения (обращаемость и госпитализация) явления в соответствующей среде (полицейские РА), достоверности разницы относительных величин. Что касается поликлиники Медуправления полиции РА, установлено, что обращаемость по причине заболеваний терапевтического или хирургического профиля за годы проведенного исследования является стабильной (терапевтический профиль с достоверным подъемом в 2015 г.) или достоверно повышается (хирургические и стоматологические заболевания), а структура - стабильная, без особенностей. Относительно госпитализации установлено, что преобладают аспекты организации лечения заболеваний системы кровообращения, эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ и заболеваний органов пищеварения.

Таким образом, следует подчеркнуть, что сложившаяся система ведомственного здравоохранения полиции РА не позволяет в полной мере решать вопросы сохранения и укрепления здоровья ее сотрудников, что диктует необходимость разработки определенной программы по реорганизации медицинского обеспечения личного состава полиции РА, которая должна быть направлена, прежде всего, на совершенствование системы медицинского обеспечения.

რეზიუმე

სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის სამედიცინო მართველობის
ცალკეული სტრუქტურების ფუნქციონირების ორგანიზაციული ასპექტები

გ.აღამიანი

პოლიციის სამედიცინო სამართველო, პოლიკლინიკა, ერევანი, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის სამედიცინო სამართველოს პოლიკლინიკის და საავადმყოფოს სტრუქტურისა და ფუნქციონირების რეფორმირების მეთოდოლოგიის დადგენა მათი ორგანიზაციული საქმიანობის შესწავლის საფუძველზე.

გამოკვლევის ობიექტს წარმოადგენდა სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის მუშაკთა პოლიკლინიკაში მიმართვის და პოსპიტალიზაციის მონაცემების გაანალიზება. ანალიზი ჩატარდა 2011-2015 წწ. კვლევაში გამოყენებულია ზოგადად მიღებული სტატისტიკური მეთოდები მოვლენის ხვედრითი წონის განსაზღვრით, შესაბამის გარემოში (სომხეთის რესპუბლიკის პოლიცია) გავრცელების სიხშირის (მიმართვა და პოსპიტალიზაცია) და შეფარდებითი მაჩვენებლების სარწმუნოების დადგენა. რაც შეეხება პოლიციის სამედიცინო მართველობის პოლიკლინიკას, დადგენილია, რომ თერაპიული ან ქირურგიული პროფილების

დაავადებების გამო კვლევის წლების განმავლობაში მიმართვა სტაბილურია (თერაპიული პროფილის სარწმუნო ზრდით 2015 წ.) ან მნიშვნელოვნად გაიზარდა (ქირურგიული და სტომატოლოგიური დაავადებები), ხოლო სტრუქტურა - სტაბილურია, თავისებურებების გარეშე. პოსპიტალიზაციასთან დაკავშირებით აღმოჩნდა, რომ ჭარბობს სისხლის მიმოქცევის, ენდოკრინული და საჭმლის მომნელებელი სისტემების დაავადებების, აგრეთვე კვების და მეტაბოლური დარღვევების მკურნალობის ორგანიზაციის ასპექტები.

კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე გამოტანილია დასკვნა, რომ სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის ჯანდაცვის სისტემა სრულფასოვნად ვერ ახორციელებს მისი თანამშრომლების ჯანმრთელობის შენარჩუნებას და გაძლიერებას, რაც დღის წესრიგში აყენებს სამედიცინო დახმარების რეორგანიზაციის საკითხს სისტემის გაუმჯობესების მიზნით.

* * *