

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 2 (299) Февраль 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (299) 2020

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), 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, IV этаж, комната 408
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),

Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),

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

Vakhtang Maskhulia (Georgia), 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 Kvirkevelia,

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, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურადღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაეიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

Крылов А.Ю., Шулутко А.М., Османов Э.Г., Гогохия Т.Р. ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ СЕПТИЧЕСКИХ ФЛЕГМОН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ФЛЕБЭКТОМИЙ.....	7
Тимофеев А.А., Ушко Н.А., Беридзе Б.Р., Тимофеев А.А., Ярифа М.А. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ.....	13
Toria N., Kikodze N., Rukhadze R., Mizandari M., Chikovani T. INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE PANCREATIC CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY.....	21
Kulchenko N., Pashina N. ASSOCIATION OF LEUKOCYTE ACTIVITY AND DNA FRAGMENTATION IN MEN WITH NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA.....	26
Zasieda Yu., Solomianyi R. CHRONIC PROSTATITIS THERAPY COMBINED WITH ELECTROMYOSTIMULATION-ASPIRATION, TRANSURETHRAL ELECTROPHONOPHORESIS OF PLATELET-RICH PLASMA AND TRANSRECTAL LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND.....	29
Kikodze N., Nemsadze K., Togonidze G., Nadareishvili I. USE OF INTRAOSSEOUS ACCESS IN PEDIATRIC EMERGENCY CARE IN GEORGIA.....	33
Lombera-Mora S., López-Facundo N.A., Layton Tovar C.F., Mendieta-Zerón H. SALIVARY CORTISOL LEVELS AND RESPONSE TO THE REMISSION INDUCTION TREATMENT IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.....	39
Чолокава Н.Н., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б., Джачвадзе М.В., Хундадзе М.С. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ УЧАСТИЯ ВИТАМИНА D И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В РАЗВИТИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР).....	43
Лим Л.В., Кожанов В.В., Лим Н.А., Абдрахманова С.Т., Алдибекова Г.И. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 60 ЛЕТ ПО ДАННЫМ г. АЛМАТЫ.....	47
Савчук Т.В. СИНДРОМ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ГИПОПЛАЗИИ СЕРДЦА: МОРФОГЕНЕЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	55
Байдурин С.А., Бялова Д.Б., Бекенова Ф.К., Ткачев В.А., Ахметжанова Ш.К. ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ НАРУШЕНИЙ РИТМА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	61
Смагулова А.К., Абдрахманов А.С., Айнабекова Б.А., Бакытжанұлы А., Омралина Е.Т. ВЛИЯНИЕ АРИТМИЙ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА.....	65
Minukhina D., Zaikina T., Koteliukh M., Titova G., Zolotaikina V. IMPACT OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION ON MARKERS OF MATRIX DEGRADATION AND ENDOTHELIAL-DEPENDENT MEDIATORS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2.....	70
Кукес В.Г., Чебышев Н.В., Павлова Л.И., Беречикидзе И.А., Дегтяревская Т.Ю., Бадридинова Л.Ю. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ.....	75
Kantaria M., Buleishvili M., Kipiani Nina V., Ormotsadze G., Sanikidze T. RISK-FACTORS OF CORONARY ARTERY DISEASE (REVIEW).....	78

Muratova T., Khramtsov D., Stoyanov A., Vorokhta Yu. CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF ISCHEMIC STROKE: GLOBAL TRENDS AND REGIONAL DIFFERENCES	83
Petrova A., Kondratiuk V., Karpenko O., Ostashevskaya T., Krasiuk E. THE EFFECTIVENESS OF MELATONIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE.....	87
Zaichko K., Stanislavchuk M., Zaichko N., Khomenko V. ASSOCIATIONS BETWEEN EFFICACY OF THE THERAPY AND CIRCADIAN FLUCTUATIONS OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE WITH TOLL-LIKE RECEPTORS 2 EXPRESSION, AND NOS3 POLYMORPHISM IN FEMALES WITH RHEUMATOID ARTHRITIS	93
Tsyhanyk L., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Romaniuk O., Guta S. ANALYSIS OF THE INDEXES OF CALCIUM AND PHOSPHORUS EXCHANGE, THE MARKERS OF THEIR REGULATION AND INDEX OF THE ACTIVITY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	100
Chikadze N., Tevzadze M., Gachechiladze N., Porakishvili N. ELEVATED LEVELS OF NATURALLY OCCURRING AUTOANTIBODIES TO HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN B CORE FRAGMENT IN A FEMALE PATIENT WITH THYROID FOLLICULAR ADENOMA: CASE REPORT	106
Рынгач Н.А., Курик Е.Г., Черный Т.В., Чуйко Н.Я., Ткаченко Р.П., Баздырев В.В. ОЦЕНКА ПОТЕРЬ ИЗ-ЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ	110
Wollina U., Abdel-Naser Badawy M. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANNULAR SKIN LESIONS – A CLINICAL REVIEW	115
Яремчук О.З., Посохова Е.А., Лихацкий П.Г., Летняк Н.Я., Кулицкая М.И., Кузьмак И.П., Лисничук Н.Е., Делибашвили Д.Г. ПРОДУКЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И РАЗВИТИЕ АПОПТОЗА В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ	120
Блышак Н.Б., Небесная З.М., Борыс Р.Я., Кырык Х.А., Джалилова Е.А. МИКРО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ПОДЧЕЛЮСТНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫСЫ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ТЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2.....	125
Дубинин С.И., Зайцев А.В., Ваценко А.В., Улановская-Цыба Н.А., Передерий Н.А., Бойченко О.Н. МЕЖМИКРОБНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРАЛЬНОГО БИОТОПА	131
Ebralidze L., Tsertsvadze A., Sanaia E., Berashvili D., Bakuridze A. FORMULATION OF BIODEGRADABLE POLYMERIC NANOPARTICLES CONTAINING CYTOTOXIC SUBSTANCE OF PLANT ORIGIN.....	137
Ghirdaladze D., Vatsadze T., Kirtava T. DETERMINING THE RISK OF THROMBOSIS AMONG THE PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA	143
Muzashvili T., Tutisani A., Chabradze G., Beridze N., Museridze N. THE STUDY OF THE EXPRESSION OF CDH1, KI67, P53 AND HER2 IN DIFFUSE GASTRIC CARCINOMA	147
Бекбергенова Ж.Б., Дербисалина Г.А., Умбетжанова А.Т., Койков В.В. КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА СЕСТРИНСКОЙ СЛУЖБЫ.....	151
Senyuta I., Orlyuk O., Buletsa S., Ivanchulynets D. FORENSIC MEDICAL AND FORENSIC PSYCHIATRIC EXAMINATION: SOME ISSUES OF LEGAL REGULATION.....	158

НАУКА

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ СЕПТИЧЕСКИХ ФЛЕГМОН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ФЛЕБЭКТОМИЙ

Крылов А.Ю., Шулушко А.М., Османов Э.Г., Гогохия Т.Р.

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
кафедра факультетской хирургии №2 Москва, Россия

Несмотря на появление современных малоинвазивных технологий при хирургическом лечении варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК), до настоящего времени основным методом ее лечения остается комбинированная флебэктомия (КФ). По данным ежегодных отчетов о состоянии сосудистой хирургии в России под руководством академика А.В. Покровского, более 60% всех операций при лечении ВБНК в нашей стране составляет КФ [1-3]. В этих отчетах не учитывались данные о хирургической активности многочисленных частных клиник и медицинских центров, однако на существующее соотношение они не повлияют. Хорошие клинические результаты применения малоинвазивных хирургических методик способствуют постепенному уменьшению числа травматичных процедур, однако их доля достаточно велика [4-7]. Осложнения после традиционных операций при лечении ВБНК в последние годы встречаются не часто. Однако, пренебрежение рядом специалистов (нередко даже сосудистыми хирургами) основными постулатами техники выполнения КФ, особенно снижение контроля за качеством интраоперационного гемостаза приводят к серьезным осложнениям (обширным нагноительным процессам), которые представляют реальную угрозу для жизни пациента [8-13]. Лечение подобных осложнений является трудоемким и материально затратным мероприятием, при котором эстетические вопросы отходят на второй план.

Цель исследования – определить причины развития и разработать методы лечения и профилактики септических флегмон нижних конечностей после комбинированных флебэктомий.

Материал и методы. В отделении гнойной хирургии Университетской клинической больницы №4 Сеченовского Университета за период с 2012 по 2019 гг. пролечили 6 больных с тяжелыми гнойно-воспалительными осложнениями (септическими флегмонами) нижних конечностей после комбинированных флебэктомий. Среди пациентов было 4 женщины и 2 мужчин. Возраст больных составил от 21 до 69 лет (средний возраст 46 лет). Подавляющее число больных были трудоспособного возраста. Больные оперированы в плановом порядке по поводу неосложненной варикозной болезни нижних конечностей в различных лечебных учреждениях (4 больных оперированы в частных клиниках и 2 - в государственных стационарах г. Москвы). Все больные на момент первичного хирургического вмешательства соответствовали стадии С2 и С2,3 хронических заболеваний вен по международной классификации CEAP. Судя по изученным медицинским документам, им была выполнена комбинированная флебэктомия, включающая кроссэктомию, короткий или длинный стриппинг ствола большой подкожной вены (БПВ), устранение варикозного синдрома и ликвидацию несостоятельных перфорантных вен на голени.

На момент поступления в нашу клинику давность развития хирургической инфекции мягких тканей (ХИМТ) у больных составляла в среднем 6,6 суток (от 5 до 8 дней) с момента первичной операции. Все больные были госпитализированы по экстренным показаниям в отделение реанимации, у всех при поступлении имелись признаки выраженной системной воспалительной реакции ($SIRS_3$ и $SIRS_4$), сепсис. Об этом свидетельствовали фебрильная температура, болевые ощущения в оперированной конечности, признаки интоксикации, высокий лейкоцитоз и тахикардия. В 2 случаях констатировали наличие подкожной флегмоны со скоплением гнойного экссудата в послеоперационных ранах, в 4 случаях причиной развития септической флегмоны являлась нагноившаяся гематома с расположением жидкого гноя в фасциальном канале БПВ. Обширное гнойное поражение покровных тканей не превышало уровня II по классификации D.Ahrenholz (1991), а площадь очага варьировала от 250 до 550 см².

На фоне проведения интенсивной дезинтоксикационной терапии все пациенты прооперированы по экстренным показаниям. Под наркозом им произвели вскрытие подкожных флегмон нижних конечностей при помощи широких лампасных разрезов, эвакуировали гнойное содержимое в основном из послеоперационного канала (канала после экстракции ствола БПВ), выполнили санацию ран. Основой тактики лечения считали неотложную хирургическую обработку очагов ХИМТ из нескольких доступов, по показаниям выполняли повторные этапные некрэктомии.

В программу комплексного лечения больных включали локальное применение протеолитических ферментов, раневых сорбентов и гидрогелевых раневых покрытий, мазей на полиэтиленоксидной основе, а также обработку ран воздушно-плазменным потоком (ВПП) в режимах диссекции и NO-терапии. Обработка послеоперационных ран ВПП существенно ускоряла процессы очищения и регенерации тканей раневой зоны. Инфузионную дезинтоксикационную терапию назначали согласно современным клиническим рекомендациям в полном объеме с обязательным назначением противовоспалительных, антибактериальных, а также симптоматических средств.

Все больные по тяжести состояния нуждались в нахождении в реанимационном отделении и были объектом пристального внимания и ухода со стороны медицинского персонала. Длительность пребывания в реанимационном отделении больных, в среднем, составила $3,6 \pm 1,4$ суток.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенного лечения разделили на ближайшие и отдаленные. Благодаря своевременно начатому интенсивному комплексному лечению, включающему как хирургическое, так и противовоспалительное лечение, во всех случаях удалось избежать летальных исходов. У всех больных своевременно локали-

зовали гнойно-воспалительный процесс, добились быстрого (примерно к 4-6 суткам) очищения ран с последующей грануляцией и эпителизацией, ликвидировали системный воспалительный синдром. После очищения края гранулирующих ран на нижних конечностях сводили адгезивным медицинским пластырем, а если позволяла ситуация, то накладывали ранние вторичные швы.

После стабилизации общего состояния для дальнейшего лечения больных переводили в хирургическое отделение. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $26,2 \pm 2,4$ дней. Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание у хирурга.

Наиболее тяжело инфекционный процесс мягких тканей нижней конечности протекал у молодой пациентки 21 года.

Клинический пример: Пациентка С., в возрасте 21 года, экстренно доставлена в клинику бригадой скорой помощи на 5-е сутки после амбулаторной флебэктомии, выполненной в одном из коммерческих медицинских центров г. Москвы по поводу варикозного расширения поверхностных вен правой нижней конечности. При поступлении: состояние крайне тяжелое, беспокоили интенсивные распирающие боли в области правого бедра и голени, где определялась гиперемия кожи и припухлость. Имелись признаки выраженной системной воспалительной реакции (SIRS₄: температура $39,1^{\circ}\text{C}$, ЧСС $>96/\text{мин}$, ЧДД - 23/мин, в общем анализе крови гиперлейкоцитоз - $40,4 \cdot 10^9/\text{л}$ (!), удельный вес палочкоядерных лейкоцитов - 29%). Состояние по шкале SOFA оценено в 3 балла. Диагноз: «Обширная флегмона правой нижней конечности, сепсис». Пациентка была оперирована спустя 3 часа с момента госпитализации. Интраоперационно: протяженный некроз подкожной жировой клетчатки (550 см^2) и вторичные некробиотические изменения собственной фасции правого бедра и голени (рис. 1).



Рис. 1. Обширное гнойно-некротическое поражение мягких тканей правой нижней конечности - выполнена традиционная некрэктомия

У пациентки выявлено гнойно-некротическое поражение покровных тканей II уровня согласно классификации D. Ahrenholz (1991). Эвакуировано до 600,0 мл густого сливкообразного гноя без запаха. Микрофлора на обоих сегментах пораженной конечности представлена двухкомпонентной ассоциацией *S.aureus* и *E.coli*.

На следующие сутки при осмотре раневая поверхность была покрыта коагуляционной пленкой светло-коричневого цвета, края раны умеренно отечны и гиперемированы, про-

ведены этапные комбинированные некрэктомии. Состояние пациентки за это время существенно улучшилось – значительно уменьшились боли, температура тела снизилась до $37,4^{\circ}\text{C}$, уровень лейкоцитов в крови - до $16,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Общее лечение: антибиотикотерапия (цефалоспорины III поколения, карбопенемы, метронидазол), УФО-крови, дезинтоксикационная терапия, средства улучшающие микроциркуляцию, витаминотерапия, симптоматическое лечение.

После первого вмешательства сразу начат курс плазмодинамической санации (NO-терапия). Полное очищение обеих ран к 6-7 суткам, 100% гранулирование раневых поверхностей констатировано к 13 суткам (рис. 2); выраженная мультифокальная эпителизация на 8-9 сутки.

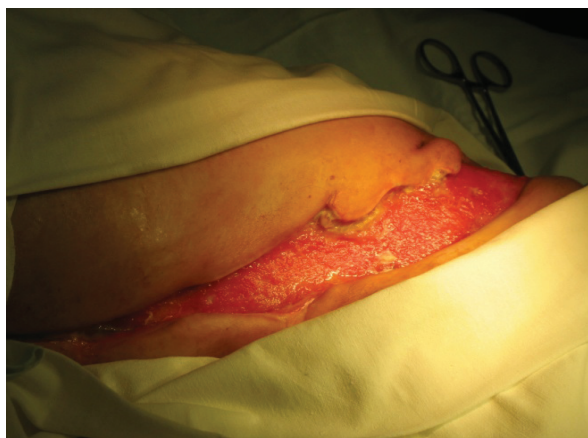


Рис. 2. Обработка обширной постнекрэктомической раны бедра плазменным потоком в режиме NO-терапии (а), 100% гранулирование раны к 13 суткам (б)

Постнекрэктомическая рана на голени зажила самостоятельно после сближения краев дефекта с помощью полосок адгезивного медицинского лейкопластыря (рис. 3а), на 12 сутки наложены вторичные швы на постнекрэктомическую рану бедра.

Пациентка выписана на 27 сутки в удовлетворительном состоянии. При контрольном осмотре спустя 12 месяцев результаты лечения признаны удовлетворительными (рис. 3б).

Остальные клинические наблюдения имели схожую клиническую картину и анамнез.

Отдаленные результаты лечения контролировали спустя 6, 12 и 18 месяцев. При этом оценивали общее состояние больных, выраженность симптомов хронической венозной недостаточности и эстетический результат лечения, степень



Рис. 3. Состояние нижней конечности пациентки: а) перед выпиской из стационара; б) спустя 12 месяцев

болевых ощущений в оперированной конечности оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Небольшое количество пролеченных больных способствовало проведению адекватного контроля за каждым из больных в отдаленном периоде. Субъективно спустя 6 месяцев после лечения свое состояние как удовлетворительное оценивали 4 пациента, а 2 больных – как относительно удовлетворительное. И только к концу первого года все больные отмечали свое состояние как удовлетворительное. Все пациенты вернулись к своей обычной жизни. Спустя 6 месяцев от начала лечения потери или ограничения трудоспособности, тем или иным образом связанные с проведенным лечением, не выявлены ни у одного больного. Выраженность болевых ощущений в оперированной конечности была различной и имела тенденцию к уменьшению по мере возрастания сроков от момента операции. Спустя 6 месяцев средний субъективный уровень боли в оперированной конечности, согласно шкале ВАШ, был на уровне 7,8, спустя 12 месяцев – 6,3, спустя 18 месяцев – 4,8.

У всех больных инфильтрат в области гнойных послеоперационных ран с явлениями хронического воспаления постепенно замещался фиброзной тканью и, соответственно, сохранялся в течение многих месяцев, в среднем, до 12 месяцев, что не могло не сказаться на качестве жизни больных. Первые 6 месяцев после лечения ввиду наличия больших

рубцов на нижней конечности качество жизни как неудовлетворительное расценили 2 больных, как относительно удовлетворительное и как удовлетворительное – по 2 пациента. По мере увеличения сроков от проведенного лечения флегмоны конечности отмечалась тенденция повышения качества жизни у всех больных. Спустя 18 месяцев только у 2 больных качество жизни расценивали как относительно удовлетворительное, остальные приближались к оценке удовлетворительно.

Симптомы хронической венозной недостаточности в отдаленном периоде не коррелировали с тяжестью и объемом проведенного лечения. 4 больных спустя 6 месяцев и далее отмечали умеренно выраженные дискомфорт и пастозность в области стоп и голеней, которые существенно уменьшались на фоне назначения компрессионного трикотажа и курсового приема флеботоников. Возможная причина - стойкое нарушение локального лимфооттока в конечности. У 2 больных симптомы хронической венозной недостаточности были незначительными и практически исчезли к концу первого года после лечения на фоне комплексного консервативного лечения. Динамика основных показателей, определяющих состояние больных на фоне проводимого лечения, представлена в таблице 1.

Конечный косметический результат, особенно спустя 6 месяцев после операции, у всех был удручающим и рас-

Таблица. Динамика основных показателей у больных в отдаленном периоде (n=6)

Общий результат	Общее состояние	Ограничение трудоспособности	Качество жизни	Симптомы ХВН	ВАШ	Косметический эффект
Через 6 месяцев						
неудовлетворительный	нет	нет	2	нет	7,8	6
относительно удовлетворительный	2	нет	2	4		нет
удовлетворительный	4	нет	2	2		нет
Через 12 месяцев						
неудовлетворительный	нет-	нет	нет	нет	6,3	2
относительно удовлетворительный	нет	нет	3	2		3
удовлетворительный	6	нет	3	4		1
Через 18 месяцев						
неудовлетворительный	нет	нет	нет	нет	4,8	нет
относительно удовлетворительный	нет	нет	2	2		3
удовлетворительный	6	нет	4	4		3

ценен нами как неудовлетворительный, что потребовало 2 больным в дальнейшем проведение эстетической хирургической коррекции. Большие гиперпигментированные рубцы с участками небольших втяжений кожи не добавляли эстетики оперированной конечности. Однако у большинства больных со временем отмечалась положительная тенденция. Спустя 12 месяцев у всех больных в разной степени исчез инфильтрат, частично уменьшились размеры рубцов, они стали более четкими, что позволило расценивать данную ситуацию как положительную эстетическую тенденцию. Неудовлетворительный эстетический результат констатировали у 2 больных, у остальных – относительно удовлетворительный и удовлетворительный. В последующем рубцы становились бледными и незаметными на фоне неизменной кожи конечности. Спустя 18 месяцев после лечения неудовлетворительные косметические погрешности исчезли, в 3 случаях отмечались относительно удовлетворительные и в 3 – удовлетворительные результаты.

Травматизация окружающих тканей при выполнении КФ является ее неизбежной составляющей. Желание обеспечить максимальную радикальность лечения приводит к расширению объема операции находясь в четкой зависимости от патогенетических особенностей заболевания каждого конкретного пациента. Именно хирургические манипуляции в подкожной клетчатке нижних конечностей и приводят к развитию различных по объему гематом, повреждению лимфатических сосудов и нервов.

Стремление повысить косметический эффект КФ провоцирует хирургов выполнять ее из маленьких разрезов. При недостаточном опыте специалиста это может приводить к различным по тяжести последствиям. В лучшем случае не будет выполнен один из этапов операции или в последствии произойдет плохое заживление послеоперационных ран, а в худшем – за счет отрыва крупного подкожного венозного притока или перфоранта можно спровоцировать незамеченное интраоперационное кровотечение, приводящее в дальнейшем к развитию подкожных гематом и обширных кровоизлияний. Пренебрежение интраоперационным гемостазом является основной причиной последующего развития гнойных процессов в конечности.

По данным ряда авторов [8-10], именно на долю подкожных гематом, как наиболее вероятных источников обширного нагноительного процесса, приходится до 10% всех послеоперационных осложнений КФ. Повреждение медиального лимфатического коллектора при экстракции ствола БПВ и ее притоков, в 6-7% случаев может вызывать лимфорею, отеки, воспалительные инфильтраты, рожистое воспаление конечности [14,15]. По данным Н.А. Сергеева с соавт. [15], в раннем послеоперационном периоде в 16,3% случаев отмечались инфекционные раневые осложнения после флебэктомии.

Использование грубых металлических инструментов и зондов при тракции ствола БПВ во время выполнения операции способствует скоплению в канале - на месте удаленной подкожной вены, крови и лимфы, которые при определенных условиях становятся идеальной средой для развития раневой инфекции и септических осложнений.

А. Ouazzani et al. [16] приводят два случая тяжелой некротизирующей инфекции у мужчин 42 и 60 лет после КФ. Примечательно, что в обоих случаях проводилась периперационная антибиотикотерапия. У второго пациента течение ХИМТ на фоне сахарного диабета осложнилось

септическим шоком и массивными некрозами мягких тканей бедра, что вызвало необходимость выполнения высокой надмышечковой ампутации бедра. J. Olivencia [13] описывает несколько клинических наблюдений протяженных кожных некрозов, вероятно, некротизирующей инфекции из более чем 1000 КФЭ, выполненных в амбулаторных условиях.

В последнее время флебэктомия стала операцией для начинающих. Как правило, ее доверяют выполнять молодым хирургам, только начинающим свой профессиональный путь, считая ее не очень сложной. А некоторые сосудистые хирурги, оперирующие на аорте и крупных артериях, вообще относятся к венам нижних конечностей очень снисходительно. Такое отношение к данному заболеванию порой и приводит к катастрофическим последствиям для пациента. Анализ пролеченных больных с обширными флегмонами конечностей после КФ показывает недостаточное внимание врачей к качеству интраоперационного гемостаза и неадекватное послеоперационное наблюдение за больными. Осмотр и перевязки больного в раннем послеоперационном периоде, при необходимости выполнение УЗ-исследования, по всей вероятности, предотвратили бы столь тяжелые осложнения.

Собственный многолетний опыт ведения операций на венах нижних конечностей позволяет заключить, что КФ – специализированная сосудистая операция, требующая от хирурга высокой квалификации, знаний вариантов венозной анатомии и владения хирургической сосудистой техникой. В ходе операции необходимо учитывать выявленные при УЗ-исследовании особенности венозной системы пациента. Высокие результаты хирургического лечения больных ВБНК зависят от качества предоперационной диагностики и выбора индивидуального объема хирургического лечения для каждого пациента. При соблюдении необходимых требований к выполнению хирургического этапа лечения малотравматичность по отношению к окружающим вену тканям, тщательный послеоперационный гемостаз позволят исключить гнойные, иногда септические, послеоперационные осложнения.

Современные тенденции в флебологии стратегически меняют подходы к хирургическому лечению больных варикозной болезнью нижних конечностей. На смену агрессивным хирургическим вмешательствам приходят малоинвазивные альтернативные методики (РЧА, ЭВЛО). Однако, учитывая масштабы России, качество медицинского обеспечения регионов и различное материальное благополучие населения, следует учитывать, что комбинированная флебэктомия еще долго останется методом выбора при лечении варикозной болезни нижних конечностей. А при возникновении гнойных осложнений только своевременная госпитализация, комплексная интенсивная терапия с адекватной хирургической обработкой гнойных очагов и дополнительным использованием физико-химических технологий позволяют улучшить результаты лечения больных. Широкое применение различных вариантов лазерной и радиочастотной внутрисосудистой абляции в сочетании со склеротерапией и минифлебэктомией позволяют минимизировать вероятность развития тяжелых раневых осложнений в будущем.

Выводы. 1. Повышение качества выполнения комбинированных флебэктомий, тщательный контроль за интраоперационным гемостазом и профессиональное послеоперацион-

ное ведение больных позволят исключить развитие редких, однако весьма тяжелых послеоперационных септических осложнений.

2. Комплексная дезинтоксикационная терапия с применением различных видов хирургической энергии (НО-терапия, плазменные потоки) и активная хирургическая тактика способствуют быстрому достижению положительных результатов лечения.

3. Широкое внедрение в флебологическую практику малоинвазивных эндоваскулярных технологий при хирургическом лечении больных варикозной болезнью позволит минимизировать количество послеоперационных гнойных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. *Ангиология сосудистая хирургия, Приложение*, том 25, №2, 2019, 49 стр.
2. Покровский А.В., Ивандаев А.С. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2017 году. *Ангиология сосудистая хирургия, Приложение*, том 24, №3, 2018, 67 стр.
3. Покровский А.В., Ивандаев А.С. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2016 году. *Отчет Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов 2016*; 77.
4. Куликова А.Н., Гафурова Д.Р. Эволюция хирургических и эндоваскулярных методов коррекции стволового венозного рефлюкса у больных варикозной болезнью нижних конечностей // *Клиническая медицина*. – 2013. – №7. – с. 13-18.
5. Беленцов С.М. Миниинвазивная хирургия варикозной болезни нижних конечностей (литературный обзор) // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2009. – том 15. – №1. – с. 85-90.
6. Kabnick L., Ombrellino M. // *Ambulatory phlebectomy // SeminInterventRadiol*. – 2005. – Sep. -№22(3): 218-24. doi: 10.1055/s-2005-921955.
7. Siribumrungwong B., Srikuea K., Orrapin S., Benyakorn T., Rerkasem K., Thakkinstian A. Endovenous ablation and surgery in great saphenous vein reflux: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials protocol // *BMJ Open*. – 2019. – Jan 30. – №9(1): e024813. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024813.
8. Christenson J., Gueddi S., Gemayel G., Bounameaux H. Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up // *J Vasc Surg*. – 2010. – Nov. – №52 (5): 1234-41. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.104.
9. Сушков С.А. Осложнения при оперативном лечении варикозной болезни нижних конечностей // *Новости хирургии (респ. Беларусь)*. – 2008. – том 16. – №1. – с.140-151
10. Шевченко Ю. Л. Ошибки, опасности и осложнения в хирургии вен: Рук. для врачей // «Практическая медицина». – СПб. -1999. – 308с.
11. Hubmer M., Koch H., Haas F., Horn M., Sankin O., Scharnagl E. Necrotizing fasciitis after ambulatory phlebectomy performed with use of tumescent anesthesia // *J Vasc Surg*. – 2004. – Jan. 39 (1): 263-5. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.07.014
12. Kiiski J., Kääriäinen M., Kuokkanen H. Life-threatening infection after varicose vein surgery // *Duodecim*. – 2012. – №128 (2): 159-63.
13. Olivencia J.A. Complications of ambulatory phlebectomy. Review of 1000 consecutive cases // *Dermatol. Surg*. – 1997. – Jan. – 23 (1): 51-4.
14. Pittaluga P., Chastanet S. Lymphatic complications after varicose veins surgery: risk factors and how to avoid them // *Phlebology*. – 2012. – Mar. – №27. – Suppl. 1: 139-42. doi: 10.1258/phleb.2012.012S12.
15. Сергеева Н.А., Фомина Е.Д. Результаты хирургического лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Тверской медицинский журнал*. 2014; 4:12-23.
16. Ouazzani A., Bataille D., Raynal P., Vandueren E., Dubois E., Verhelst G. Necrotizing fasciitis of the lower limb after venous surgery: cases studies and a review of the literature // *Acta Chir Belg*. – 2011. – Mar. Apr. – 111(2): 103-6.

SUMMARY

EXPERIENCE OF TREATMENT OF THE SEPTIC PHLEGMONS OF THE LOWER LIMBS AFTER THE COMBINED PHEBECTOMY

Krylov A., Shulutko A., Osmanov E., Gogokhia T.

First Moscow State Medical University. I.M. Sechenov (Sechenov's University), Department of Faculty Surgery No. 2, Russia

The aim of the study - to identify the causes and develop methods of treatment and prevention of septic phlegmons of the lower extremities after combined phlebectomy.

The article presents the experience of treating 6 patients between the ages of 21 and 69 years with severe pyo-inflammatory complications (septic phlegmons) of the lower extremities after combined phlebectomy between 2012 and 2019. All patients had signs of a expressed systemic inflammatory response (SIRS3 and SIRS4) when they received admission. Against the background of intensive detoxification therapy in intensive care department, all patients were operated on emergency indications. Under anesthesia, they were performed an opening the subcutaneous phlegmons of the lower extremities using wide stripes incisions. Comprehensive therapy included the prescribing of antibiotics, anti-inflammatory drugs, stage necrectomy, the treatment of purulent wounds with various variants of surgical energy (plasma flows and NO-therapy) in various modes.

The results of the treatment were estimated in the near and distant periods. Timely diagnosis, surgical treatment with the opening of purulent cavities with a wide excision of necrotized subcutaneous fat and fascia, as well as the subsequent plasmadynamic stage wound purification in therapeutic mode allowed in all cases to stop systemic inflammatory syndrome, to achieve rapid cleansing and healing of wounds. All patients were discharged for outpatient treatment. There were no fatalities. The long-term results of treatment were found to be satisfactory, and no patients were found to be disabled.

The careful compliance to the main stages of the combined phlebectomy, especially the quality control of postoperative hemostasis, can minimize the development of septic complications. The comprehensive treatment with active surgical tactics and the use of air-plasma technologies allow to achieve a rapid cleansing of wounds and a speedy recovery of patients.

Keywords: phlebectomy, varicose veins, purulent complications, extensive phlegmon, lower limbs, sepsis.

РЕЗЮМЕ

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ СЕПТИЧЕСКИХ ФЛЕГМОН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ФЛЕБЭКТОМИЙ

**Крылов А.Ю., Шулутко А.М.,
Османов Э.Г., Гогохия Т.Р.**

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра факультетской хирургии №2 Москва, Россия

Цель исследования – определить причины и разработать методы лечения и профилактики септических флегмон нижних конечностей после комбинированных флебэктомий.

В статье представлен опыт лечения 6 больных в возрасте от 21 до 69 лет с тяжелыми гнойно-воспалительными осложнениями (септические флегмоны) нижних конечностей после комбинированных флебэктомий за период с 2012 по 2019 гг. У всех больных при поступлении имелись признаки выраженной системной воспалительной реакции (SIRS₃ и SIRS₄). На фоне проведения интенсивной дезинтоксикационной терапии в условиях реанимации все пациенты оперированы по экстренным показаниям. Под наркозом им произвели вскрытие подкожных флегмон нижних конечностей при помощи широких лампасных разрезов. Комплексная терапия включала назначение антибиотиков, противовоспалительных препаратов, этапные некрэктомии, обработку гнойных ран различными вариантами хирургической энергии (плазменные потоки и NO-терапия) в различных режимах.

Результаты лечения оценены в ближайшем и отдаленном периодах. Своевременная диагностика, хирургическое лечение с вскрытием гнойных полостей с широким иссечением некротизированной подкожной клетчатки и фасции, а также последующая плазмодинамическая этапная санация ран в терапевтическом режиме позволили во всех случаях купировать системный воспалительный синдром, добиться быстрого очищения и заживления ран. Все больные выписаны на амбулаторное долечивание. Летальных исходов и снижения трудоспособности не отмечено. Отдаленные результаты лечения признаны удовлетворительными.

Тщательное соблюдение выполнения основных этапов комбинированной флебэктомии, особенно контроль за качеством послеоперационного гемостаза, позволяют минимизировать развитие гнойных осложнений. Комплексное лечение с активной хирургической тактикой и применением воздушно-плазменных технологий позволяют добиться быстрого очищения ран и выздоровления больных.

რეზიუმე

ქვედა კიდურების სექტიკური ფლეგმონების მკურნალობის გამოცდილება კომბინირებული ფლეგექტომიის შემდეგ

ა.კრილოვი, ა.შულუტკო, ე.ოსმანოვი, ტ.გოგოხია

ი.სეჩინოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის (სეჩინოვის სახელმწიფო უნივერსიტეტი), ქირურგიის კათედრა №2, რუსეთი

კვლევის მიზანი - ქვედა კიდურების სექტიკური ფლეგმონების მიზეზების დადგენა და მკურნალობის მეთოდების შემუშავება, კომბინირებული ფლეგექტომიების შემდეგ.

სტატიაში წარმოდგენილია 21-დან 69 წლამდე ასაკის 6 პაციენტის მკურნალობა ქვედა კიდურების მწვავე ჩირქოვან-ანთებითი გართულებებით (სექტიკური ფლეგმონები) კომბინირებული ფლეგექტომიის შემდეგ 2012-დან 2019 წლამდე პერიოდში. ყველა პაციენტს შემოყვანისას აღენიშნებოდა გამოხატული სისტემური ანთებითი რეაქციის ნიშნები (SIRS₃ და SIRS₄). ჩატარებული ინტენსიური დეზინტოქსიკაციის თერაპიის ფონზე, რეანიმაციის პირობებში ექსცივე პაციენტს ჩატარდა ოპერაცია გადაუდებელი ჩვენებების შესაბამისად. ანესთეზიის ქვეშ ჩატარდა ქვედა კიდურების კანქვეშა ფლეგმონების გაკვეთა ფართო ლამპასური განაკვეთების საშუალებით. კომპლექსური თერაპია მოიცავდა ანტიბიოტიკების, ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების დანიშნვას, ეტაპობრივ ნეკრექტომიას, ჩირქოვანი ჭრილობების დამუშავებას ქირურგიული ენერჯის სხვადასხვა ვარიანტებით (პლაზმური ნაკადები და NO-თერაპია) სხვადასხვა რეჟიმში. მკურნალობის შედეგები შეფასდა უახლოეს და შორეულ პერიოდებში. დროული დიაგნოზი, ქირურგიული მკურნალობა ჩირქოვანი ღრუს გახსნით, ნეკროზული კანქვეშა უჯრედის და ფასციის ფართო გაკვეთით, აგრეთვე თერაპიული რეჟიმში ჭრილობის შემდგომი პლაზმოდინამიური ეტაპობრივი სანაციის საშუალებით შესაძლებელი გახდა სისტემური ანთებითი სინდრომის შეჩერება ყველა შემთხვევაში, ჭრილობების გაწმენდა და სწრაფი შეხორცება. ყველა პაციენტი გაწერილ იქნა ამბულატორიული მკურნალობის ჩასატარებლად. ლეტალური შედეგი არ აღინიშნა. მკურნალობის შორეული შედეგები აღიარებულია როგორც დამაკმაყოფილებელი. არცერთ პაციენტს არ აღენიშნა შრომისუნარიანობის დაქვეითება. კომბინირებული ფლეგექტომიის ძირითადი ეტაპების საგულდაგულო შესრულებას და განსაკუთრებით ოპერაციის შემდგომი პემოსტაზის ხარისხის კონტროლს შეუძლია მინიმუმამდე დაიყვანოს ჩირქოვანი გართულებების განვითარება. აქტიური ქირურგიული ტაქტიკით კომპლექსური მკურნალობა და ჰაეროვან-პლაზმური ტექნოლოგიების გამოყენება უზრუნველყოფს ჭრილობების სწრაფად გაწმენდის და პაციენტების სწრაფ განკურნებას.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ

¹Тимофеев А.А., ¹Ушко Н.А., ²Беридзе Б.Р., ¹Тимофеев А.А., ²Ярифа М.А.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МОЗ Украины, Киев;

²ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина

В последние годы число больных с доброкачественными новообразованиями больших слюнных желез значительно увеличилось. Одним из наиболее часто встречаемых новообразований околоушной слюнной железы является плеоморфная аденома [1-4]. Сходство в клинической картине плеоморфных и мономорфных аденом больших слюнных желез вызывает большое число диагностических ошибок. При проведении дифференциальной диагностики число диагностических ошибок колеблется в пределах от 7 до 46% [1-4].

Значимую роль в современной диагностике опухолей челюстно-лицевой области играет компьютерная и магнитно-резонансная томография, однако все ещё недостаточное внимание уделяется диагностической ценности ультразвукового метода обследования околоушной слюнной железы при опухолях и опухолеподобных образованиях.

Целью исследования является уточнить диагностическую ценность ультразвукового метода обследования в диагностике опухолей околоушной железы.

Материал и методы. Проведено клиническое обследование 389 больных с доброкачественными опухолями и опухолеподобными образованиями околоушных желез. Всем госпитализированным больным с доброкачественными опухолями околоушной слюнной железы проводили общеклиническое обследование, включающее: осмотр, анамнез, рентгенографию, сиалографию, томосиалографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, лабораторные исследования. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате HD11XE фирмы Philips (США). Специальной подготовки для пациента не требовалось. Обследование выполнялось в положении лежа на спине с головой, повернутой несколько в сторону, противоположную исследуемой, в состоянии максимально возможного смыкания зубов. В процессе исследования выполнялось максимальное количество срезов в трех основных позициях датчика с целью определения более информативных картин всех визуализируемых структур. Окончательный диагноз устанавливался после проведения оперативного вмешательства и патоморфологического исследования новообразования.

Результаты и обсуждение. Процент врачебных диагностических ошибок в условиях поликлиник был весьма высоким и составил около 80%. Установлено, что сроки обращения больных для проведения специализированно-

го лечения были различными. Больные с опухолями околоушной железы обращались для стационарного лечения в челюстно-лицевое отделение с запозданием - спустя 1 год после первичного обнаружения опухоли.

Размеры новообразований околоушных желез были различными – от малозаметных опухолей до их значительных размеров (рис. 1).

Следует обратить внимание на большое сходство в клинической симптоматике изучаемых опухолей между собой. Для изучения достоверности частоты встречаемости определенной клинической симптоматики (общие и местные жалобы, клинические симптомы, результаты визуального осмотра) в обследуемых группах наблюдения применялся математический метод. Выявлено, что местная клиническая симптоматика, которая обычно используется при описании клинических признаков опухолей, одинаково часто встречалась у больных с разными формами аденом околоушных желез. Из всех изученных клинических симптомов только два признака (симптома) можно использовать для дифференциальной диагностики между плеоморфными и мономорфными аденомами: “периодическое увеличение и уменьшение в размерах опухоли по мере её роста” и “мультицентрический рост опухоли”. Наличие первого симптома можно объяснить тем, что в структуре плеоморфных аденом и злокачественных опухолей околоушных желез достаточно часто (по нашим данным, примерно в 70% случаев) встречаются полости, заполненные жидким содержимым. При изменении количества жидкого содержимого в полостях большой отмечает увеличение или уменьшение опухолевого образования. Следует отметить, что даже эти два указанных симптома нельзя использовать для достоверной дифференциальной диагностики плеоморфных и мономорфных аденом околоушных желёз.

Для дифференциальной диагностики опухолей околоушных желёз с другими заболеваниями (ложный паротит Герценберга, лимфогенный паротит, сиалоз, доброкачественное лимфоэпителиальное поражение, киста, парасиалома, сиалодохит, синдром Шегрена) нами ранее нередко использовался сиалографический метод обследования этих желез с применением водорастворимых рентгеноконтрастных веществ. Кроме обычных (общепринятых) сиалограмм в клинике челюстно-лицевой хирургии применялся ортопантомосиа-



а



б

Рис. 1. Внешний вид больных с опухолями (указаны стрелками) разных размеров, локализовавшихся в околоушной железе (а, б)

логографический метод обследования с привлечением двух-сторонней сиалографии (рис. 2).

Несмотря на наличие характерных для каждого заболевания сиалографических признаков, имеется много сходств в сиалографической картине как опухолей, так и неопухолевых заболеваний (рис. 3).

Согласно полученным в результате исследования данным,

диагностическая ценность сиалограмм и ортопантомосиалограмм в дифференциальной диагностике опухолей и опухолеподобных образований околоушных желез не превышает 74%.

Отрицательной стороной в использовании сиалографического метода обследования для дифференциальной диагностики опухолей околоушных желез является невозможность определить наличие в структуре опухолей полостей



Рис. 2. Ортопантомосиалограмма здорового человека (норма)

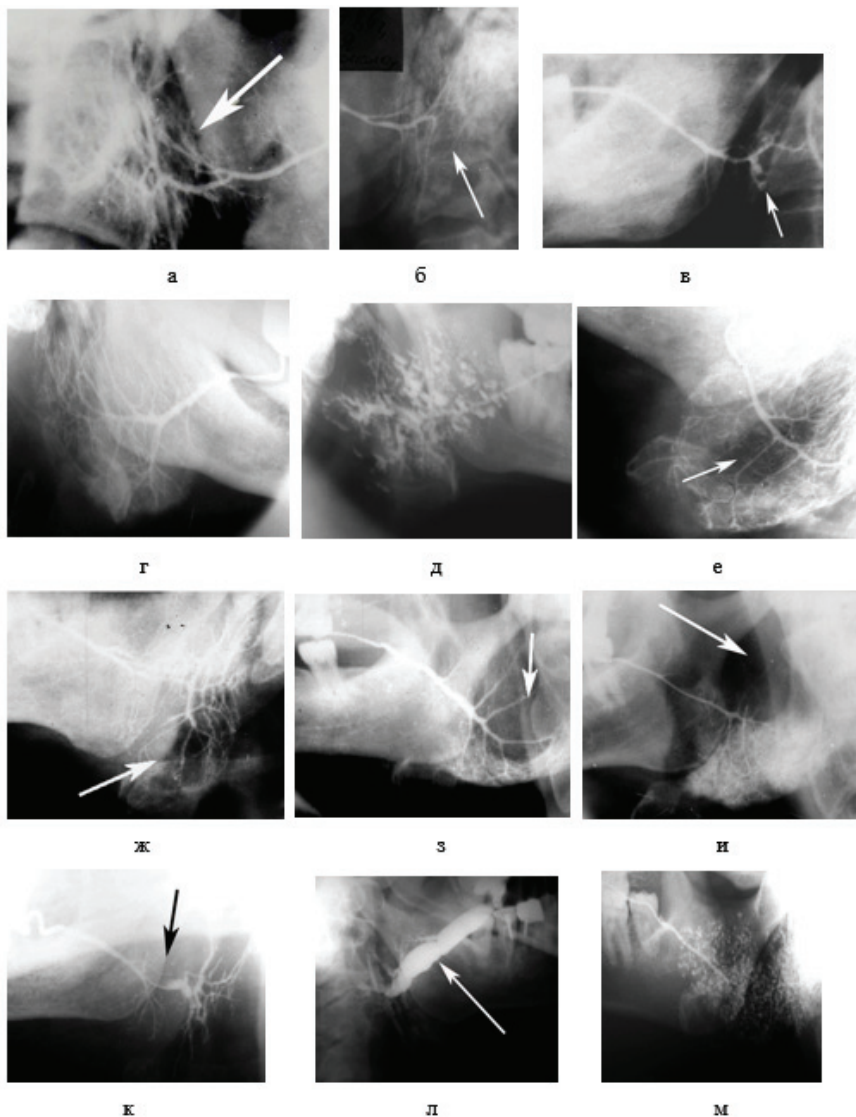


Рис. 3. Сиалограммы околоушных желез больных ложным паротитом Герценберга (а, б), лимфогенным паротитом (в), сиалозом (г), доброкачественным лимфоэпителиальным поражением (д), кистой (е), опухолями (ж, з), парасиаломой (и), калькулезным паротитом (к) (стрелкой указано место расположения слюнного камня), сиалодохитом (л), синдромом Шегрена (м)

или других структурных изменений (мультицентрический рост опухоли, наличие или отсутствие капсулы), а также выявить расположение опухоли или другой патологический процесс над лицевым нервом или под ним, т.е. врачу невозможно определить взаиморасположение опухоли и ветвей лицевого нерва.

В дифференциальной диагностике опухолей околоушных слюнных желез компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют более детально провести оценку патологического очага, находящегося в околоушной железе и/или окружающих её мягких тканях. Оценку проводили по наличию или отсутствию патологических очагов определенной плотности ткани, что позволило выявить по-

лости как в самой железе, так и в опухоли. КТ и МРТ позволили охарактеризовать структуру опухоли, обнаружить наличие капсулы в новообразовании или в опухолеподобном образовании, её толщину и равномерность распределения вокруг патологического очага (рис. 4). Диагностическая ценность КТ и МРТ в диагностике опухолей околоушной железы, по данным проводимого исследования составила около 87%.

В клинике челюстно-лицевой хирургии всем обследуемым с опухолями и опухолеподобными образованиями проводили ультразвуковое обследование, диагностическая ценность которого представлена при описании эхограмм обследуемых больных и сопоставлении его с другими рентгенологическими методами (рис. 5-15).



Рис. 4. Компьютерная (а) и магнитно-резонансная (б) томограмма больных с доброкачественными опухолями околоушных желез. На МРТ в центре новообразования отмечается одиночный очаг – кистозная полость

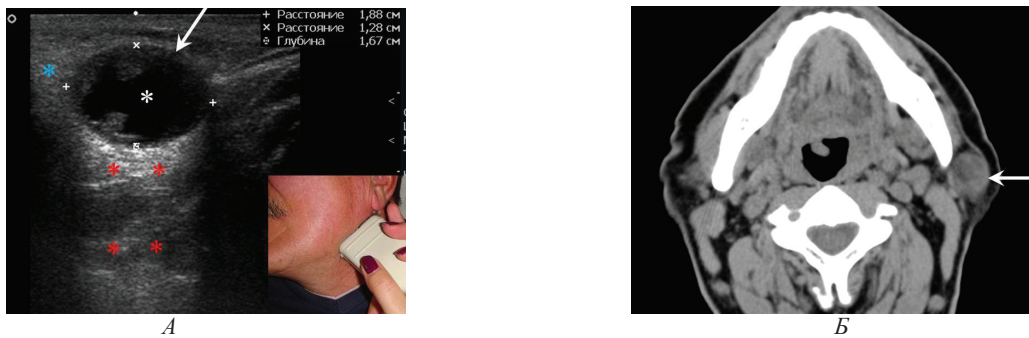


Рис. 5. Мономорфная аденома (аденолимфома) левой околоушной слюнной железы

А – на эхограмме в В-режиме в наружной доле слюнной железы (синие звёзды), под фасцией визуализируется овальной формы образование (обозначено белой стрелкой) размерами 18х12 мм с четкими границами, ровными контурами. Структура опухоли неоднородная – с анэхогенным (кистозная полость, белая звезда) и изоэхогенным участками. Артефакт дистального акустического усиления позади опухоли (характерный для жидкость-содержащих образований) обозначен красными звёздами. При компрессии опухоль не изменяет свою форму. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) кровотока не определяется.

Б – при мультипланарной компьютерной томографии по задненижнему краю околоушной железы определяется гомогенное образование (обозначено белой стрелкой) размерами 18х13 мм плотностью +45 HU, контраст накапливает до +85 HU

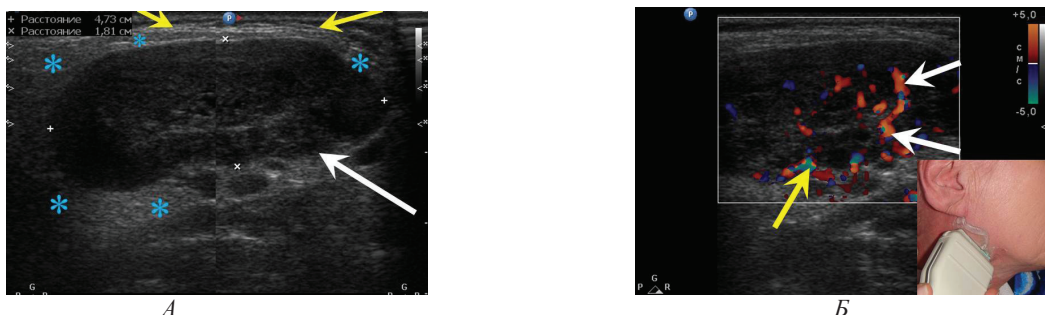


Рис. 6. Мономорфная (оксифильноклеточная) аденома

А – на ультрасонограмме в В-режиме в правой зачелюстной области в проекции околоушной железы (синие звезды), под капсулой железы (гиперэхогенная линия, указана жёлтой стрелкой) визуализируется образование почкообразной формы (указано белой стрелкой), размерами 4,7х1,8 см с чёткими границами, ровными контурами, неоднородной эхоструктурой, напоминающей лимфатический узел. При компрессии датчиком образование форму не изменяет.

Б – в режиме ЦДК определяется интра- (белые стрелки) и перинодулярный (желтая стрелка) кровотока средней интенсивности

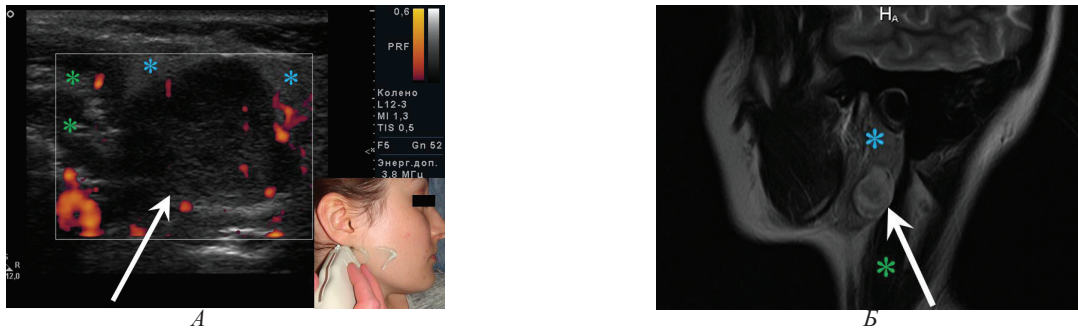


Рис. 7. Плеоморфная аденома околоушной железы

А – на ультразвукограмме в проекции околоушной железы, прилегая к переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы, визуализируется образование с чёткими границами, неровными контурами, сниженной эхогенности, неоднородной эхо-структуры. В режиме энергетического доплеровского картирования (ЭДК) кровотоков внутри опухолевого образования не определяется. При компрессии датчиком опухоль не изменяет свою форму.

Б – на МРТ скане T2-22 и STIR определяется умеренно гетерогенное образование гиперинтенсивного МР-сигнала, неправильной овальной формы с чёткими, ровными, гладкими контурами, окруженное тонкой фиброзной капсулой неравномерной толщины, без признаков кровоизлияний, депонирования гемосидерина и обызвествлений. Прилежащие отделы слюнной железы и мышцы неизмененные.

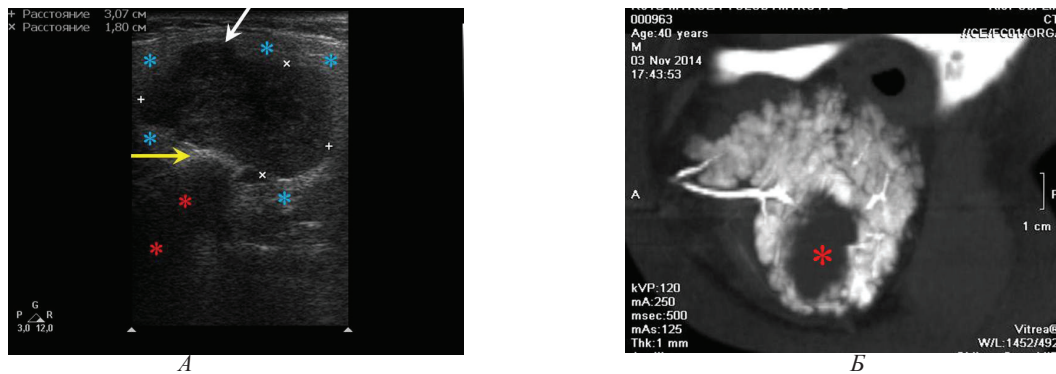


Рис. 8. Плеоморфная аденома с местнодеструктурирующим ростом околоушной железы

А – на эхограмме в В-режиме в толще слюнной железы (отмечена синими звёздами) прилегая к заднему краю ветви нижней челюсти (гиперэхогенная линия, отмечена жёлтой стрелкой), визуализируется образование неправильной бугристой формы (белая стрелка) размерами 30x18 мм. Границы чёткие, контуры неровные. Эхогенность снижена, структура гетерогенная. При ЦДК образование аваскулярно.

Б – при мультиспиральной томосциллографии определяется чётко ограниченный дефект (обозначен красной звездой), имеется наполнение ацинусов и протоков железы контрастом. Нарушений непрерывности протоков не выявлено

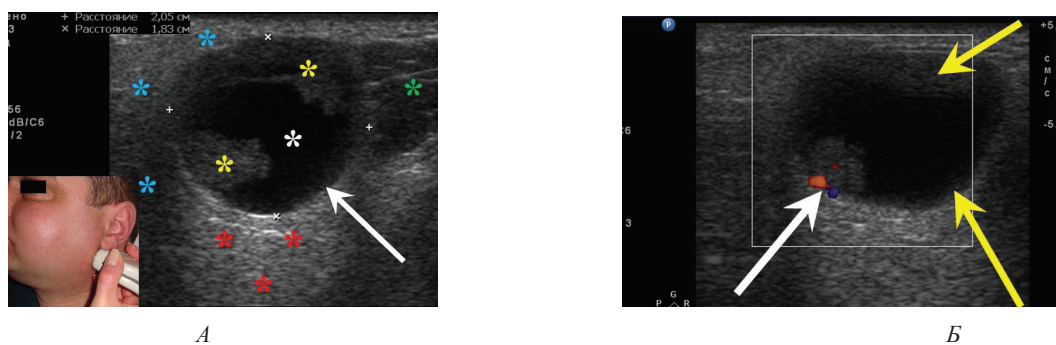


Рис. 9. Киста околоушной железы

А – на сонограмме в В-режиме в проекции околоушной железы (синие звёзды) у переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы (зелёная звезда) определяется округлое образование (указано белой стрелкой), размерами 2,0x1,8 см, с чёткими границами, ровными контурами, с анэхогенным жидкостным компонентом (белая звезда) и пристеночными эхопозитивными компонентами (жёлтые звёзды). Артефакт дистального акустического усиления позади жидкостно-содержащего образования, указан красными звёздами. При компрессии датчиком образование изменяет форму в незначительной мере.

Б – в режиме ЦДК определяется перинодулярный (белая стрелка) кровотоков у места пристеночного разрастания. Гипоэхогенная оболочка указана жёлтыми стрелками

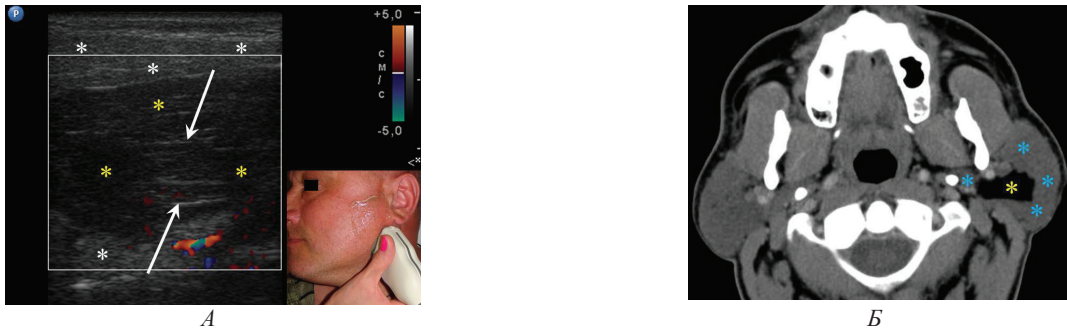


Рис. 10. Липома околоушной слюнной железы

А – на эхограмме в режиме ЦДК в толще слюнной железы (белые звёзды) визуализируется аваскулярное гипоэхогенное образование (жёлтые звёзды) 39х22 мм неправильной формы, с чётким ровным контуром и множественными тонкими гиперэхогенными (соединительнотканными) прослойками (белые стрелки). При компрессии опухоль легко изменяет свою форму.

Б – при МСКТ с в/в контрастированием определяется гомогенное образование (желтая звезда) околоушной слюнной железы (синие звёзды) размерами 36х22 мм, плотностью -120 НУ, контраст не накапливает

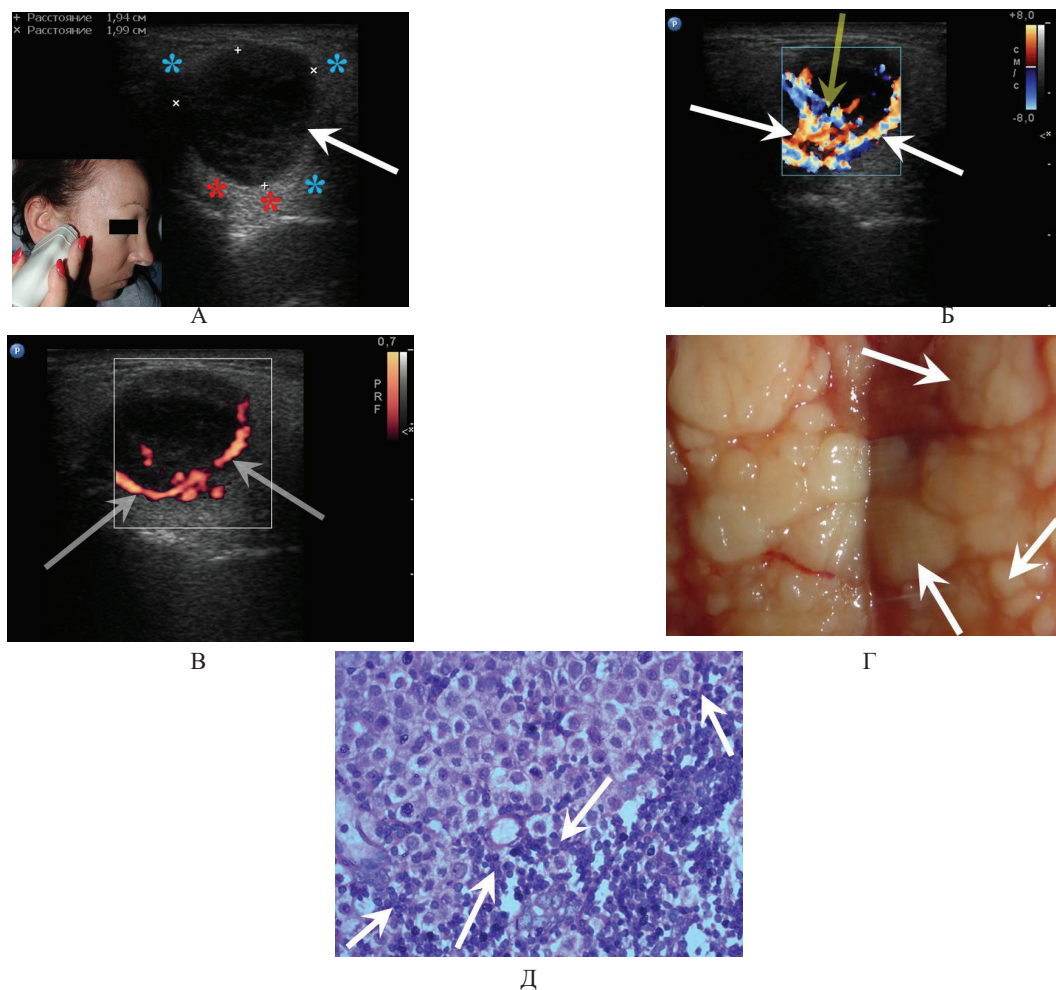


Рис. 11. Низкодифференцированный рак (карцинома) околоушной железы

А – на сонограмме в В-режиме в проекции околоушной железы (синие звёзды) визуализируется образование (белая стрелка) размерами 1,9х2,0 см, округлой формы с чёткими границами, ровными контурами, ячеистой структуры, в которой анэхогенные участки различных размеров отделены изоэхогенными септами. Отмечается артефакт дистального акустического усиления (красные звёзды). При сонопальпации размеры не изменяются.

Б – при ЦДК определяется усиленная интра- (белая стрелка) и перинодулярная (жёлтая стрелка) васкуляризация.

В – при ЭДК васкуляризация преимущественно по периферии опухолевого узла (указана стрелками).

Г – на фотографии макропрепарата в структуре опухоли стрелками указаны «соты» различных размеров, которые соответствуют анэхогенным участкам на сонограмме.

Д – на микропрепарате отмечается инфильтрация низкодифференцированными эпителиальными клетками (белые стрелки) между ацинусами и внутридольковыми протоками слюнной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10х40

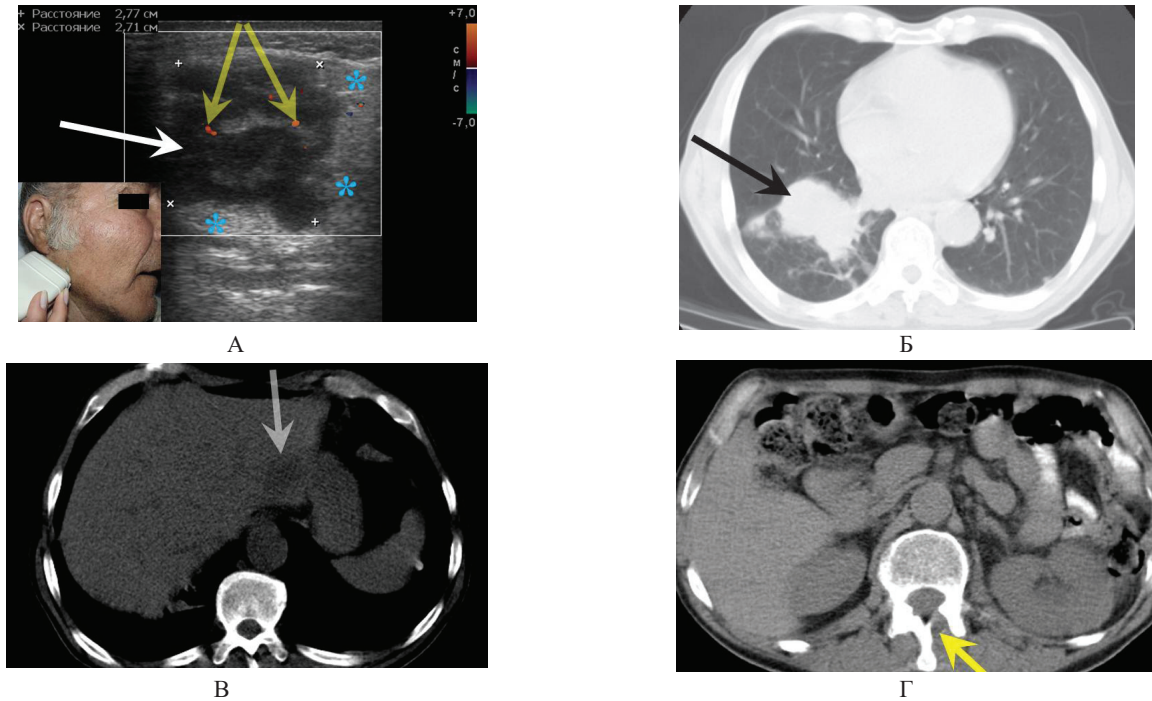


Рис. 12. Саркома околоушной железы с метастазированием

А – на сонограмме в режиме ЦДК в проекции околоушной железы (синие звёзды) визуализируется образование (белая стрелка) размерами 2,8x2,7 см неправильной бугристой формы, с нечёткими границами, неровными контурами, гетерогенной структуры, в которой анэхогенные участки различных размеров отделены изоэхогенными септами. Отмечается незначительная интранодулярная васкуляризация (жёлтые звёзды). При компрессии датчиком размеры не изменяются. При МСКТ метастазы опухоли определяются в легких (Б) (чёрная стрелка), печени (В) (белая стрелка), дуге позвонка (Г) (жёлтая стрелка)

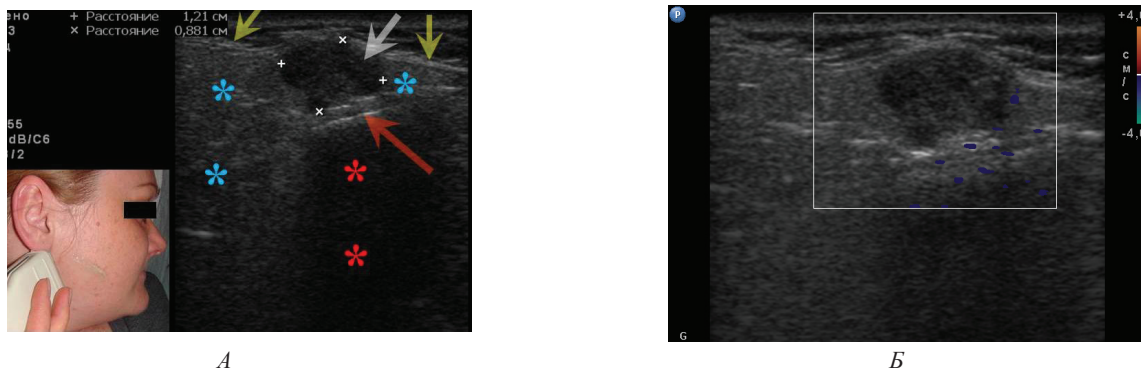
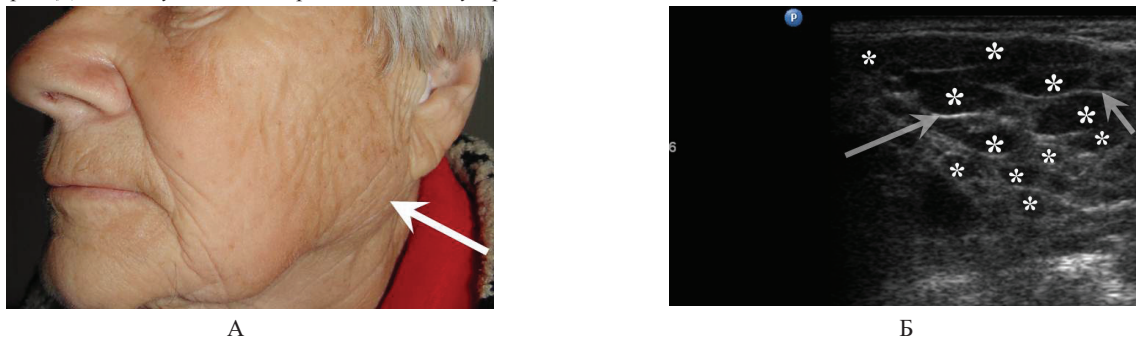


Рис. 13. Цилиндрома (аденокистозная карцинома) околоушной железы

А – на сонограмме в В-режиме в нижнем полюсе слюнной железы (синие звёзды), под фасцией (гиперэхогенная линия, указана желтыми стрелками) определяется образование (белая стрелка) неправильной формы с чёткими границами, неровными контурами, размерами 1,2x0,8 см, сниженной эхогенности, неоднородной структуры за счет анэхогенных участков и гиперэхогенных включений. Околоушные и шейные лимфатические узлы не увеличены. Дистальнее поверхности нижней челюсти (гиперэхогенная линия, указана красной стрелкой) образован артефакт дистального акустического затенения (красные звёзды), который возник в результате отражения ультразвуковой волны от кости.

Б – при ЦДК обследуемое новообразование аваскулярно



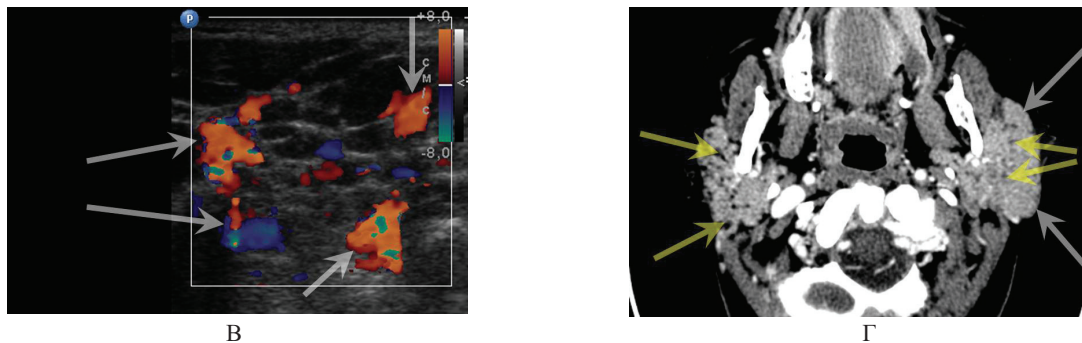


Рис. 14. Доброкачественное лимфоэпителиальное поражение околоушной слюнной железы, симулирующее наличие опухоли.
А – на фотографии внешний вид образования в проекции околоушной слюнной железы (отмечено стрелкой).
Б – на сонограмме в В-режиме определяется увеличенная в размерах околоушная железа с множеством анэхогенных участков в виде «сот» (обозначены белыми звёздами), которые имеют чёткие границы, ровные контуры и различные размеры, отделенные гиперэхогенными септами (белые стрелки).
В – при ЦДК отмечается гиперваскуляризация паренхимы железы.
Г – на МСКТ с в/в контрастированием отмечается значительное увеличение размеров левой околоушной железы (белые стрелки) с наличием множества гипоинтенсивных участков (жёлтые стрелки) в паренхиме обеих околоушных желез

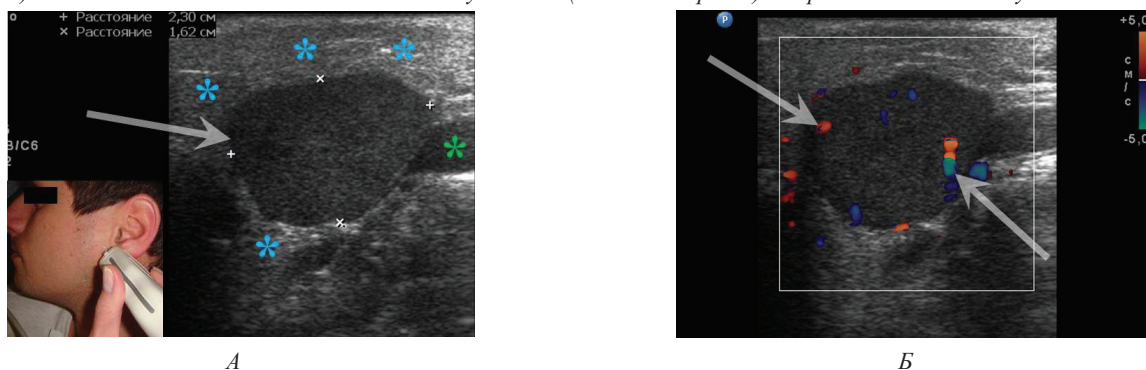


Рис. 15. Аденокарцинома околоушной слюнной железы.
А – на сонограмме в В-режиме в слюнной железе (синие звёзды), прилегая к переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы (зелёная звезда) определяется образование (белая стрелка) неправильной формы с четкими границами, неровными контурами, размерами 2,3х1,6 см, сниженной эхогенности, неоднородной структуры за счет анэхогенных включений.
Б – при ЦДК образование имеет интранодулярный тип кровотока низкой интенсивности (отмечен белыми стрелками)

Клиническое течение злокачественных (озлокачествленных) опухолей околоушных слюнных желез в большинстве случаев напоминает таковое при доброкачественных опухолях, так как на ранних стадиях развития злокачественные опухоли являются инкапсулированными. В результате проведенных наблюдений выявлено, что в редких случаях злокачественные опухоли с самого начала своего роста проявляются агрессивностью течения.

Метастазы могут развиваться в лимфатических узлах, находящихся как внутри паренхимы железы, так и в околожелезистых лимфоузлах и отдаленных органах (легкие, печень, позвоночник).

Согласно нашим наблюдениям, большинство доброкачественных и злокачественных (озлокачествленных) опухолей околоушных желез могут иметь как уницентрический, так и мультицентрический рост, неоднородную структуру, нечеткие контуры, неровные границы и другие клинические симптомы. Поэтому дифференциальная диагностика опухолей околоушных желез весьма сложная.

В зависимости от числа сосудов, находящихся в опухолевых тканях, новообразования околоушных слюнных желез могут быть аваскулярными, гиповаскулярными (от 1 до 3 сосудов) и гиперваскулярными (от 4 и более сосудов). Гиперваскулярный тип кровотока в опухолях у больных с

плеоморфными аденомами околоушной железы встречался у 52% обследуемых, при злокачественных опухолях – в 75% случаях. При монормфных аденомах гиперваскулярный тип кровоснабжения опухоли обнаружен только у 7% больных. Эту особенность кровоснабжения можно также использовать при проведении дифференциальной диагностики.

Выводы. На основании проведенного клинического обследования больных с опухолями околоушных желез следует заключить, что ультразвуковой метод обследования является высокоинформативным и позволяет детально изучить структуру опухоли и окружающих её мягких тканей, что значительно повышает его диагностическую ценность.

Использование комплексного диагностического обследования больных с новообразованиями околоушных желез (УЗД, КТ, МРТ) позволяет повысить точность дифференциальной диагностики опухолей околоушной слюнной железы до 98%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии // Киев, 2012 г., 1048.

2. Тимофеев А.А., Беридзе Б.Р. Морфологическая характеристика аденом больших слюнных желез. Збірник наукових праць Інституту стоматології НМАПО імені П. Л. Шупика, вип.6; 2016, стр.87-94.
3. Gupta M, Chaudhary N, Gupta M. Giant presentation of pleomorphic adenoma in major salivary gland. BMJ Case Rep 2011;2011. pii: bcr0420114098. doi: 10.1136/bcr.04.2011.4098.
4. Rodríguez-Ciurana J, Rodado C, Sáez M, Bassas C. Giant parotid pleomorphic adenoma involving the parapharyngeal space: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 2000;58(10):1184–1187.
5. Datarkar AN, Deshpande A. Giant parapharyngeal space

pleomorphic adenoma of the deep lobe of parotid presenting as obstructive sleep apnoea: a case report and review of the diagnostic and therapeutic approaches. J Maxillofac Oral Surg 2015;14(3):532–537. doi:10.1007/s12663-014-0690-0.
6. Tarsitano A, Pizzigallo A, Giorgini F, Marchetti C. Giant pleomorphic adenoma of the parotid gland: an unusual case presentation and literature review. Acta Otorhinolaryngol Ital 2015;35(4):293–296.
7. Philouze P, Sigaux N, Frédérique Manichon A, Pignat JC, Poupart M. Massive multinodular head and neck recurrence of parotid gland pleomorphic adenoma: a case report. Case Reports Otolaryngol 2014;2014:914021. doi:10.1155/2014/914021.

SUMMARY

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF TUMORS OF THE PAROTID SALIVARY GLANDS

¹Tymofieiev O., ¹Ushko N., ²Beridze B., ¹Tymofieiev O., ²Yarifa M.

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv,
²PHEE “Kyiv Medical University”, Ukraine

The purpose of the research is to clarify the diagnostic value of the ultrasound examination method in the diagnosis of tumors of the parotid gland.

A clinical examination of 389 patients with tumors and tumor-like neoplasms of the parotid gland was performed.

Based on the clinical examination of patients with tumors of the parotid glands, it can be concluded that the ultrasound examination method is highly informative and allows you to study in

detail the structure of the tumor and the surrounding soft tissues, which significantly increases its diagnostic value. The use of a comprehensive diagnostic examination (ultrasound, CT, MRI) of patients with tumors of the parotid glands made it possible to increase the accuracy of the differential diagnosis of tumors to 98%.

Keywords: tumors, tumor-like formations, adenoma, parotid gland, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОУШНЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ

¹Тимофеев А.А., ¹Ушко Н.А., ²Беридзе Б.Р., ¹Тимофеев А.А., ²Ярифа М.А.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МОЗ Украины, Киев;
²ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина

Цель исследования – уточнить диагностическую ценность ультразвукового метода обследования в диагностике опухолей околоушной железы.

Проведено клиническое обследование 389 больных с опухолями и опухолеподобными новообразованиями околоушной железы.

На основании проведенного исследования больных опу-

холями околоушных желез следует заключить, что ультразвуковой метод обследования является высокоинформативным и позволяет детально изучить структуру опухоли и окружающих её мягких тканей. Использование комплексного диагностического обследования (УЗД, КТ, МРТ) больных с новообразованиями околоушных желез позволяет повысить точность дифференциальной диагностики опухолей до 98%.

რეზიუმე

უბაჟურა სანერწყვე ჯირკვლის სიმსივნეების კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებები, დიფერენციული დიაგნოსტიკა

¹ა.ტიმოფეევი, ¹ნ.უშკო, ²ბ.ბერიძე, ¹ა.ტიმოფეევი, ²მ.იარიფა

¹ს.შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია;
²კიევის სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ულტრაბგერითი კვლევის მეთოდის ეფექტურობის შეფასება უბაჟურა სანერწყვე ჯირკვლის სიმსივნეების დიფერენციული დიაგნოსის დადგენაში.

კლინიკური კვლევა ჩატარდა 389 პაციენტს, რომლებსაც აღენიშნებოდა უბაჟურა სანერწყვე ჯირკვლის სიმსივნე და სიმსივნისმაგვარი წარმონაქმნი. უბაჟურა სანერწყვე ჯირკვლების სიმსივნის მქონე პა-

ციენტთა კლინიკური გამოკვლევის საფუძველზე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ულტრაბგერითი გამოკვლევის მეოთხედი ძალზე ინფორმატიულია და იძლევა საშუალებას სიმსივნის სტრუქტურის და მიმდებარე რბილი ქსოვილების დეტალურად შესწავლის

საშუალებას. კომპლექსური სადიაგნოსტიკო კვლევის გამოყენება (ულტრაბგერითი, CT, MRI) ებაყურა სანერწყვე ჯირკვლების სიმსივნით პაციენტებში ზრდის სიმსივნეების დიფერენციული დიაგნოზის სიზუსტეს 98%-მდე.

INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE PANCREATIC CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY

¹Toria N., ^{1,2}Kikodze N., ³Rukhadze R., ⁴Mizandari M., ¹Chikovani T.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Immunology; ²Institute of Medical Biotechnology; ³Department of Histology, Cytology, and Embryology; ⁴Department of Interventional Radiology, Georgia

The function of the immune system significantly affects the prognosis of many human malignancies. The tumor-related immune response of a host defense system is associated with alteration in various hematological components, such as white blood cells, specifically neutrophils, lymphocytes, platelets and monocytes. Recently, several investigators suggested that variables derived from routine blood count parameters, i.e. platelet-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte-monocyte ratio (LMR) could serve as a simple index of systemic inflammation (SII) and might have prognostic significance in patients with solid tumors [1-9]. This observation is of considerable clinical importance as many expensive or labor-intensive laboratory tests used previously to examine the inflammatory machinery are not suitable for routine clinical practice.

Elevated NLR and PLR, have been previously reported to be possibly associated with impaired survival of patients with resectable pancreatic cancer [10,11] and high values of LMR are associated with favorable survival in patients with pancreatic cancer.

Although these biomarkers can be useful in classifying patients with good and poor prognosis, they have not yet been appropriately proved for clinical decision making [12,13].

However, there have been no previous studies that have reported usefulness of simultaneous analyses of all possible markers, derived from complete blood cell (CBC) count, in patients with unresectable pancreatic cancer.

Therefore, the aim of this study was to investigate the changes of NLR, PLR, monocyte-lymphocyte ratio (MLR), derived NLR (dNLR), SII values in patients with unresectable pancreatic cancer compared with the age-matched control group and their correlation with well-known inflammatory marker ESR.

Material and methods. This study was carried out in accordance with the principles of the 1975 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards, and was approved by Tbilisi State Medical University Biomedical Research Ethics Committee. Formal consent was not required for this retrospective study, while all data were kept confidential. 29 patients with inoperable pancreatic cancer between January 2017 and August 2019 were included in this study.

Resectability of pancreatic cancer was determined according to NCCN guidelines [14]. Twenty-two age-matched individuals who underwent routine physical examination were enrolled as controls. Patients who had other cancers, acute or chronic infections, autoimmune disease, liver or kidney disease, hematologic disease were excluded from the study.

Systemic inflammatory factors NLR, PLR, and MLR, dNLR, ESR and SII were conveyed and analyzed from 29 unresectable pancreatic cancer patients and 22 age-matched controls.

The counts for white blood cells, neutrophil, lymphocyte, platelet, monocyte, and ESR were taken from patient's CBC analyses extracted from medical records. NLR and PLR were calculated as the absolute count of neutrophils and platelets, respectively, divided by the absolute lymphocyte count. MLR was defined as the ratio of the monocytes count to the absolute count of lymphocyte. The dNLR was calculated using a formula: $dNLR = \text{neutrophil} / (\text{total white cell} - \text{neutrophil})$. The SII was defined as follows: $SII = \text{neutrophil} \times \text{platelet} / \text{lymphocyte}$.

Statistical analysis was performed using SPSS v.26. Correlations between the variables were determined by Spearman's correlation coefficient. The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and cut-off values were compared using the receiver operating characteristic (ROC) curve. A $P < 0.05$ was considered as statistically significant. Categorical variables were shown as percentages and continuous variables were presented as mean \pm standard deviation (SD).

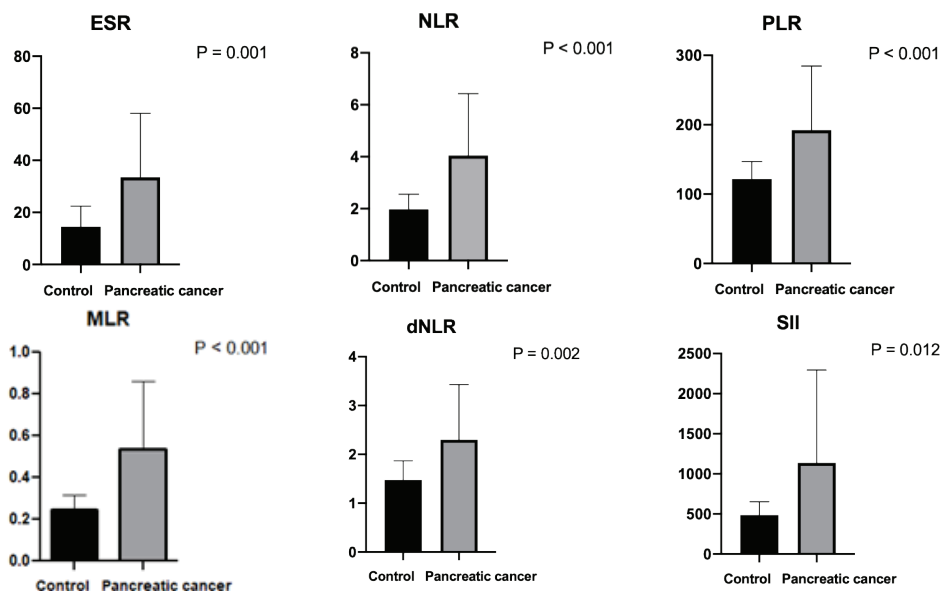
Results and discussion. The clinical, laboratory, and demographic characteristics of the groups are shown in Table 1. There were no significant differences in age and gender between patients with unresectable pancreatic cancer and age-matched controls.

In this study, complete blood count (CBC) parameters were compared between patients with unresectable pancreatic cancer and age-matched control. The findings showed (Fig. 1) that in patients with unresectable pancreatic cancer, NLR, PLR, MLR, dNLR and SII were significantly higher compared with controls.

Table 1. Demographic characteristics and laboratory parameters of patients with unresectable pancreatic cancer and age-matched controls

Parameters	Patients Group (n = 29)	Control Group (n = 22)	p Value
Age	67.6 ± 12.37	68.6.19±12.31	NS
Gender: F/M (%)	45.5%/54.5%	37.9%/62.1%	NS
Total white blood cells (×10 ⁹ /L)	8.16 ± 3.8	6.76 ± 1.63	NS
Absolute neutrophil count (×10 ⁹ /L)	5.6 ± 3.24	3.98 ± 1.13	0.028
Absolute lymphocyte count (×10 ⁹ /L)	1.51 ± 0.53	2.12 ± 0.81	<0.001
Absolute monocyte count (×10 ⁹ /L)	0.72 ± 0.38	0.48 ± 0.08	0.008
Total platelets (×10 ⁹ /L)	260.7 ± 91.5	251.09 ± 76.73	NS
NLR	4.04 ± 2.39	1.97 ± 0.59	<0.001
PLR	192.2 ± 92.5	121.62 ± 25.27	=0.001
MLR	0.53 ± 0.32	0.24 ± 0.07	<0.001
dNLR	2.3 ± 1.13	1.47 ± 0.39	=0.002
SII	1138.69 ± 1158	483.97 ± 166.6	=0.012
ESR	33.48 ± 24.59	14.5 ± 7.9	=0.001

NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; MLR, monocyte-to-lymphocyte ratio; dNLR derived neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII, systemic immune-inflammation index; ESR, erythrocyte sedimentation rate. NS – not significant. Data are presented as the mean ± standard deviation



n=29 patients versus 22 age-matched controls. Data are expressed as mean ± SD

Fig. 1. ESR, NLR, PLR, MLR, dNLR and SII in unresectable pancreatic cancer patients compared with healthy control

Table 2. Correlation coefficients of inflammatory biomarkers: NLR, PLR, MLR, dNLR and SII with ESR in unresectable pancreatic cancer patients

Spearman's rho	NLR	PLR	MLR	dNLR	SII
ESR	r=0.092	r=0.185	r=0.003	r=0.099	r=0.117
P value	0.634	0.337	0.987	0.611	0.546

There was no correlation between the NLR, PLR, MLR, dNLR, SII and ESR levels (Table 2).

Table 3. The results of the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the parameters used in the diagnosis of unresectable pancreatic cancer

	AUC	SE	95% CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	p-value
ESR	0.754	0.067	0.623–0.885	16.0	82.8	77.3	=0.002
NLR	0.837	0.056	0.728–0.946	2.27	84.4	68.2	<0.001
PLR	0.762	0.067	0.630–0.893	134.4	72.4	68.2	=0.001
MLR	0.850	0.053	0.746–0.953	3.4	79.3	72.7	<0.001
dNLR	0.787	0.064	0.662–0.912	1.72	69.0	68.2	=0.001
SII	0.820	0.059	0.705–0.885	570.9	75.9	77.3	<0.001

ROC – receiver-operating characteristic; CI – confidence interval; AUC – area under the curve; SE – standard error; ESR, – erythrocyte sedimentation rate; NLR – neutrophil/lymphocyte ratio; PLR – platelet/lymphocyte ratio; MLR – monocyte/lymphocyte ratio; dNLR derived neutrophil-to-lymphocyte ratio; SII, systemic immune-inflammation index

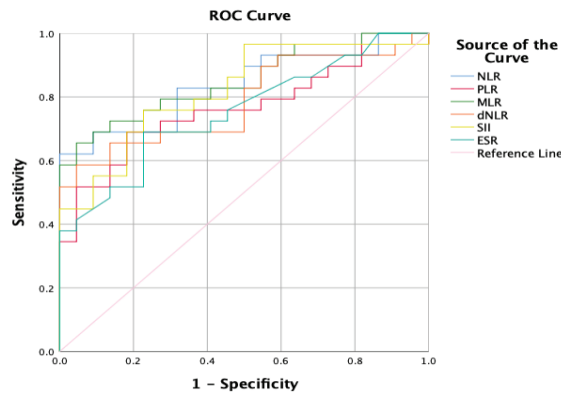


Fig. 2. The ROC curves for ESR, NLR, PLR, MLR, dNLR, SII

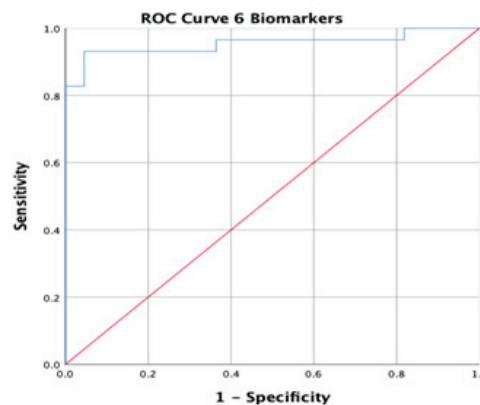


Fig. 3. ROC curves for biomarkers, NLR, PLR, MLR, dNLR, SII and ESR combinations

The results of the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of studied parameters are presented in Table 3. All have an area under the curve of more than 0.5. MLR and NLR had the highest AUC scores of 0.850 with a 95% CI of 0.746–0.953 and 0.837 with a 95% CI of 0.728–0.946 respectively, followed by SII (0.820), dNLR (0.787), PLR (0.762) and ESR (0.754), Fig. 2.

The ROC curve for these six biomarkers performed better than all of them alone, with an increased AUC at 0.955 (Fig. 3).

As systemic rearrangement of inflammation leads to alteration in the peripheral blood leukocytes, NLR can act as measurement of the degree of inflammation in cancers [1,15,16]. Similarly, platelets release pro-inflammatory mediators, such as cytokines and chemokines, which exacerbate the inflammatory microenvironment in tumors, making PLR another feasible measure of inflammation [17,18]. Monocytes may have a key role in inflammation, also having been involved in many inflammatory diseases [1,19]. Monocytes have also been observed to have variable effects on the cancer cells as they might enhance tumor growth when present in large numbers and may have the opposite effect when they are present in small numbers [20,21]. The LMR could be a generally available and low price prognostic biomarker of pancreatic cancer in clinical practice.

dNLR is easy to obtain from routine blood count. It is also found to be associated with cancer survival, but is poorly explored in patients with various cancers [22]. Increased value of dNLR can be an effective biomarker for the diagnosis of early pancreatic cancer [23].

SII, which is based on peripheral neutrophil, platelet, and lymphocyte counts, was recently investigated as a novel prognostic marker [24–26].

NLR, PLR, LMR, dNLR and SII are well studied markers of systemic inflammation in cancer have been proved to be both reliable and cost-effective, giving them promising prospects in

the diagnosis and treatment of cancers Prognostic value of combined markers of the systemic inflammatory response including NLR, PLR, LMR, dNLR and SII has been confirmed in patients with pancreatic cancers [1,5,9,23,25,27-32].

These well studied markers of systemic inflammation in cancer can be easily performed in clinical practice.

However, all these markers have rarely been explored in inoperable pancreatic cancer. To our knowledge, the present study is the first to investigate all these complete blood count parameters together in unresectable pancreatic cancer.

This is one of the first reports in this field and suggests that indicators of inflammation might be included together with other predictive biomarkers in the baseline evaluation of management plan.

This study has a few limitations. First, this was a retrospective study performed in a single center; thus, multicenter studies should be performed to provide stronger evidence. Second, study relied on single time point measurements around the time of diagnosis. Third, although the statistically significant difference of these markers was seen between unresectable pancreatic cancer and age-matched controls, we have not explored the prognostic value of these markers in unresectable pancreatic cancer. Further research is needed to explore the changes in dynamics of all these biomarkers in unresectable pancreatic cancer.

Conclusion. Inflammation-associated biomarkers: ESR, NLR, PLR, MLR, dNLR and SII, which can be easily obtained with a CBC count, indicate moderate accuracy in patients with unresectable pancreatic cancer. MLR and NLR had the highest AUC scores. For diagnosing unresectable pancreatic cancer the AUC of the ROC curve for NLR was 0.837 with a 95% CI of 0.728–0.946 and for MLR – 0.850 with a 95% CI of 0.746–0.953. However, combining these six markers reached the best specificity and sensitivity in case of unresectable pancreatic cancer.

Acknowledgment. This study was funded by Shota Rustaveli National Science Foundation, Grant № pHd_F_17_46. The provider of the financial support was not involved in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication.

REFERENCES

1. Sierzega, M., Lenart, M., Rutkowska, M., Surman, M., Mytar, B., Matyja, A., Siedlar, M., and Kulig, J. (2017). Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Lymphocyte-Monocyte Ratios Reflect Immune Cell Population Rearrangement in Resectable Pancreatic Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 24, 808–815.
2. Proctor, M. J., Morrison, D. S., Talwar, D., Balmer, S. M., Fletcher, C. D., O'Reilly, D. S. J., Foulis, A. K., Horgan, P. G., and McMillan, D. C. (2011). A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur. J. Cancer* 47, 2633–2641.
3. McMillan, D. C. (2009). Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 12, 223–226.
4. Chen, L., Zeng, H., Yang, J., Lu, Y., Zhang, D., Wang, J., Kuang, C., Zhu, S., Wang, M., and Ma, X. (2018). Survival and prognostic analysis of preoperative inflammatory markers in patients undergoing surgical resection for laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 18, 816.
5. Ying, H.-Q., Deng, Q.-W., He, B.-S., Pan, Y.-Q., Wang, F., X., and Wang, S.-K. (2014). The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med. Oncol.* 31, 305.
6. Zhang, J., Zhang, H.-Y., Li, J., Shao, X.-Y., and Zhang, C.-X. (2017). The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8, 68837–68846.
7. Solmaz, S., Uzun, O., Acar, C., Sevindik, O. G., Piskin, O., Ozsan, H. G., Demirkan, F., Undar, B., Alacacioglu, A., Ozcan, M. A., et al. (2018). Is the platelet-to-lymphocyte ratio a new prognostic marker in multiple myeloma? *J. Lab. Physicians* 10, 363–369.
8. Mellor, K. L., Powell, A. G. M. T., and Lewis, W. G. (2018). Systematic Review and Meta-Analysis of the Prognostic Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) After R0 Gastrectomy for Cancer. *J. Gastrointest. Cancer* 49, 237–244.
9. Zhu, Y., Zhou, S., Liu, Y., Zhai, L., and Sun, X. (2018). Prognostic value of systemic inflammatory markers in ovarian Cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 18, 443.
10. Smith, R. A., Bosonnet, L., Raraty, M., Sutton, R., Neoptolemos, J. P., Campbell, F., and Ghaneh, P. (2009). Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am. J. Surg.* 197, 466–472.
11. Bhatti, I., Peacock, O., Lloyd, G., Larvin, M., and Hall, R. I. (2010). Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am. J. Surg.* 200, 197–203.
12. Kowalewska, M., Nowak, R., and Chechlinska, M. (2010). Implications of cancer-associated systemic inflammation for biomarker studies. *Biochim. Biophys. Acta* 1806, 163–171.
13. Stevens, L., Pathak, S., Nunes, Q. M., Pandanaboyana, S., Macutkiewicz, C., Smart, N., and Smith, A. M. (2015). Prognostic significance of pre-operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford)* 17, 285–291.
14. Hong, S. B., Lee, S. S., Kim, J. H., Kim, H. J., Byun, J. H., Hong, S. M., Song, K.-B., and Kim, S. C. (2018). Pancreatic Cancer CT: Prediction of Resectability according to NCCN Criteria. *Radiology* 289, 710–718.
15. Gao, Y., Wang, W.-J., Zhi, Q., Shen, M., Jiang, M., Bian, X., Gong, F.-R., Zhou, C., Lian, L., Wu, M.-Y., et al. (2017). Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget* 8, 88835–88844.
16. Akinci Ozyurek, B., Sahin Ozdemirel, T., Buyukyaylaci Ozden, S., Erdogan, Y., Kaplan, B., and Kaplan, T. (2017). Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in lung cancer cases. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 18, 1417–1421.
17. Krenn-Pilko, S., Langsenlehner, U., Thurner, E. M., Stojakovic, T., Pichler, M., Gerger, A., Kapp, K. S., and Langsenlehner, T. (2014). The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br. J. Cancer* 110, 2524–2530.
18. Yan, M., and Jurasz, P. (2016). The role of platelets in the tumor microenvironment: From solid tumors to leukemia. *Biochim. Biophys. Acta* 1863, 392–400.
19. Shi, C., and Pamer, E. G. (2011). Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 762–774.
20. Mytar, B., Baj-Krzyworzeka, M., Majka, M., Stankiewicz, D., and Zembala, M. (2008). Human monocytes both enhance and inhibit the growth of human pancreatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res.* 28, 187–192.
21. Guturu, P., Shah, V., and Urrutia, R. (2009). Interplay of tumor microenvironment cell types with parenchymal cells in pancreatic cancer development and therapeutic implications. *J. Gastrointest. Cancer* 40, 1–9.
22. Gargiulo, P., Dietrich, D., Herrmann, R., Bodoky, G., Ruhstaller, T., Scheithauer, W., Glimelius, B., Berardi, S., Pignata, S., and Brauchli, P. (2019). Predicting mortality and adverse events in patients with advanced pancreatic cancer treated with palliative gemcitabine-based chemotherapy in a multicentre phase III randomized clinical trial: the APC-SAKK risk scores. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 11, 1758835918818351.
23. Liu, J.-X., Li, A., Zhou, L.-Y., Liu, X.-F., Wei, Z.-H., Wang, X.-Z., and Ying, H.-Q. (2018). Significance of combined preoperative serum Alb and dNLR for diagnosis of pancreatic cancer. *Future Oncol.* 14, 229–239.
24. Chen, J.-H., Zhai, E.-T., Yuan, Y.-J., Wu, K.-M., Xu, J.-B., Peng, J.-J., Chen, C.-Q., He, Y.-L., and Cai, S.-R. (2017). Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 23, 6261–6272.
25. Gao, Y., Guo, W., Cai, S., Zhang, F., Shao, F., Zhang, G., Liu, T., Tan, F., Li, N., Xue, Q., et al. (2019). Systemic immune-inflammation index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients with surgically resected esophageal squamous cell carcinoma. *J. Cancer* 10, 3188–3196.
26. Chen, L., Kong, X., Wang, Z., Wang, X., Fang, Y., and Wang, J. (2020). Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J. Cell. Mol. Med.*
27. Kumarasamy, C., Sabarimurugan, S., Madurantakam, R. M., Lakhotiya, K., Samiappan, S., Baxi, S., Nachimuthu, R., Gothandam, K. M., and Jayaraj, R. (2019). Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, e14834.
28. Shimizu, T., Taniguchi, K., Asakuma, M., Tomioka, A., Inoue, Y., Komeda, K., Hirokawa, F., and Uchiyama, K. (2019).

Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Prognostic Nutritional Index Predict Poor Prognosis in Patients on Chemotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer. *Anticancer Res.* 39, 2169–2176.

29. Hoshimoto, S., Hishinuma, S., Shirakawa, H., Tomikawa, M., Ozawa, I., Validation and clinical usefulness of pre- and postoperative systemic inflammatory parameters as prognostic markers in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatology* 2019.

30. Zhang, K., Hua, Y.-Q., Wang, D., Chen, L.-Y., Wu, C.-J., Chen, Z., Liu, L.-M., and Chen, H. (2019). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with advanced pancreatic cancer. *J. Transl. Med.* 17, 30.

31. Eyff, T. F., Bosi, H. R., Toni, M. S., Zilio, M. B., Corso, C. O., Bersch, V. P., and Osvaldt, A. B. (2018). The role of immunoinflammatory markers in the prognosis and resectability of pancreatic adenocarcinoma. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 31, e1366.

32. Dolan, R. D., Lim, J., McSorley, S. T., Horgan, P. G., and McMillan, D. C. (2017). The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 7, 16717.

SUMMARY

INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE PANCREATIC CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY

¹Toria N., ^{1,2}Kikodze N., ³Rukhadze R., ⁴Mizandari M., ¹Chikovani T.

Tbilisi State Medical University; ¹Department of Immunology; ²Institute of Medical Biotechnology; ³Department of Histology, Cytology, and Embryology; ⁴Department of Interventional Radiology, Georgia

Different types of cancers may arise from the inflamed regions of the body. It has been widely accepted that inflammation is a key mediator of pancreatic cancer development. Best indicators of systemic immunity include inflammation-associated cell enumeration easily accessible from a complete blood cell (CBC) count. In this study, we investigated changes in potential diagnostic and prognostic biomarkers for cancer: neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), monocyte-lymphocyte-ratio (MLR), derived neutrophil-lymphocyte-ratio (dNLR) and systemic immune-inflammation index (SII) in unresectable pancreatic cancer patients and their correlation with erythrocyte sedimentation rate (ERS). Patients with inoperable pancreatic cancer were retrospectively enrolled in our study. NLR, PLR, MLR, dNLR, SII and ESR were conveyed and analyzed.

Statistical analysis was performed using SPSS v.26. Correlations between the variables were determined by Spearman's correlation coefficient. The area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and cut-off values were compared using the receiver operating characteristic (ROC) curve.

In patients with inoperable pancreatic cancer, the ESR, NLR, PLR, MLR, dNLR and SII were significantly higher compared with age-matched controls. Data showed no correlation between NLR, PLR, MLR, dNLR, SII and ESR levels. MLR and NLR had the highest AUC scores. For diagnosing unresectable pancreatic cancer the AUC of the ROC curve for NLR was 0.837 with a 95% CI of 0.728–0.946 and for MLR – 0.850 with a 95% CI of 0.746–0.953. However, combining these six markers reached the best specificity and sensitivity (AUC=0.955) in case of unresectable pancreatic cancer.

© GMN

Keywords: NLR, PLR, MLR, dNLR, SII, Pancreatic cancer.

РЕЗЮМЕ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Ториа Н.М., ^{1,2}Кикодзе Н.О., ³Рухадзе Р.Г., ⁴Мизандари М.Г., ¹Чиковани Т.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, ¹Департамент иммунологии; ²Институт медицинской биотехнологии; ³Департамент гистологии, цитологии и эмбриологии; ⁴Департамент интервенционной радиологии, Грузия

Известно, что воспаление является ключевым медиатором развития рака поджелудочной железы. Наилучшим показателем системного воспаления является количество клеток общего анализа крови (СВС). Исследованы изменения потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров рака: соотношение нейтрофилов (NLR), тромбоцитов (PLR) к лимфоцитам, лимфоцитов к моноцитам (LMR), производное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (dNLR) и индекс системного иммунного воспаления (SII) у неоперабельных пациентов с раком поджелудочной железы и их корреляция со скоростью седиментации эритроцитов (ESR). Анализ показателей NLR, PLR, MLR, dNLR, SII и ESR пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы проводился ретроспективно. Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS v.26. Корреляция между переменными определялась коэффициентом корреляции Спирмена. Площадь под кривой (AUC), чувствительность, специфичность и предельные значения сравнивались посредством кривой рабочих характеристик приемника (ROC). Показано, что у пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы ESR, NLR, PLR, MLR и SII были значительно выше в сравнении с таковыми контрольной группы. Корреляция между изученными параметрами и ESR не выявлена. Установлено, что MLR и NLR имели самые высокие показатели AUC. AUC кривой ROC для NLR составила 0,837 с 95% доверительным интервалом 0,728–0,946, а для MLR - 0,850 с 95% доверительным интервалом 0,746–0,953. Комбинация всех шести параметров позволяет достичь наивысшей специфичности и чувствительности при неоперабельном раке поджелудочной железы (AUC=0,955).

რეზიუმე

ანთების ბიომარკერები ინოპერაბელური პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტებში: რეტროსპექტიული კვლევა

¹ნ.თორია, ^{1,2}ნ.კიკოდე, ³რ.რუხადე, ⁴მ.მიზანდარი, ¹თ.ჩიკოვანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹იმუნოლოგიის დეპარტამენტი; ²სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი; ³ისტოლოგიის, ციტოლოგიის და ემბრიოლოგიის დეპარტამენტი; ⁴ინტერვენციული რადიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ანთებითი კერებიდან, შესაძლოა, განვითარდეს სხვადასხვა ტიპის კიბო. საყოველთაოდ მიღებული ფაქტია,

რომ ანთება პანკრეასის კიბოს განვითარების ერთ-ერთი მთავარი მედიატორია. ანთებასთან ასოცირებული უჯრედების რაოდენობა, რაც სისხლის საერთო ანალიზშია მოცემული, სისტემური ანთების საუკეთესო ინდიკატორებს მიეკუთვნება. წარმოდგენილ კვლევაში შესწავლილია პანკრეასის ინოპერაბელური კიბოს მქონე პაციენტებში კიბოს პოტენციური სადიაგნოზო და პროგნოზული ბიომარკერები: ნეიტროფილის ლიმფოციტთან ფარდობა (NLR), თრომბოციტის ლიმფოციტთან ფარდობა (PLR), მონოციტის ლიმფოციტთან ფარდობა (MLR), ნეიტროფილის ლიმფოციტთან ფარდობის წარმოებული (dNLR) და სისტემური იმუნური ანთების ინდექსი და მათი კორელაცია ერთობლივ ინდექსის დასაყარესთან (ERS).

კვლევა ჩატარდა რეტროსპექტიულად. გამოთვლილი და გაანალიზებულია NLR, PLR, MLR, dNLR, SII და ESR პროგნოზული ბიომარკერები.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS ვერსია 26 პროგრამის გამოყენებით. ცვლადებს შორის კორელა-

ცია განისაზღვრა სპირმანის კორელაციის კოეფიციენტით. მრუდის ქვეშ ფართობის (AUC), სენსიტიურობის და სპეციფიკურობის, ზღვრული ოპტიმალური მნიშვნელობის (cut-off value) შედარება განხორციელდა მიმდების ოპერატიული მახასიათებლის (ROC) მრუდის საშუალებით. ინოპერაბელური პანკრეასის კიბოს პაციენტებში, ასაკობრივ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მნიშვნელოვნად მომატებული იყო ESR, NLR, MLR, dNLR, PLR, და SII. მონაცემთა ანალიზმა ცხადყო, რომ NLR, MLR, dNLR, PLR, და SII არ კორელირებს ERS-ის დონესთან.

ავტორების მიერ დადგენილია, რომ MLR და NLR-ს ჰქონდა AUC-ის მაქსიმალური მაჩვენებელი. ის NLR-თვის იყო 0.837, 95% სარწმუნოების ინტერვალით (CI), 0.728–0.946 ფარგლებში, ხოლო MLR-თვის – 0.850, 95% CI-ით 0.746–0.953 ფარგლებში. 6 ბიომარკერის კომბინაცია პანკრეასის ინოპერაბელური კიბოს დროს უზრუნველყოფს უმაღლეს სპეციფიკურობასა და მგრძობელობას (AUC=0,955).

ASSOCIATION OF LEUKOCYTE ACTIVITY AND DNA FRAGMENTATION IN MEN WITH NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA

¹Kulchenko N., ²Pashina N.

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

Over the past decade, the male factor has become one of the leading causes of fertility disorders among married couples seeking specialized help from reproductive therapists [4,6,14]. Male infertility factor occurs among 10-15% of adult males [11-14].

36 003 patients with male infertility were registered in Russia in 2014. According to statistics, over the past 12 years, the number of patients with pathospermia has increased by 60.3% [2]. There was also an upsurge in the number of calls to specialists about male infertility. For example, in 2002, 9,574 men complained about the absence of pregnancy in their spouses, and in 2014, their number was 14,385 [2]. That is, the increase in the number of adult patients with the first-ever diagnosis of male infertility for the period 2002-2014 was 50.3% [2].

Various conditions lead to male infertility: varicocele, oxidative stress, genetic abnormalities, systemic and endocrine diseases, infections, improper lifestyle and exposure to xenobiotics [1,3,12,16,18,19]. The urinary tract infection plays a particularly important role in male reproductive function and fertility. Infectious etiology of infertility occurs in 15% of cases of male infertility [8]. Leukocytospermia ($>1 \times 10^6/\text{ml}$) may be present in 60.7% of sperm samples and has a negative effect on sperm morphology and function [9]. In turn, leukocytes are the main source of high levels of reactive oxygen species (ROS) in seminal plasma [4,13]. According to some authors, the production of ROS in patients with leukocytospermia occurs 100 times faster than in healthy men [10].

High levels of ROS were found in semen samples in 25-40%

of infertile men [5]. All these above-mentioned factors lead to the development of oxidative stress, which causes DNA fragmentation of the sperm [7]. DNA fragmentation of sperm is the breaking of one or two DNA chains, which leads to a decrease in fertility to some extent [14]. The probability of pregnancy is inversely proportional to the increase in the number of sperm cells with damaged DNA [7].

In modern practice, the state of male fertility is assessed on the basis of the patient's sperm parameters (WHO, 2010) [20]. Semen analysis is a starting step in the diagnosis of male infertility. It shows such indicators as: volume and pH of the ejaculate; concentration, mobility, viability and morphology of sperm; the content of leukocytes and antibodies in semen plasma [5]. However, the increased percentage of DNA fragmentation does not always correlate with the standard indicators of sperm. Therefore, the spermogram does not always allow to determine the degree of male fertility disorders or the functional state of the reproductive organs and does not allow to identify some details of the pathogenesis of male infertility [14].

Dynamic decline in male fertility, which cannot be explained by any specific reason, leads to idiopathic infertility [12,19]. Idiopathic male infertility, according to different authors, occurs in 20-40% of cases [3,4,13].

Since both DNA fragmentation and oxidative stress are considered predictors of male fertility, the diagnosis of the causes of male infertility is an important issue of reproduction. Especially in regard to patients with idiopathic infertility, who require more in-depth analysis.

Table. Indicators of peripheral blood leukocyte activity, DNA fragmentation in infertile and fertile men

Indicators of oxidative stress	Infertile Patients	Fertile Patients	p
the amplitude of leukocytes LCH (rel. unit)	40,3±0,5	9,04±0,46	p<0,01
ROS in native seminal plasma (RLU/cx10 ⁶)	76,2±14,8	12±1,6	p<0,05
DNA fragmentation(%)	41±4,3	7±2,4	p<0,01

Objective - to evaluate the activity of peripheral blood leukocytes, the rate of their production of reactive oxygen species, and the DNA fragmentation index in men with non-obstructive azoospermia.

Material and methods. We examined 65 men with non-obstructive azoospermia (main group). The control group of patients consisted of healthy fertile men (n=20). The protocol of this study was approved by the decision of the ethical Committee of the medical Institute of the RUDN (№7 from 22.09.2016), and also complies with the Helsinki Declaration (2013). All patients agreed to the study.

Criteria for inclusion of men in the first group of the study: complaints about the inability of the wife to get pregnant, identified azoospermia according to the spermogram. Exclusion criteria: varicocele, sexually transmitted infections, obstructive azoospermia, endocrine and autoimmune disorders, genetic abnormalities.

All patients underwent clinical study of blood and prostate secretion, determination of hormonal profile, ultrasound of the scrotum. Sperm examination in each patient was conducted twice (according to who standard WHO, 2010) [20] with determination of ROS and DNA fragmentation (a TUNEL assay).

To study the additional links in the pathogenesis of infertility, we determined the functional activity of peripheral blood leukocytes in all patients. The functional activity of leukocytes was studied by registration of luminol-dependent chemiluminescence (LCH) of leukocytes stimulated with opsonizing zymosan. At the same time, we used the amplitude of chemiluminescence of leukocytes as the measured parameters. The amplitude of leukocyte LCH characterizes the rate of ROS production for the selected time interval.

The statistical analysis was performed using spreadsheets "EXCEL" and "STATISTICA 6.0". The following parameters were used: mean value and standard deviation. The significance of differences between quantitative indicators was assessed using the Mann - Whitney test. The sensitivity and specificity of the diagnosis were also evaluated. The differences were considered significant at p<0.05.

Results and discussion. The results of the clinical study: general blood and urine analysis, microscopy of prostate secretion, bacteriological analysis of prostate and ejaculate secretion, urethral smear in the first and second group of patients did not reveal abnormalities. Scrotal ultrasound: testicular volume, structure and echogenicity showed no significant differences between the groups of patients (p>0.05). The patients denied bad habits and factors of working environment. Patients of the main group were diagnosed with idiopathic infertility. Indicators of peripheral blood leukocyte activity, DNA fragmentation and oxidative stress in patients of both groups are presented in Table.

Determination of ROS in terms of predicting DNA fragmentation showed sensitivity 78% and specificity 76%.

Determination of the activity of the leukocytes in terms of the prediction of DNA fragmentation showed sensitivity of 84% and specificity of 80%.

The main causes of inflammatory diseases of the male genital tract are sexually transmitted infections and uropathogens

[15]. Approximately 10% of men who have undergone acute epididymitis develop azoospermia, and 30% have oligozoospermia [18]. The incidence of leukocytospermia in such patients is 2 times more frequent (13.5%) than in fertile patients (7.4%) (p<0.001) [17]. Up to 25% of testicular biopsies performed in infertile men reveal focal inflammatory reactions [18].

It is believed that male reproductive tract infections cause a destruction of the hemato-testicular barrier, which leads to autoimmune infertility and apoptosis of spermatogenic epithelial cells [3,4]. However, most modern authors are convinced that an increased number of leukocytes in the seminal fluid, and their activation lead to increased production of ROS [6]. Even under physiological conditions, leukocytes produce 1000 times more ROS than spermatozoa [6]. These ROS products play an important role in the cellular defense mechanism against bacteria, but at the same time can damage the sperm itself.

Preservation of sperm DNA integrity plays a very important role in the transmission of genetic information, embryo formation, growth and development [5]. Therefore, timely diagnosis of oxidative stress and DNA fragmentation allows not only to determine the patient's personal fertility, but also to predict the success of the ART attempt.

Our study shows that the functional activity of leukocytes in patients with azoospermia is 4.5 times higher than in healthy men (p<0.01). We found that with such activity of leukocytes DNA fragmentation and ROS level were 6 times higher in patients with azoospermia compared to the control group. In case of idiopathic azoospermia, full diagnosis is necessary in order to correct the revealed disorders adequately and to achieve successful fertilization of the egg by its own sperm.

Conclusion. From the point of view of evidence-based medicine, the determination of the activity of peripheral blood leukocytes in terms of predicting DNA fragmentation and the depth of oxidative stress is of high informative value. Moreover, patients with increased activity of white blood cells should undergo not only antioxidant, but also anti-inflammatory therapy in terms of correction of infertility.

REFERENCES

1. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение - диагностика и терапевтические подходы. // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16. № 3. С. 29-36. <https://doi.org/10.14341/omet10314>
2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 3: 4-13.
3. Кульченко Н.Г. Оксидативный стресс в развитии необструктивной азооспермии.// Трудный пациент. 2017; 15(4-5): 44-46.
4. Кульченко Н.Г. Прогнозирование успеха вспомогательных репродуктивных технологий с помощью оценки морфологии яичка. // Исследования и практика в медицине. 2018; 5(4): 18-25 DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-2

5. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:37.

6. Calogero A.E., Condorelli R.A., Russo G.I., La Vignera S. Conservative Nonhormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. // *Biomed Res Int.* 2017;2017:4650182. doi: 10.1155/2017/4650182.

7. Cho C.L., Esteves S.C., Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. // *Asian J Androl.* 2016;18:186–193.

8. Jung J.H., Kim M.H., Kim J., Baik S.K., Koh S.B., Park H.J., Seo J.T. Treatment of Leukocytospermia in Male Infertility: A Systematic Review. // *World J Mens Health.* 2016;34(3):165–172. doi: 10.5534/wjmh.2016.34.3.165.

9. Lackner JE, Herwig R, Schmidbauer J, Schatzl G, Kratzik C, Marberger M. Correlation of leukocytospermia with clinical infection and the positive effect of antiinflammatory treatment on semen quality. // *Fertil Steril.* 2006;86:601–605.

10. Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R. Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways. // *Reprod Toxicol.* 2012;34:298–307.

11. McLachlan RI. Approach to the patient with oligozoospermia. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:873–80. doi: 10.1210/jc.2012-3650

12. Myandina GI, Hasan A, Azova MM, Tarasenko EV, Kulchenko NG. Influence of GSTP1 gene polymorphism on decreased semen quality. // *Russian Open Medical Journal* 2019; 8: e0411. DOI: 10.15275/rusomj.2019.0411

13. Myandina G. I., Kulchenko N. G., Alhejoj H. Polymorphism G-105A SEPS1 gene and mens' infertility. // *Medical News of North Caucasus.* 2018;13(3):488-490. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13085>

14. Osman A., Alsomait H., Seshadri S., El-Toukhy T., Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. // *Reprod Biomed Online.* 2015;30(2):120-127. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.10.018. Epub 2014 Nov 13.

15. Pentyala S, Lee J, Annam S, Alvarez J, Veerajay A, Yadlapalli N, et al. Current perspectives on pyospermia: a review. // *Asian J Androl.* 2007;9:593–600.

16. Protasov A, Kulchenko N, Vinogradov I, Navid M. The prevalence of patospermia in men after hernia repair. // *Archiv Euromedica.* 2019; 9(2): 108-110. DOI: 10.35630/2199-885X/2019/9/2/108

17. Punab M., Poolamets O., Paju P., Vihljajev V., Pomm K., Ladva R., Korrovits P., Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. // *Hum Reprod.* 2017;32(1):18-31.

18. Schuppe H.C., Pilatz A., Hossain H., Diemer T., Wagenlehner F., Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. // *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(19):339-346. doi: 10.3238/arztebl.2017.0339.

19. Swain N., Mohanty G., Samanta L. Intasqui Paula. Proteomics and Male Infertility. In: Agarwal A., Samanta L., Bertolla R.P., Durairajanayagam D., Intasqui P., editors. *Springer Briefs in Reproductive Biology: Proteomics in Human Reproduction: Biomarkers for Millennials.* Springer; New York: 2016. pp. 21–43.

20. WHO . (2010). *Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction* (5th ed.). Cambridge: Cambridge University Press. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1

who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf?sequence=1

SUMMARY

ASSOCIATION OF LEUKOCYTE ACTIVITY AND DNA FRAGMENTATION IN MEN WITH NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA

¹Kulchenko N., ²Pashina N.

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

According to the statistics of the Russian Federation, the number of patients with male infertility increased by 60.3% over the past 12 years.

Objective - to evaluate the activity of peripheral blood leukocytes, the rate of their production of reactive oxygen species, and the DNA fragmentation index in men with non-obstructive azoospermia.

To solve this problem, we examined 65 men with non-obstructive idiopathic azoospermia. A control group consisted of 20 healthy fertile men. All patients underwent examination of ejaculate with measurement of levels of reactive oxygen species (ROS) and DNA fragmentation. To identify additional links in the pathogenesis of infertility, we determined the functional activity of peripheral blood leukocytes by registering luminol-dependent chemiluminescence (LCH) of leukocytes. The functional activity of leukocytes in men with azoospermia was found to be 4.5 times higher than in healthy men ($p < 0.01$). We found that with such leukocyte activity the level of ROS and DNA fragmentation was 6 times higher in patients with infertility compared to the control group.

Keywords: male infertility, azoospermia, activity of leukocytes, DNA fragmentation, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

АССОЦИАЦИЯ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ И ДНК-ФРАГМЕНТАЦИИ У МУЖЧИН С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗОСПЕРМИЕЙ

¹Кульченко Н.Г., ²Пашина Н.Р.

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия

По данным статистики Российской Федерации, за последние 12 лет количество пациентов с мужским бесплодием увеличилось на 60,3%.

Цель исследования - оценить активность лейкоцитов периферической крови, скорость продукции ими активных форм кислорода и индекс ДНК-фрагментации у мужчин с необструктивной азооспермией.

Обследованы 65 мужчин с необструктивной идиопатической азооспермией. Контрольная группа - 20 здоровых фертильных мужчин. Всем пациентам проводилось исследование эякулята с измерением уровней активных форм кислорода (АФК) и ДНК-фрагментации. Для выявления дополнительных звеньев патогенеза инфертильности определяли функциональную активность лейкоцитов перифери-

ческой крови по регистрации люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов.

Установлено, что функциональная активность лейкоцитов у мужчин с азооспермией в 4,5 раза выше, чем у здоровых мужчин ($p < 0,01$). При такой активности лейкоцитов уровень АФК и ДНК-фрагментация достоверно в 6 раз выше у больных с инфертильностью в сравнении с контрольной группой.

რეზიუმე

ლეიკოციტების აქტივობის და დნმ-ფრაგმენტაციის ასოციაცია მამაკაცებში არაობსტრუქციული აზოოსპერმიით

¹ნ.კულჩენკო, ²ნ.პაშინა

¹რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, მოსკოვი; ²მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახელობის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

რუსეთის ფედერაციის სტატისტიკის მონაცემებით, ბოლო 12 წელიწადში უნაყოფობის მქონე მამაკაცების რაოდენობა გაიზარდა 60,3%-ით.

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების აქტივობის, მათ მიერ ჟანგბადის აქტიური ფორმების პროდუქციის და დნმ-ფრაგმენტაციის ინდექსის შეფასება მამაკაცებში არაობსტრუქციული აზოოსპერმიით.

გამოკვლეულია 65 მამაკაცი არაობსტრუქციული იდიოპათიური აზოოსპერმიით. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა ოცმა ჯანმრთელმა ფერტილურმა მამაკაცმა. ყველა პაციენტს ჩატარდა ეაკულატის გამოკვლევა ჟანგბადის აქტიური ფორმების და დნმ-ფრაგმენტაციის დონის განსაზღვრით. ინფერტილობის პათოგენეზის დამატებითი რგოლების გამოვლენისათვის ლეიკოციტების ლუმინოლდამოკიდებული ქემილუმინესცენციის რეგისტრაციის საშუალებით განისაზღვრა პერიფერიული სისხლის ლეიკოციტების ფუნქციური აქტივობა.

დადგენილია, რომ ლეიკოციტების ფუნქციური აქტივობა მამაკაცებში აზოოსპერმიით 4,5-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე ჯანმრთელ მამაკაცებში ($p < 0,01$). ლეიკოციტების ასეთი აქტივობის დროს ჟანგბადის აქტიური ფორმების და დნმ-ფრაგმენტაციის დონე ინფერტილობის მქონე პაციენტებში სარწმუნოდ და 6-ჯერ მეტია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

CHRONIC PROSTATITIS THERAPY COMBINED WITH ELECTROMYOSTIMULATION-ASPIRATION, TRANSURETHRAL ELECTROPHONOPHORESIS OF PLATELET-RICH PLASMA AND TRANSRECTAL LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND

^{1,2}Zasieda Yu., ¹Solomianyi R.

¹“Man’s Health” Clinic, Kiev; ²Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Chronic inflammatory diseases of the prostate are one of the most common andro-urological nosology. This group of diseases includes heterogeneous pathology such as chronic bacterial prostatitis, chronic non-infectious prostatitis, prostate asymptomatic inflammation and chronic pelvic pain syndrome [1,2].

Due to the pronounced negative impact of this group of diseases on the men’s quality of life, sexual health and reproductive function, it is one of the most relevant in terms of studying its pathogenesis and developing treatment approaches. In recent decades, both of these areas have been developing quite actively, meanwhile, there is no unambiguous understanding of the immune-biological, microbiological and histological mechanisms underlying prostate inflammation, nor a universal model of its therapy [4,5,7], which is caused by:

– general pathomorphosis of infectious pathology: increasing antibiotic resistance of common bacterial pathogens and an increase in the frequency of intracellular pathogens and chronic persistent viral infections in mixes;

– infectious histological phenomena: the formation of bacterial membranes, which reduces the bioavailability of specific therapy;

– endothelial dysfunction: the formation of impaired perfusion zones in prostate tissues due to inflammatory edema and

endothelial dysfunction, which reduces the bioavailability of specific therapy, creates conditions for pathogen persistence and violates microcirculation and tissue metabolic supply.

Currently, biological and physiotherapeutic chronic prostate inflammatory diseases treatment methods are actively being studied, such as platelet rich plasma (PRP) therapy and low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) therapy [3,6,8,9].

Massive studies of these methods *in vitro* and *in vivo* have shown the presence of biological effects that are extremely promising in relation to the development of combined models of therapy for chronic inflammatory diseases of the prostate gland. These include regenerative effects: activation of multipotent mesenchymal stem cells (MMSCs), achieved in PRP-therapy due to the biological activation of transforming growth factor beta (TGF-β1), in LIPUS treatment – due to the biomechanical activation of the Rho/ROCK/Src/ERK1 signaling pathway; endothelial proliferation achieved in PRP-therapy due to direct exposure to platelet-derived growth factor (PDGF) and increased expression of endothelial growth factor (VEGF), in LIPUS treatment due to increased expression of VEGF; the effect of modulation of endothelial function in PRP and LIPUS therapy due to increased expression of endothelial and neuronal NO synthases (eNOS and nNOS), the effect of protection of the vascular wall,

in PRP-therapy due to the direct effect of PDGF, in LIPUS therapy due to the regulation of the TGF- β 1/Smad/CTGF signaling pathway; analgesic effect, in PRP-therapy, due to a decrease in the activity of type 2 cyclooxygenase (COX-2), in LIPUS therapy due to a decrease in the production of interleukin 8 (IL-8); anti-inflammatory effect, in PRP-therapy due to inhibition of the TNF α , IL-1 β , NF-kB signaling pathway, in LIPUS therapy due to a decrease in the production of interleukin 6 (IL-6) and monocyte chemoattractant protein (MCP-1) [3,6,8,10,11].

The most important aspect of the use of biological and physiotherapeutic methods in the treatment of inflammatory diseases of the prostate gland is the delivery of the active substance or a specific physical effect to local tissues, which requires the development of technical methods and devices, in particular, transurethral delivery of PRP and transrectal use of LIPUS.

Aim - assessment of the efficacy of the treatment model of chronic nonspecific bacterial prostatitis which includes combined application of transurethral vacuum drainage with PRP electrophoresis and transrectal LIPUS of prostate gland.

Material and methods. A prospective clinical study was conducted on a contingent of 50 patients of "Men's Health Clinic" (Kiev, Ukraine) suffering from chronic nonspecific bacterial prostatitis (ICD-10: N41.1).

The following methods were used in the study:

- clinical: a standard set of clinical examinations, the I-PSS (International Prostate Symptom Score) clinical scale for assessing the severity of symptoms of urination disorders, a visual analogue scale (VAS), for pain level evaluation.
- sonographic: ultrasound examination of the prostate gland to evaluate the volume and structure of prostate tissues;
- general analysis of prostate secretion (focused on inflammation signs);
- microbiological: bacterial inoculation of the ejaculate with the determination of antibiotic sensitivity;
- PCR diagnostics to the main agents of sexually transmitted diseases.

Standardized technique for PRP collection was used: 72 ml of blood was taken from the patient's ulnar vein and placed in 8 vacuum tubes with 3,8% sodium citrate solution. Thereafter centrifuged for 5 min at 500G with the subsequent collection of plasma layer and then centrifuged for 3 min at 1538G for release of 1 ml of lower plasma layer [12].

Results and discussion. The proposed therapeutic model has two levels: basic and advanced.

The *basic level* involves the implementation of a standard antibiotic therapy protocol for prostate inflammatory diseases in accordance with the profile of pathogen antibiotic sensitivity. At the basic level, antibiotic therapy was used depending on the antibiotic sensitivity of the detected bacterial agent, one of the following antibiotic therapy schemes was used:

- levofloxacin (tablet form), 500 mg orally 1 time per day for 14 days;
- doxycycline (tablet form), first dose - 200 mg, then 100 mg orally 2 times a day for 14 days.

In addition, venotonic therapy is used at the basic level of therapy: bioflavonoids, daily for 15 day course in standard dosages.

An *advanced level* involves combined use of biological and physiotherapeutic methods in a single biphasic procedure, carried out once a week for 6 weeks.

Phase I of the procedure is aimed at draining the tissues of the prostate gland with the formation of access to areas of local tissues zones that blocked by the inflammatory process, microcalculi or bacterial membranes, which provides detoxification,

drainage and increased bioavailability of pharmacotherapeutic and biological substances.

Preparation for phase I involves a specialized urethral catheter insertion (allowing simultaneous fluid aspiration and having a distal cathode for electrophoresis procedure) to prostate part of the urethra; rectal insertion of combined emitter (electromyostimulation, low-intensity pulsed ultrasound and anode function in electrophoresis procedure) to the level of prostate-rectal syntopy.

The essence of phase I (Fig. 1) is prostate gland transrectal electromyostimulation that ensure its rhythmic contraction and simultaneous urethral aspiration of exudate with duple cycle (prostate contraction forces exudate to fill urethra, prostate relaxation activates urethral aspiration that drains exudate and cycle repeats).

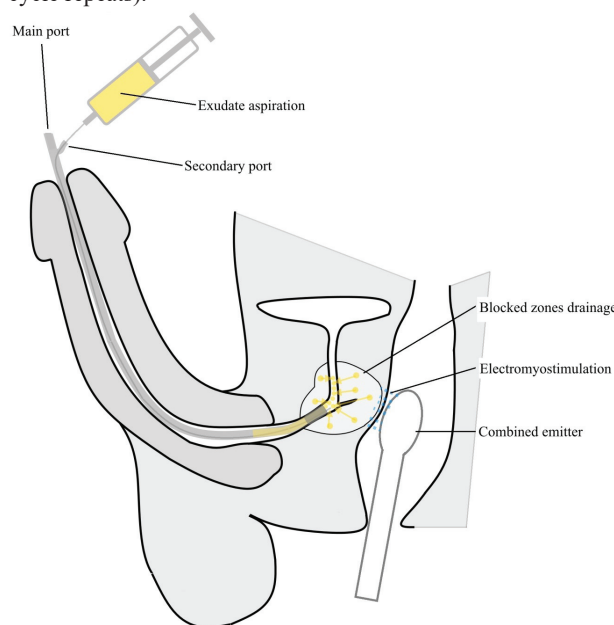


Fig. 1. Phase I of the advanced level procedure. Specialized urethral catheter insertion (allowing simultaneous fluid aspiration and having a distal cathode for electrophoresis procedure) to prostate part of the urethra; rectal insertion of combined emitter (electromyostimulation, low-intensity pulsed ultrasound and anode function in electrophoresis procedure) to the level of prostate-rectal syntopy. Prostate gland transrectal electromyostimulation that ensure its rhythmic contraction and simultaneous urethral aspiration of exudate with duple cycle (prostate contraction forces exudate to fill urethra, prostate relaxation activates urethral aspiration that drains exudate and cycle repeats)

The II phase of the procedure is aimed at delivery to local tissues and implementation of the anti-inflammatory and regenerative potential of PRP and LIPUS.

Preparation for phase II consists in the administration of 8 ml of PRP, through a thin tube (using secondary port) inside catheter, directly into the prostate part of the urethra. Then, catheter fills with platelet-poor plasma through its main port. Next - the infusion of isotonic solution into the main port of the catheter to create hydrostatic pressure a 100 ml flask with isotonic solution is attached to the main port of the catheter.

The essence of phase II (Fig. 2) is the activation of the rectal emitter in the LIPUS mode (pulse duration time-to-pulse rest time ratio was equal to 1:4 (200 μ s:800 μ s) at 1,000Hz frequency (with 100Hz pulse delivery) at 150mW/cm² energy intensity level), and simultaneous activation of electrophoresis [13].

Table. I-PSS indicators on different levels of therapeutic model

indicators	0 week	p	2 week	p	6 week
I-PSS (quantitative data, mean values, students test)					
Incomplete emptying	4,1±0,6	≤0,01	2,2±0,4	0,16	1,4±0,4
Frequency	3,6±0,4	≤0,01	1,7±0,3	0,24	1,2±0,3
Intermittency	2,9±0,5	0,24	1,9±0,7	0,28	0,9±0,6
Urgency	2,7±0,5	0,44	2,1±0,6	0,23	1,3±0,3
Weak Stream	4,3±0,5	≤0,01	2,2±0,3	0,16	1,5±0,4
Straining	3,1±0,4	0,06	1,9±0,5	0,04	0,8±0,2
Life quality	4,1±0,4	0,02	3,1±0,2	≤0,01	1,6±0,5
Total score	24,3±1,2	≤0,01	14,6±0,9	≤0,01	6,6±0,8
VAS (quantitative data, mean values, students test)					
Pelvic pain	4,6±1,2	0,31	3,2±0,7	≤0,01	0,6±0,4
Inflammation signs in ejaculate (qualitative data, cases, χ^2 test)					
↑ Leucocytes	46 (92%)	≤0,01	21 (42%)	≤0,01	4 (8%)
Bacterial agents	37 (74%)	≤0,01	6 (12%)	0,74	5 (10%)
↑ Mucus	41 (82%)	0,06	33 (66%)	≤0,01	4 (8%)
↑ Acidity	32 (64%)	0,07	23 (46%)	≤0,01	5 (10%)

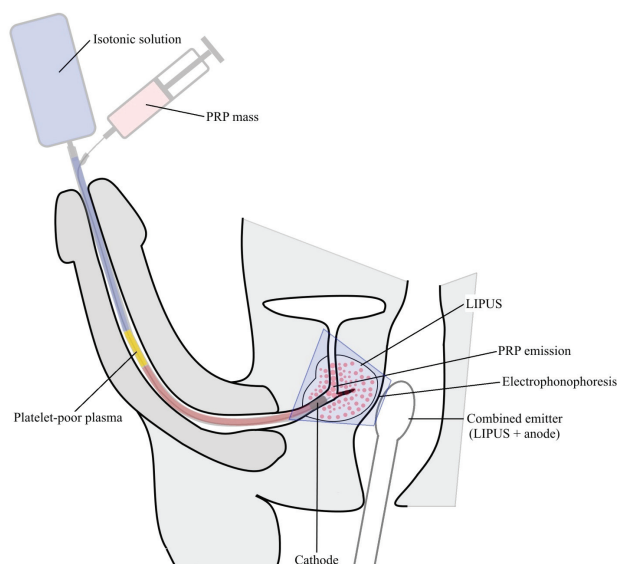


Fig. 2. Phase II of the advanced level procedure. Administration of 8 ml of PRP, through a thin tube (using secondary port) inside catheter, directly into the prostate part of the urethra. Then, catheter fills with platelet-poor plasma through its main port. Next – the infusion of isotonic solution into the main port of the catheter to create hydrostatic pressure a 100 ml flask with isotonic solution is attached to the main port of the catheter. Activation of the rectal emitter in the LIPUS mode (pulse duration time-to-pulse rest time ratio was equal to 1:4 (200 μ s:800 μ s) at 1,000Hz frequency (with 100Hz pulse delivery) at 150mW/cm² energy intensity level), and simultaneous activation of electrophonophoresis

The highly important aspect of the combined application of PRP electrophonophoresis and LIPUS is the phenomenon of ultrasound platelet activation inside prostate tissues.

The analysis of therapeutic model effectiveness was carried out by comparing the initial results of the I-PSS clinical scale, its results after 2 weeks from the beginning of treatment (basic

level results) and after 6 weeks from the beginning of treatment (advanced level results), the results are presented in Table.

Thus, a comparison of I-PSS indicators at different levels of the therapeutic model shows the presence of a progressive improvement in each of the parameters of the scale, which is especially clear for the basic level in relation to: incomplete emptying ($p \leq 0,01$), frequent urination ($p \leq 0,01$), weakening of the urine stream ($p \leq 0,01$), subjective decrease of life quality ($p = 0,02$), which also affects the decrease in the overall I-PSS score from severe to moderate ($p \leq 0,01$).

The advanced level of the model demonstrates the further progress of the therapeutic effect in terms of difficulty urinating ($p = 0,04$) and a subjective decrease of life quality ($p \leq 0,01$). Despite the fact that other indicators of the level of intensity reduction do not reach reliable values, their total improvement has an effect on the overall I-PSS, which indicates a decrease in the overall severity to a mild level ($p \leq 0,01$).

VAS level of pelvic pain showed the significant clinical effect of advanced level of therapeutic model ($p \leq 0,01$), while basic level interventions showed minor impact on this indicator.

Analysis of ejaculate inflammation signs showed that basic level interventions are efficient in eliminating bacterial agents ($p \leq 0,01$) and reduction of leucocytes in ejaculate ($p \leq 0,01$), while having no significant impact on semen acidity violations ($p = 0,06$) and mucus hyperproduction ($p = 0,07$). Advanced level interventions had shown efficacy in reduction of leucocytes in ejaculate ($p \leq 0,01$), normalization of semen acidity ($p \leq 0,01$) and mucus production ($p \leq 0,01$).

Conclusions. Treatment model of chronic nonspecific bacterial prostatitis which includes combined application of transurethral vacuum drainage with electromyostimulation-aspiration and PRP electrophonophoresis and transrectal LIPUS as an addition to standard antibiotic therapy had shown deep positive impact on prostate inflammation. Effects of PRP and LIPUS combined application are additive to effects of traditional interventions in general results of therapy, life quality, pain reduction and normalization of ejaculate parameters (what is also perspective due to secondary fertility violations) of patients with chronic prostate inflammation.

REFERENCES

1. Горпинченко И.И и соавт. Диагностика хронического простатита: современные реалии и проблемы. // Здоровье мужчины 2014; 1: 105–110.
2. Горпинченко И.И и соавт. Мужское бесплодие в Украине: статистика и тенденции. // Здоровье мужчины 2012; 4: 132–141.
3. Khanna A. et al. The effects of LIPUS on soft-tissue healing: A review of literature // Brit. Med. Bull. 2009; 89: 169-182.
4. Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. // J Antimicrob Chemother. 1994 May. 33 Suppl A:31-41
5. Pontari MA. Etiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: psychoimmunoneuroendocrine dysfunction (PINE syndrome) or just a really bad infection? // World J Urol. 2013 Apr 12.
6. Cui W et al. Efficacy and safety of novel low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in treating mild to moderate erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical study. // Transl Androl Urol., vol. 8, pp. 307-319, Aug. 2019.
7. Wiygul RD. Prostatitis: epidemiology of inflammation. // Curr Urol Rep. 2005 Jul. 6(4):282-9.
8. Xin Z. et al., Clinical applications of low-intensity pulsed ultrasound and its potential role in urology // Transl. Androl. Urol., vol. 5, no. 2, pp. 255-266, Apr. 2016.
9. Zaseda Yu. I. et al. The experience of combined application of platelet-rich plasma therapy and shock-wave therapy in treatment of erectile dysfunction of vascular origin // Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина. pp. 5-14. no. 1, 2018.
10. Lei H. et al. Low-intensity shock wave therapy and its application to erectile dysfunction // World J Men's Health, pp. 208-214, vol. 31. 2013.
11. Iwabuchi Y, Tanimoto K, Tanne Y, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the expression of cyclooxygenase-2 in mandibular condylar chondrocytes. J Oral Facial Pain Headache 2014;28:261-8.
12. Chaly M.E., Vilkin Y.F., Epifanova M.V. A method of erectile dysfunction treatment. – Patent for the invention of the Russian Federation No. 2514639. Moscow. March 5 - 2014. // Bulletin No. 12 of 04/27/2014.
13. SoleoSono – innovative ultrasound with patented SonoSwing. Zimmer MedizinSystems © 2020 URL: <https://zimmerusa.com/products/physical-medicine/electro-ultrasound/soleo-sono>

SUMMARY

CHRONIC PROSTATITIS THERAPY COMBINED WITH ELECTROMYOSTIMULATION-ASPIRATION, TRANSURETHRAL ELECTROPHONOPHORESIS OF PLATELET-RICH PLASMA AND TRANSRECTAL LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND

^{1,2}Zasieda Yu., ¹Solomianyi R.

¹“Man's Health” Clinic, Kiev; ²Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Chronic inflammatory diseases of the prostate are one of the most common andrological nosology. This group of diseases

includes heterogeneous pathology such as chronic bacterial prostatitis, chronic non-infectious prostatitis, prostate asymptomatic inflammation and chronic pelvic pain syndrome. Currently, biological and physiotherapeutic chronic prostate inflammatory diseases treatment methods are actively being studied, such as platelet rich plasma (PRP) therapy and low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) therapy.

Aim - assessment of the efficacy of the treatment model of chronic nonspecific bacterial prostatitis which includes combined application of transurethral vacuum drainage with PRP electrophonophoresis and transrectal LIPUS of prostate gland.

A prospective clinical study was conducted on a contingent of 50 patients of “Men's Health Clinic” (Kiev, Ukraine) suffering from chronic nonspecific bacterial prostatitis (ICD-10: N41.1).

LIPUS and PRP combination demonstrates the further progress of the therapeutic effect in terms of difficulty urinating ($p=0,04$) and a subjective decrease of life quality ($p\leq 0,01$). Overall I-PSS score indicates a decrease in the overall severity to a mild level ($p\leq 0,01$). VAS level of pelvic pain showed the significant clinical effect of LIPUS and PRP combination ($p\leq 0,01$). LIPUS and PRP combination showed efficacy in reduction of leucocytes in ejaculate ($p\leq 0,01$), normalization of semen acidity ($p\leq 0,01$) and mucus production ($p\leq 0,01$).

Treatment model of chronic nonspecific bacterial prostatitis which includes combined application of transurethral vacuum drainage with PRP electrophonophoresis and transrectal LIPUS as an addition to standard antibiotic therapy had shown deep positive impact on prostate inflammation. Effects of PRP and LIPUS combined application are additive to effects of traditional interventions in general results of therapy, life quality, pain reduction and normalization of ejaculate parameters of patients with chronic prostate inflammation.

Keywords: prostatitis, inflammation, platelet rich plasma, low-intensity pulsed ultrasound.

РЕЗЮМЕ

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА С ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИЕЙ-АСПИРАЦИЕЙ, ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫМ ЭЛЕКТРОФОНОФОРЕЗОМ АУТОПЛАЗМЫ, БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ФАКТОРАМИ РОСТА И ТРАНСРЕКТАЛЬНЫМ НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ИМПУЛЬСНЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ

^{1,2}Заседа Ю.И., ¹Соломенный Р.И.

¹Клиника «Мужское здоровье», Киев; ²Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель исследования - оценка эффективности модели лечения хронического неспецифического бактериального простатита, включающего комбинированное применение трансуретрального вакуумного дренирования предстательной железы электрофонофорезом аутоплазмы, богатой тромбоцитарными факторами роста и трансректальным низкоинтенсивным импульсным ультразвуком.

Перспективное клиническое исследование проведено на контингенте из 50 пациентов «Клиники мужского здоровья» (Киев, Украина), страдающих хроническим неспецифическим бактериальным простатитом (МКБ-10: N41.1).

Комбинация низкоинтенсивного импульсного ультразвука (НИУЗ) и аутоплазмы, богатой тромбоцитарными фак-

ტორამი როსტა (AOTფრ), დემონსტრირებს დალეწიშყი პროგრეს თერაპევტიკოსკო ეფფექტა ვ ანოშიონი ზარუდნიენი მოეიოსპოსკანი (p=0,04) დ სუბყექტივნიო სნიჟენი კაევისტა ჯიჟნი (p≤0,01). ობყოსი ეენიკა I-PSS უკაჟივებს ნა სნიჟენი სტეპენი თყჟესტი სიმპტომოვ პროსტატიტა დო უმერენნიო ურენი (p≤0,01). ორენყ თავოვი ბოლი დემონსტრირებს ზნიჟენი სნიჟენი პრი ისოლვოვანი კომბინაციი ნიიუ3 დ AOTფრ (p≤0,01). კომბინაციი პოკაჟალა ეფფექტივნიოსტა ვ უმენყენი ლეიკოციტოვ ვ აყუილეთე (p≤0,01), ნორმალისაციი კისლოტნოსტი სპერმყ (p≤0,01) დ პროდუკციი სლიჟი (p≤0,01).

მოდელი ლეეენი ზრონიკოსკო ნესპეციფიკოსკო ბაქტერიული პროსტატიტა, ვკლყოსივანი კომბინოვანიო პრიმენიენი ვაკუუმნიო დრენიროვანიო პრედსტატელნიო ჯელეჟყ ელექტროფონოფორეზოვ AOTფრ დ ტრანსრექტალნიო ნიიუ3 ვ კაევისტა დოპოლნიენი კ სტანდარტნიო ანტიბაქტერიული თერაპიი პოკაჟალა გლობოე პოლოჟიტელნიო ვლიენი ნა ვოსპალენი პროსტატიტა. კომბინოვანიო პრიმენიენი დანიო მეთოდოვ დოპოლნიენს ეფფექტყ ტრადიციონნიო ვმეშატელსტა ვ ანოშიონი ობყოსი რეზულტატოვ თერაპიი, კაევისტა ჯიჟნი, უმენყენი ბოლი დ ნორმალისაციი პარამეტროვ აყუილეთე უ პაციენტოვ ს ზრონიკოსკო ვოსპალენიო პროსტატიტა.

რეზიუმე

ქრონიკული პროსტატიტიტის კომბინირებული თერაპია ელექტრომოსტიმულაციო-ასპირაციით, ზრდის თრომბოციტული ფაქტორებით მდიდარი აუტოპლაზმის ტრანსურეთრული ელექტროფონოფორეზით და ტრანსრექტული დაბალინტენსიური იმპულსური ულტრაბგერით

¹ი.ზასედა, ¹რ.სოლომენი

¹კლინიკა “მამაკაცის ჯანმრთელობა”, კიევი; ²ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული არასპეციფიკური ბაქტერიული პროსტატიტიტის მკურნალობის მოდელის ეფექტურობის შეფასება. მკურნალობა მოიცავს წინამდებარე ჯირკვლის ტრანსურეთრულ

ვაკუუმურ დრენირებას ზრდის თრომბოციტული ფაქტორებით მდიდარი აუტოპლაზმის ტრანსურეთრული ელექტროფონოფორეზის და ტრანსრექტული დაბალინტენსიური იმპულსური ულტრაბგერის კომბინირებულ გამოყენებას.

პროსპექტული კლინიკური კვლევა ჩატარდა კლინიკა “მამაკაცის ჯანმრთელობის” (კიევი) 50 პაციენტზე ქრონიკული არასპეციფიკური ბაქტერიული პროსტატიტით.

ზრდის თრომბოციტული ფაქტორებით მდიდარი აუტოპლაზმის ტრანსურეთრული ელექტროფონოფორეზის და ტრანსრექტული დაბალინტენსიური იმპულსური ულტრაბგერის კომბინაცია ახდენს თერაპიული ეფექტის პროგრესს მოშარდვის გაძნელების (p=0,04) და სიცოცხლის ხარისხის სუბიექტური შემცირების (p≤0,01) თვალსაზრისით. I-PSS-ის ზოგადი შეფასება მიუთითებს პროსტატიტიტის სიმპტომების სიმძიმის ხარისხის შემცირებას ზომიერ დონემდე (p≤0,01). მენჯის ტკივილის დონე მნიშვნელოვნად მცირდება ზრდის თრომბოციტული ფაქტორებით მდიდარი აუტოპლაზმის ტრანსურეთრული ელექტროფონოფორეზის და ტრანსრექტული დაბალინტენსიური იმპულსური ულტრაბგერის კომბინაციის გამოყენებისას (p≤0,01). კომბინაციამ, ასევე, აჩვენა ეფექტურობა ეაკულატიში ლეიკოციტების შემცირების (p≤0,01), სპერმის მჟავიანობის (p≤0,01) და ლორწოს პროდუქციის (p≤0,01) ნორმალიზების თვალსაზრისით.

ქრონიკული არასპეციფიკური ბაქტერიული პროსტატიტიტის მკურნალობის მოდელმა, რაც გულისხმობს ზრდის თრომბოციტული ფაქტორებით მდიდარი აუტოპლაზმის ტრანსურეთრული ელექტროფონოფორეზის და ტრანსრექტული დაბალინტენსიური იმპულსური ულტრაბგერის კომბინაციის ჩართვას სტანდარტულ ანტიბაქტერიულ თერაპიასთან ერთად, გამოავლინა მკვეთრი დადებითი გავლენა ანთებით პროცესებზე პროსტატაში. ამ მეთოდების კომბინირებული გამოყენება ავსებს ტრადიციული ჩარევების ეფექტებს თერაპიის ზოგადი შედეგების, სიცოცხლის ხარისხის, ტკივილის შემცირების და ეაკულაციის პარამეტრების ნორმალიზების თვალსაზრისით პაციენტებში პროსტატიტის ქრონიკული ანთებით.

USE OF INTRAOSSEOUS ACCESS IN PEDIATRIC EMERGENCY CARE IN GEORGIA

Kikodze N., Nemsadze K., Togonidze G., Nadareishvili I.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi Georgia

During pediatric resuscitation, vascular access must be established quickly, and often under challenging conditions. Alternative methods of peripheral access, such as umbilical catheter, central venous lines, venous cut-down, and ultrasound guided access may be poor options due to the patient's age or condition, the urgency of resuscitation, and/or the skill of available clinicians. Intravenous access is often difficult to achieve in shock patients, and central line placement can be time consuming. When peripheral access fails after 3 attempts (or in 90 seconds), an intraosseous (IO) line offers emergency clinicians a fast and effective alternative to the venous access in children of all ages.

The line can be inserted within 5 to 60 seconds, and requires little clinician experience or training and minimal equipment. Intraosseous vascular access, however, can be achieved quickly with minimal disruption of chest compressions. Newer insertion devices are easy to use, making the intraosseous route an attractive alternative access during a resuscitation event. It is critical that anesthesiologists, who are often at the forefront of patient's resuscitation, are adequately trained in performing this potentially lifesaving procedure [20]. The American Heart Association, the International Committee on Resuscitation, and the American College of Surgeons all recommend intraosseous line use [17].

In pediatric emergencies, such as a pediatric shock, the use of intraosseous route is recommended to get rapid vascular access as soon as possible, as it has revealed better outcome [1]. American Heart Association and American Academy of Pediatrics added pediatric and neonatal resuscitation chapter in advanced cardiac life support guideline, in which intraosseous access is discussed as the only alternative way to transfusion of fluids, blood products and variety of drug administration in rapid, easy and safe way [2,18-21]. In 2009, American College of Critical Care Medicine revised sepsis guidelines, where IO insertion is discussed as an alternative way for maintaining hemodynamic stability in children and newborns [1,18].

Some research suggests that intraosseous access is successful in more than 90% of cases, which is an important clinical indicator. Moreover, intraosseous insertion is performed in less than 2 minutes if it is done by a skilled professional, provided that the equipment is of high quality [11,12]. This is why the IO access is thought as the alternative way for fluid and drug administration in complicated cases or when peripheral venous catheterization is impossible [3,8,9,11,19].

Intraosseous access complications are infection (cellulitis, abscess, osteomyelitis) and fracture. The most widespread complications are infiltration and extravasation, which, if left unidentified and untreated, can cause compartment syndrome [5,16]. Sometimes intraosseous access complications can result in amputation [6,13,18,19]. To minimize complications, IO access must be done in aseptic conditions. The insertion site must be checked for extravasation before and after catheter insertion. Peripheral or central catheterization has to be done as soon as possible. The best time for it is within 24 hours [10].

Use of intraosseous line has been described also in pre-hospital settings, with some studies conducted in the emergency department. However, population-based studies describing intraosseous line use across diverse emergency department and hospital settings are sparse. There are few studies to date describing the characteristics of pediatric patients who have undergone intraosseous line placement, however their dispositions and outcomes and the true incidence of complications remain unknown [3,7,8,18,19].

To our knowledge, intraosseous access is not currently used for emergency case management at Georgian emergency departments (neither pediatric nor adult cases). To this date, there are no studies that could evaluate success rates of such approach, its complications and outcomes in emergency departments in Georgia. Accordingly, no comparison to central vein access could be performed to this day in Georgian emergency care settings. Therefore, the study was proposed to describe intraosseous access performance in pediatric emergency care in Georgia, its outcomes, complications as well as to evaluate its performance in comparison to the established central vein access in pediatric cases where peripheral vein access could not be achieved (in various medical conditions). A secondary aim of the study was to evaluate readiness of local staff to perform the procedure following a specialized training as well as to test the training approaches.

Material and methods. A quasi-experimental cohort study was conducted from 01/01/2016 to 12/31/2019 at the M. Iashvili Children's Central Hospital emergency department.

A total of 64 children aged from 1 month to 15 years admitted to emergency department of M. Iashvili (due to life-threatening conditions/diseases) were included in the study. One group – 24 children – underwent intraosseous access procedure. Another group – 40 children – were forwarded to undergo central vein

access procedure and were designated as controls to compare outcomes and complications.

Inclusion criteria of the study were: emergencies, where the peripheral vein catheterization is difficult or impossible because of burns, obesity, edema or seizure; emergencies, where a rapid transfusion of large amount of fluid is needed due to hypovolemic shock and burns; emergencies, where access to the systemic venous circulation is needed because of burns and cardiorespiratory arrest

Exclusion criteria of the study were: patients with intracardiac shunt; patients with oncologic diseases; patients with immunosuppression; patients with bone structure pathology (e.g. Osteogenesis imperfecta, Osteoporosis, Osteopetrosis); existence of a hole as a result of previously established IO access, or a fracture caused by previous IO access; limited blood supply at the site of previous IO access; existence of cellulitis, burns, or osteomyelitis at the site of IO access.

We conducted training sessions on intraosseous access indications and contraindications, its technique and measures of infection control. We also assessed the knowledge of personnel for indications and contraindications of IO insertion, their practical skills and relation to the initial step, after training and 1 year after establishing the IO access. We conducted a 27-question multiple-choice test in 16 department workers (5 physicians, 10 nurses, 1 infection control officer) before and after their training. The same personnel were involved in performing the procedure. Paired sample t-test was used to compare the training outcomes.

We collected demographic and medical data (diagnosis at admission, severity, laboratory and instrumental test results, interventions, and outcomes).

Mortality rate during the first 24 hours was assessed in the study groups.

Immediate determination of sterility by bacteriological analysis of the equipment used for intraosseous access was done.

We used descriptive and inferential statistics to analyze quantitative data.

The study was approved by the ethical committees of David Tvildiani Medical University and M. Iashvili Children's Central Hospital.

Results and discussion: The table below (Table 1) describes the study groups (number of participants in each group, mean age, sex, clinical diagnosis code and the mortality outcomes in the first 24 hours after admission to the emergency department). For successful management of IO access in pediatric population, the study was conducted in 2 groups to evaluate IO insertion eligibility criteria, the risk factors, its influence on outcomes in case of emergency situations and the procedure complications.

In the first group of the patients, because of inability to access the peripheral vein, IO catheter insertion was the therapeutic indication. IO catheter insertion made it possible for critical patients to transfuse medications and fluids. Clearly, depending on the data above, the manipulation positively influenced on study participants clinical outcome

In 2 patients, admitted to the ER department because of a cardiac arrest, performed cardio-pulmonary resuscitation (CPR) was successful owing to the infused medications via IO catheter, which made it possible for health-care workers to save the life of the patients and accomplish their better outcome.

In the second group, where we had not used IO access, as we see from the table above (Table 1), two cases out of the selected study participants group had lethal outcome in the first 24 hours after admission, though for reasons not related to the route of vein access.

Table 1. Study population

	Study population (I)	Study population (II)
n (Q-ty)	24	40
Female	5	14
Male	19	26
Mean age	0-5 y.o.	0-5 y.o.
Clinical diagnosis (I) R 57.9	10	26
Clinical diagnosis (II) R 56.8	12	14
Clinical diagnosis (III) I 46.9	2	0
Mortality in 24 Hours	0	2

Table 2. Demonstrates the research participants eligibility criteria for IO access

Inclusion Criteria Emergencies Indicating Use of IO Insertion in Patients	
1	Emergencies, where the peripheral vein catheterization is difficult or impossible because of burns, obesity, edema or seizure
2	Emergencies, where a rapid transfusion of large amount of fluid is needed due to hypovolemic shock and burns
3	Emergencies, where access to the systemic venous circulation is needed because of burns and cardiorespiratory arrest

Table 3. Participants transfer

	General Outcomes (I)	General Outcomes (II)
Study participant is transferred to the ICU department from ED	9	40
Study participant stays in the ICU department 24 hours	0	15
Study participant stays in the ICU department > 24 hours	9	17
Study participant is transferred to the general ward after stabilization in ED	15	0
Study participant due to the worsening condition, the patient was referred to another clinic	-	8

Table 4. Intraosseous Access Test

Intraosseous Access Test	Correct answer (pre-test)	Incorrect answer (pre-test)	Correct answer (post-test)	Incorrect answer (post-test)	Total (Correct Answer)	Total (Incorrect answer)
1. All of the following are IO catheterization indications, except:	16	2	18	0	34	2
2. IO access is successful in:	11	7	16	2	27	9
3. IO access relatively to Central Vein access is:	1	17	9	9	10	26
4. IO access relatively to Central Vein access:	5	13	11	7	16	20
5. The most common complication of IO access is:	3	15	18	0	21	15
6. The shortest possible time needed for the procedure is:	13	5	18	0	31	5
7. All of the above are prevention of complications of IO access, except:	11	7	17	1	28	8
8. All of the above are prevents the complications of IO access, except:	9	9	18	0	27	9
9. IO access is used for all the following, except:	7	11	17	1	24	12
10. For IO access which of the following is appropriate needle set length?	8	10	17	1	25	11
11. All of the above are necessary to start the procedure, except:	10	8	18	0	28	8
12. For Manual and EZ-IO device, the appropriate insertion sites are all of the above, except:	5	13	16	2	21	15

13. The needle insertion depth must be:	10	8	13	5	23	13
14. The needle must be removed:	11	7	17	1	28	8
15. After insertion of IO catheter:	14	4	18	0	32	4
16. Catheter patency can be checked with the following:	9	9	16	2	25	11
17. What is the absolute contraindication for IO access?	16	2	18	0	34	2
18. Which of the following laboratory values can be inaccurate during IO aspirate evaluation?	8	10	14	4	22	14
19. All of the following confirms IO successful insertion, except:	3	15	4	14	7	29
20. Which of the following medications action starts after 20-30 seconds delay with IO route of administration?	13	5	18	0	31	5
21. Which of the following is not expected after IO administration of the drug?	3	15	12	6	15	21
22. Which of the following is the benign complication of IO catheterization?	9	9	7	11	16	20
23. What is the major complication of IO catheterization?	1	17	0	18	1	35
24. Maximum duration of IO catheterization is:	12	6	18	0	30	6
25. All of the following decrease the incidence of extravasation, except:	3	15	2	16	5	31
26. Make the list of criteria, needed for the inclusion of patients in the given IO access research:	3	15	15	3	18	18
27. Make the list of criteria, needed for the exclusion of patients in the given IO access research:	0	18	14	4	14	22
Total number of questions:	214	272	379	107	593	379

Along with basic evaluation and implementation, interim and final evaluation of infection control measures were done. The results obtained from the data indicated that if every measure is taken for the infection control (proper hand washing, wound treatment), the risk of most common complications of catheterization (cellulitis, Phlegmon, osteomyelitis) is reduced to minimum. Despite the fact, that 24 patients primary material (obtained during the catheter insertion process) and secondary material (obtained from washing-off the catheter during the removal) obtained for microbiological testing revealed one case of slight growth of *Staphylococcus epidermidis* and 2 cases of *Staphylococcus hominis* (both in primary material), all the secondary microbiological materials testing were sterile, which brings us to conclusion that: if the manipulation is accomplished sterilely, infectious complications existence is cut to a minimum.

In the table shown above, we can see the positive influence of IO catheter insertion on the first groups general outcome. Out of the total 24 patients, most of the study participants (15 patients) condition got so stable after the infusion via IO catheter, that they were transferred not to ICU but to the another department. In addition, only 9 patients were transferred to the ICU department for more than 24 hours. Based on the provided information, we can evaluate the positive influence and benefits of this methodology for study participants:

Patients are not stressed because of parents withdrawal

Only critical patients who require intensive and long-lasting treatment are transferred to the ICU department

Unnecessary hospital admission rates are reduced which also saves a lot of a financial effort. The personnel training pre and post-training tests demonstrated the following results (please note that the answer options are omitted), Table 4.

The pre and post-test results in the 16 trainee medical personnel demonstrated statistical significant difference. Mean scores in pre-test per question was 7.93, SD 4.7, while in post-test was 14.04, SD 5.27. The two-tailed P value was less than 0.0001.

Conclusion. This study reports the first use of intraosseous access in pediatric emergency care settings in Georgia. Even though we can't compare the IO access group and the central venous access group (controls) outcomes (complications) using analytic statistics, we observed that most of the control groups patients were transferred from the ED to ICU department, and delayed there up to 24-48 hr and in several cases even more than 48 hours. Out of the total 40, 2 died and 8 of them were referred to another hospital because of their critical condition. This though can't be directly attributed to use of central venous access vs intraosseous one, as there are a number of confounders, and probably first of all clinical diagnosis, and condition of the patients, as well as general outcomes of management. Though further studies might be needed for safety and effectiveness/cost-effectiveness exploration in various

conditions, medical centers as well as duration of monitoring, eliminating confounders, we can still assume, that if the proper treatment (medications transfusion via IO catheter) were applied to these patients, it would not be necessary to transfer the study participants to the ICU department, but rather it would be fully sufficient to continue their treatment in their problems corresponding department. It would markedly reduce the stress induced by parents withdrawal and also would be cost-effective for the patients and their families. Finally the study demonstrated that with proper training and in certain indications, the internationally approved method can be safely used in Georgian healthcare settings, including pediatric emergency management. The method should be included into the Georgian patient management guidelines, provided proper training is delivered to the personnel.

Acknowledgment. It is worked out in the framework of the project of Shota Rustaveli National Science Fund of Georgia (project # PhD_F_17_81).

REFERENCES

1. Ahmed A El-Nawawy, Omneya M Omar, Mona Khalil, Intraosseous Versus Intravenous Access in Pediatric Septic Shock Patients Admitted to Alexandria University Pediatric Intensive Care Unit, *Journal of Tropical Pediatrics*, Volume 64, Issue 2, Pages 132–140, April 2018.
2. Anson JA, Vascular access in resuscitation: is there a role for the intraosseous route? *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *Anesthesiology* Vol.120, 1015-1031, April 2014.
3. Adeline Su-Yin Ngo, Jen Jen Oh, Yuming Chen, David Yong, Marcus Eng Hock Ong, Intraosseous vascular access in adults using the EZ-IO in an emergency department, *International Journal of Emergency Medicine*, Volume 2, Issue 3, pp 155–160, September 2013
4. Ertugrul Kaya, Aylin Yilmaz, Ayhan Saritas, Serdar Colakoglu, 'Acute intoxication cases admitted to the emergency department of a university hospital', *World Journal of Emergency Medicine*, 6(1): 54–59, 2015
5. Giora Weiser, Yoav Hoffmann, Roger Galbraith, Itai Shavit, Current advances in intraosseous infusion – A systematic review, *RESUSCITATION-Official Journal of the European Resuscitation Council*, Volume 83, Issue 1, Pages 20–26, January 2012
6. Ghazali, A. and Oriot, D, Lardeur JY, Oriot D, 'A Prospective Area-Based Analysis of the use of Intraosseous Access in Children', *Austin Pediatr* - Volume 3 Issue 1 - 2016
7. Hansen M, Meckler G, Spiro D, Newgard C, Intraosseous line use, complications, and outcomes among a population-based cohort of children presenting to California hospitals, *Pediatric Emergency Care*, 27(10):928-932, 01 Oct 2011
8. Kuensting LL, DeBoer S, Holleran R, Shultz BL, Steinmann RA, Venella J, Difficult Venous Access in Children: Taking Control, *Journal on Emergency Nursing*, Volume 35, Issue 5, Pages 419–424, September 2009
9. Luck RP, Haines C, Mull CC, Intraosseous Access, *The Journal Of Emergency Medicine*, Volume 39, Issue 4, Pages 468–475, October 2014
10. Monica E. Kleinman, Leon Chameides, Stephen M. Schexnayder, 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, Vol.122, No 18_suppl_3, Part 14: Pediatric Advanced Life Support, 2 Nov 2010
11. Nkhensani Mogale, Albert-Neels van Schoor, Marius C. Bosman, A theoretical alternative intraosseous infusion site in severely hypovolemic children, *Afr J Prim Health Care Fam Med*, 7(1): 835, 2015
12. Patricia O'Malley, Isabel Barata, Sally Snow, Death of a Child in the Emergency Department, *Pediatrics*, *Annals of Emergency Medicine*, and *Journal of Emergency Nursing*, 10.1542 Volume 134, Number 1, 2014-1246, July 2014
13. P. K. Suominen, E. Nurmi, K. Lauerma, 'Intraosseous access in neonates and infants: Risk of severe complications - A case report' *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Volume 59, Issue 10, 1389-1393, Nov 2015
14. Peter Hallas, Mikkel Brabrand, Lars Folkestad, Complication with Intraosseous Access: Scandinavian Users' Experience, *West J of Med*.14(5): 440–443, 2013 Sept
15. Reuter-Rice Karin, Patrick Dana, Kantor Elizabeth, Nolin Cathy, Foley Jennifer, Characteristics of Children Who Undergo Intraosseous Needle Placement, *Advanced Emergency Nursing Journal*, Volume:37, Number 4, page 301 - 307, October/December 2015
16. Ricardo Américo Ribeiro de Sá, Clayton Lima Melo, Raquel Batista Dantas, Luciana Valverde Vieira Delfim, Vascular access through the intraosseous route in pediatric emergencies, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, vol.24 no.4 São Paulo out./dez. 2012
17. Rose, E, The Evidence-Based Use Of Intraosseous Lines In Pediatric Patients', *Pediatric Emergency Medicine Practice*, Volume 9, Number 6, June 2012.
18. Reuter-Rice K¹, Patrick D, Kantor E, Nolin C, Foley J, Characteristics of Children Who Undergo Intraosseous Needle Placement, *Advanced Emergency Nursing Journal*, 37(4):301-307, 01 Oct 2015
19. Valerie A Rosetti, Bruce M Thompson, Jeff Miller, James R Mateer, Charles Aprahamian, Intraosseous infusion: An alternative route of pediatric intravascular access, *Annals of Emergency Medicine*, Volume 14, Issue 9, Pages 885–888, September 1985
20. Vijendra Pal Singh, Manish Jain, Abhishake Kumar, Interosseous cannulation, a life-saving vascular access in resuscitation of an infant in cardiac arrest, *Central Journal of ISA (A Publication of Indian Society of Anaesthesiologists)*, January 2017
21. Whitney R, Langhan M, Vascular Access in Pediatric Patients in the Emergency Department: Types of Access, Indications, and Complications, *Pediatr Emerg Med Pract*, 14(6):1-20, June 2017

SUMMARY

USE OF INTRAOSSEOUS ACCESS IN PEDIATRIC EMERGENCY CARE IN GEORGIA

Kikodze N., Nemsadze K., Togonidze G., Nadareishvili I.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi Georgia

Intraosseous Access (IO) has obtained an increasingly valued place in emergency medical care cases when peripheral access venous access is not possible. This has also been demonstrated in pediatric settings. The method though has never been applied in Georgia, let alone pediatric emergencies. Therefore we conducted the study to access opportunities for IO use introduction in pediatric emergency care in Georgia.

A quasi experimental study was conducted with 24 patients undergoing IO and further 40 receiving central venous access for their condition management. A number of parameters were monitored

and reported. Additionally, a pre- and post-test was used to assess the specially trained medical personnel. The study groups outcomes were described, while personal assessment was analyzed.

The study demonstrates that with proper training and in certain indications, the internationally approved method can be safely used in Georgian healthcare settings, including pediatric emergency management. The method should be included into the Georgian patient management guidelines, provided proper training is delivered to the personnel.

Keywords: Intraosseous Access, intraosseous catheter, pediatric emergency care, intraosseous line, pediatric resuscitation, vascular access.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИКОСТНОГО ДОСТУПА ДЛЯ ИНФУЗИИ В УСЛОВИЯХ ДЕТСКОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ В ГРУЗИИ

Кикодзе Н.Р., Немсадзе К.П.,
Тогонидзе Г.З., Надареишвили И.Г.

Медицинский университет им. Давида Твилдиани, Тбилиси, Грузия

В условиях невозможности осуществления периферического венозного подхода ввиду развития неотложных состояний, одним из значимых инструментов остаётся внутривенный доступ. Указанный метод применяется не только на взрослых пациентах, но и в педиатрической практике. Хотя, следует отметить, что использование данного метода в Грузии широко не практикуется. Исходя из вышеизложенного, целью проводимого исследования явились апробация и оценка эффективности метода и возможности его внедрения в Грузии.

Проведено квазиэкспериментальное исследование с участием 24 пациентов, которым была произведена инфузия посредством внутрикостного подхода, и 40 пациентах, получившим инфузию путём центрального венозного доступа. Проанализированы результаты и все полученные параметры. Проведено обучение медицинского персонала, используя соответствующую систему тестирования. Выявлено, что всемирно признанный, апробированный и эффективно проявивший себя метод внутрикостного доступа успешно может быть внедрён в здравоохранение Грузии, в том числе и для лечения пациентов детского возраста в

неотложных ситуациях. Авторы также рекомендуют внесение описания и возможности применения метода в учебные руководства и рекомендательную документацию, а также безотлагательное проведение соответствующих тренингов медицинского персонала.

რეზიუმე

ძვალშიდა მიდგომის გამოყენება ბავშვთა გადაუდებელი დახმარების პირობებში საქართველოში

ნ.კიქოდე, ქ.ნემსაძე, გ.ტოგონიძე, ი.ნადარეიშვილი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ძვალშიდა მიდგომა პერიფერული ვენური მიდგომის შეუძლებლობისას გადაუდებელ შემთხვევათა მენეჯმენტის პირობებში წარმოადგენს ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ინსტრუმენტს. აღნიშნული მეთოდი გამოიყენება არა მარტო მოზრდილთა, არამედ პედიატრიული ასაკის პაციენტებში, თუმცა აღსანიშნავია, რომ მისი პრაქტიკული გამოყენება საქართველოში ნულის ტოლია. სწორედ ამიტომ, ბავშვთა გადაუდებელი დახმარების პირობებში ჩატარდა კვლევა აღნიშნული მეთოდის უფრო ფართოდ წარდგენისა და მისი დანერგვის შესაძლებლობის უზრუნველსაყოფად.

კვაზიექპერიმენტული კვლევა ჩატარდა ძვალშიდა მიდგომის დახმარებით გაწეულ 24 პაციენტსა და ცენტრალური ვენური კათეტერის მეშვეობით გაწეულ 40 პაციენტზე შესაბამისი პარამეტრების მონიტორინგით. სამედიცინო პერსონალის ტრენინგის და მონიტორინგისთვის გამოყენებული იყო პრე- და პოსტ-ტესტირების სისტემა. აღწერილია საკვლევ ჯგუფთა გამოსავალი და სამედიცინო პერსონალის შეფასება/ანალიზი.

ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ საერთაშორისოდ აღიარებული მეთოდი შესაბამისი ჩვენებებისა და პერსონალის სათანადო ტრენინგების შემთხვევაში შესაძლოა დაინერგოს საქართველოს ჯანდაცვის პარამეტრებში, მათ შორის ბავშვთა გადაუდებელი დახმარების პირობებში, და პერსონალის შესაბამისი ტრენინგის შემთხვევაში გამოყენებულ იქნას პაციენტთა მართვის ქართულ სახელმძღვანელოებსა და გაიდლაინებში.

SALIVARY CORTISOL LEVELS AND RESPONSE TO THE REMISSION INDUCTION TREATMENT IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

¹Lombera-Mora S., ¹López-Facundo N.A., ²Layton Tovar C.F., ³Mendieta-Zerón H.

¹Hospital Materno-Infantil ISSEMYM; ²Coordinación de Hospitales de Alta Especialidad (CHAE), Secretaría de Salud;
³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex), Ciprés Grupo Médico CGM, Toluca, Mexico

Among children the most common types of cancer are leukemias [1]. Acute leukemias constitute between 30 and 38% of malignant neoplasms in children, corresponding in 80% to Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and in 20% to Acute Myeloblastic Leukemia (AML), respectively [2].

ALL is a malignant disorder that originates in a single hematopoietic cell progenitor of B or T lymphocytes and is characterized by a loss of differentiation of lymphoid progenitors producing an increase in immature lymphoblastic cells [3]. It has been reported that 60% of ALL cases occur to children under 20 years of age [4].

In Mexico, cancer in children and adolescents is considered a public health problem [5] urging the need that, through the conjunction of knowledge of epidemiology, biochemistry and genomics, new biomarkers can be identified for a more timely diagnosis, more specific treatment or for monitoring the quality of response to treatment (prognosis).

Glucocorticoids, such as prednisone and dexamethasone, play an important role in the ALL treatment. However, high doses of glucocorticoids may cause suppression of the hypothalamic-adrenal-pituitary axis (HPA) [6]. More specifically, steroids are a fundamental drug in the initial phase of the ALL treatment, during the induction, following the Berlin-Frankfurt-Munich protocol (BFM). They are used in a continuous scheme throughout the induction phase that lasts 28 days, at doses between 40 and 60 mg/m²/day of prednisolone or 10 mg/m²/day of dexamethasone with gradual decrements [7].

In recent years, the use of saliva samples to determine concentrations of a wide variety of antibodies, drugs, hormones and tumor markers has spread over the world [8,9]. For example, it is well known that the salivary concentrations of free soluble steroids such as cortisol, reflect approximately 10% of plasma concentrations [10]. The alternative to use the saliva as biological fluid to process samples can be very useful for quantify the level of cortisol as a parameter of evaluation of adrenal function in cases of chemotherapy for ALL, a situation so far unpublished in our country.

The appearance and duration of HPA axis suppression after glucocorticoid therapy for childhood ALL is still not clear. In one study it was presented in almost all children in the first days after the glucocorticoid treatment suspension. Most of the children recovered in a few weeks, but few children lasted up to 34 weeks with adrenal insufficiency [11].

The adrenal insufficiency derived from the treatment against ALL is subtle and manifests as deterioration of the cortisol response to stress. The recuperation has marked interindividual variation [12].

The objective of this project was to determine whether there is an augmented risk for a bad evolution as estimated with the basal and after 8 days of the induction treatment cortisol levels.

Material and methods. This was a clinical, prospective and analytical study developed in the Service of Hematology of the Maternal and Child Hospital of ISSEMYM, in Toluca, Mexico.

The protocol was explained to parents of patients with recent ALL diagnosis and to the children themselves, with an age range

between 3 and 18 years. Patients who previously were exposed to steroids were excluded from the study.

The sample was not probabilistic, it was at the convenience of the patients who agreed to enter the study in a period of six months to process the samples before the expiration of the kit.

Weight and height were measured to one decimal place while wearing the child was wearing light clothing and without shoes, using a calibrated digital scale with stadiometer (Seca). Body Mass Index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m²).

Blood samples were collected to measure glucose (mg/dL), uric acid (mg/dL) (Siemens advia 1800) and hematometry (Sysmex XL 2000). All measurements followed standardized procedures according to International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

After 8 hours of fasting, saliva samples were taken in a sterile bottle or a tube of 20 cc, which were kept in refrigeration at 4°C until analysis. The first measurement was made at the diagnosis day of ALL and the second after the phase of induction, following the St. Jude chemotherapy protocols. The quantification was performed in the Research Laboratory of Ciprés Grupo Médico S.C. (CGM) using the ELISA kit of Salimetrics (USA).

A peripheral blood count of less than 1000 absolute blasts after a week of prednisone was defined as a good response to treatment; higher values or death were defined as bad response.

The values were expressed as mean and standard deviation (SD). The Mann-Whitney U test was used to compare the variables values per gender or type of evolution. Spearman correlation was performed among the variables age, BMI, uric acid, glucose, leukocytes, platelets, cortisol at the time of diagnosis and at 8 after the beginning of induction therapy. According to the patients' evolution, Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were made for salivary cortisol levels and uric acid. The SPSS ver. 22 statistical software package (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used. A P value of ≤ 0.05 was considered statistically significant in all tests.

This study was approved by the ethics committee of the Maternal and Child Hospital of ISSEMYM (code: 1-19). All of the procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the General Health Law of Mexico. Informed consent was obtained from the children's parents and verbal informed assent, from the students. The identity of the patient was respected and kept in privacy.

Results and discussion. We included 20 patients who were measured salivary cortisol at the time of their diagnosis and 8 days after starting steroid treatment. Between the studied patients we found that 9 (45%) were girls and 11 (55%) were boys; as shown in graph 1, the age range was between 4 and 14 years, with an average of 108.7 months (9 years). Table 1 shows the general characteristics of the population of this study.

Table 1. General characteristics of the patients

Variable	Mean	Standard Deviation
Age (years)	108,7	60,6
BMI (kg/m ²)	17,0	4,4
Uric acid (mg)	5,5	2,3
Glucose (mg)	91,3	15,0
Leukocytes (x 10 ⁹ /L)	24,526	50,551
Platelets (x 10 ⁹ /L)	80,611	49,334
Basal cortisol (µg/dL)	0,1039	0,175
Cortisol after induction (µg/dL)	0,2424	0,562

Correlations were made of the response to treatment with the following variables: age, BMI, uric acid, glucose, leukocytes, platelets, cortisol at the time of diagnosis and at 8 days after having started the induction therapy. Through the Spearman correlation the only ones that showed statistical significance in a positive sense were age with BMI ($r^2 = 0,590$, $p = 0,013$), uric acid with leukocyte number ($r^2 = 0,503$, $p = 0,028$) and in a negative sense BMI with the leukocytes' count ($r^2 = -0,551$, $p = 0,022$).

When comparing the variables between genders, the only sig-

nificant difference was that for erythrocytes (Table 2); meanwhile, there were no any difference between the two types of responses to the induction treatment (Table 3) of the variables analyzed, even in this case the percentage of blasts was similar in the two groups (8,56 in the Bad Response Group and 9,2 in the Good Response Group). Notwithstanding, it was found that salivary cortisol levels had a greater area under the curve (AUC) than uric acid levels as predictors of a poor response to the induction to remission (Fig.).

Table 2. Variables comparison between gender

Variable	Girls (N = 9) Mean (SD)	Boys (N = 11) Mean (SD)	P
Age (months)	88,2 (52,9)	125,4 (63,6)	0,269
BMI (kg/m ²)	16,1 (3,56)	18,03 (5,30)	0,5
Uric acid (mg/dL)	5,27 (1,88)	5,71 (2,70)	0,901
Erythrocytes (x 10 ⁹ /L)	2,28 (0,75)	3,11 (0,89)	0,036
Glucose (mg/gL)	87 (10,72)	94,81 (17,49)	0,402
Hb (g/dL)	7,3 (2,37)	9,68 (2,81)	0,087
Leukocytes (x 10 ⁹ /L)	9,36 (5,63)	36,931 (66,73)	0,879
Neutrophils (x 10 ⁹ /L)	,865 (1,080)	2,291 (2,091)	0,087
Platelets (x 10 ⁹ /L)	91,555 (44,384)	69,666 (54,152)	0,309
Basal cortisol (µg/dL)	0,0624 (0,06)	0,137 (0,22)	0,518
Cortisol after induction (µg/dL)	0,150 (0,24)	0,334 (0,78)	0,229

Table 3. Variables comparison per response to the treatment

Variable	Bad response (N = 6)	Good response (N = 14)	P
Age (months)	107,93 (62,75)	110,50 (60,92)	0,967
BMI (kg/m ²)	17,28 (4,57)	1,36 (0,198)	0,571
Uric acid (mg/dL)	5,93 (2,36)	4,65 (2,23)	0,219
Erythrocytes (x 10 ⁹ /L)	2,48 (0,85)	3,31 (0,83)	0,069
Glucose (mg/gL)	90,28 (11,06)	93,66 (22,98)	0,804
Hb (g/dL)	7,90 (2,76)	10,26 (2,44)	0,083
Leukocytes (x 10 ⁹ /L)	20,400 (44,547)	34,151 (66,27)	0,804
Neutrophils (x 10 ⁹ /L)	1,361 (1,523)	2,321 (2,411)	0,364
Platelets (x 10 ⁹ /L)	79,461 (47,760)	83,600 (59,036)	0,921
Basal cortisol (µg/dL)	0,0756 (0,0766)	0,169 (0,30)	0,773
Cortisol after induction (µg/dL)	0,251 (0,633)	0,216 (0,36)	0,926
Blasts (%)	8,56 (15,57)	9,2 (9,89)	

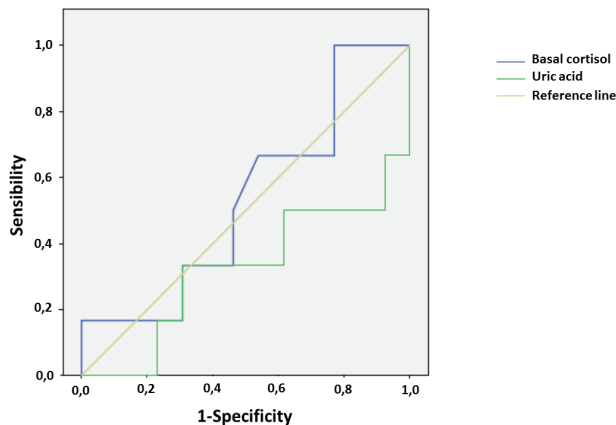


Fig. ROC curve of basal salivary cortisol and uric acid as predictors of a poor response to the induction to remission

A higher incidence of adverse effects, especially sepsis and septic shock, had been expected, in relation to the use of dexamethasone in chemotherapy schemes against ALL; and these events are principally diagnosed during the maintenance phase [13]. The explanation of these undesired and feared side effects could be by the HPA suppression caused by dexamethasone; decreasing in a drastic way the cortisol production, which in turn represents an insufficient response to stress, which would generate an impact in the immune system with an inadequate host response to infections. This situation constitutes and remains a cause of mortality and morbidity in children treated with ALL [14]. However unexpectedly in our pilot study, the level of cortisol after 8 days of the beginning of the induction phase was on average higher than the baseline.

In the studied population of this survey the basal cortisol was reported higher than normal reference ranges for healthy children [15,16] and this time of measure was related to a worse response to the treatment of induction to remission. It has been described that the use of dexamethasone is correlated in an important way to adverse events, being the main complications fever, neutropenia and infection. In fact, infections cause 68% of the deaths in the period of induction to remission; in some studies it is reported that the most frequent site is in the colon, due to colitis neutropenia; however, others report some cases due to respiratory infections, infections associated with catheters, infections in the nervous system and even nosocomial infections without known initial focus [17,18].

Logically speaking the higher basal cortisol levels of the patients with ALL would be associated with a greater response to stress [19,20], that is, with a greater attack to the patient's general condition at the time of starting chemotherapy. It calls the attention that the few studies analyzing the salivary cortisol levels in patients treated for ALL have focused the main issue after the induction phase but the basal levels have not been studied and probably they can reflect the degree of the stressful condition attacking the child's organism.

Finally, it is mandatory to analyze the rates of infection and mortality in every Hematology Service, to decide whether prophylactic antibiotic therapy in thus patients with adverse risk factors or a lower dose of steroids to reduce the risk of adrenal-immune suppression that leads to severe infections could be plausible.

A limitation of this study is the small number of patients included, for what we consider to keep on this research line in a wider population parameters, adding more variables such as cortisol in blood to perform a correlation with salivary cortisol, and with a with closer and long-term follow-up.

Conclusions. In this first approach, basal salivary cortisol had a larger area under the curve in the ROC curve as predictor of a bad response than uric acid, situation that still needs future studies. The option to measure salivary cortisol offers great advantages that should be explored in terms of its clinical utility to check the ACTH-cortisol axis in patients with ALL who receive chemotherapy avoiding the stress of venipuncture.

Acknowledgments. This work was partially funded by Ciprés Grupo Médico.

REFERENCES

- Hernández AQ, Beatriz A, Sumano R, Solís RMÁ, Vallejo MV. Neoplasias malignas en los niños del Hospital General de Oaxaca, entre 1999 y 2011. // *Rev Mex Pediatr.* 2013;80(4):136-141.
- Saletta F, Seng MS, Lau LMS. Advances in paediatric cancer treatment. // *Transl Pediatr.* 2014;3(2):156-82.
- Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. // *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1645-66.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. *Williams Hematology.* 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2016. 2528 p.
- Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective // *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(1):13-26.
- Rensen N, Gemke RJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD008727.
- Perdomo I, Linares A, Acevedo L, Coll M. Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal después de la quimioterapia de inducción en niños con leucemia linfocítica aguda. // *Iatreia.* 2016;29(1):18-26.
- Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Mur Villar N, García García I, Rodríguez López MA, Ortegón Piñero A, et al. Salivary cortisol as an indicator of physiological stress in children and adults; a systematic review. // *Nutr Hosp.* 2014;29(5):960-8.
- Fujii T, Schug J, Nishina K, Takahashi T, Okada H, Takagishi H. Relationship between Salivary Oxytocin Levels and Generosity in Preschoolers. // *Sci Rep.* 2016;6:38662.
- Vining RF, McGinley RA, Symons RG. Hormones in saliva: mode of entry and consequent implications for clinical interpretation. // *Clin Chem.* 1983;29(10):1752-6.
- Gordijn MS, Gemke RJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(5):CD008727.
- Salem MA, Tantawy AA, El Sedfy HH, El Laboudy MA, Toaima DN, Mahmoud NH, et al. A prospective study of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy. // *Hematology.* 2015;20(6):320-7.
- Te Poele EM, de Bont ESJM, Marike Boezen H, Revesz T, Bökkerink JPM, Beishuizen A, et al. Dexamethasone in the maintenance phase of acute lymphoblastic leukaemia treatment: is the risk of lethal infections too high? // *Eur J Cancer.* 1990. 2007;43(17):2532-6.
- Shulman DI, Palmert MR, Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. // *Pediatrics.* 2007;119(2):e484-494.
- Törnhaage CJ. Reference values for morning salivary cortisol

concentrations in healthy school-aged children. // J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15(2):197-204.

16. Rolfsjord LB, Bakkeheim E, Berents TL, Alm J, Skjerven HO, Carlsen K-H, et al. Morning Salivary Cortisol in Young Children: Reference Values and the Effects of Age, Sex, and Acute Bronchiolitis. // J Pediatr. 2017;184:193-198.e3.

17. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. // Leukemia. 2009;23(7):1264-9.

18. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez-Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(3):286-91.

19. Gunnar MR, Bruce J, Hickman SE. Salivary cortisol response to stress in children. // Adv Psychosom Med. 2001;22:52-60.

20. Jessop DS, Turner-Cobb JM. Measurement and meaning of salivary cortisol: a focus on health and disease in children. // Stress. 2008;11(1):1-14.

SUMMARY

SALIVARY CORTISOL LEVELS AND RESPONSE TO THE REMISSION INDUCTION TREATMENT IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

¹Lombera-Mora S., ¹López-Facundo N.A.,
²Layton Tovar C.F., ³Mendieta-Zerón H.

¹ISSEMYM Mother and Child Hospital; ²High Specialty Hospitals Coordination Entity (CHAE), Ministry of Health; ³Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico (UAEMex), Ciprés Grupo Médico CGM, Toluca, Mexico

Cancer in children, and mainly the acute lymphoblastic leukemia (ALL), is considered as one of the leading public health problems in Mexico. Glucocorticoids used to treat ALL may cause suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The aim of the present study was to determine whether cortisol levels in saliva of the patients with ALL are related to the response to the remission induction therapy.

The authors have conducted a clinical, prospective and comparative study. The Mann-Whitney U test was used to compare the variables values by gender or type of evolution. According to the patients' evolution, ROC curves were made for salivary cortisol levels and uric acid. An absolute value of 1000 blasts in peripheral blood count after a week of prednisone regimen was defined as a satisfactory response to the treatment.

Review of the data has shown that area under the salivary cortisol levels' curve (AUC) was greater than that under the uric acid levels', as a predictor of a poor response to the remission induction. There were no statistically significant gender-associated differences in any variables except in erythrocytes.

High levels of cortisol in saliva at the time of diagnosis of ALL seem to be of bad prognosis of the response to the remission induction therapy.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, prognosis, saliva cortisol, steroid.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ И ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

¹Ломбера-Мора С., ¹Лопез-Факундо Н.,
²Лайтон-Товар К., ³Мендиета-Зерон Х.

¹ISSEMYM Больница матери и ребенка; ²Координационное агентство специализированных больниц (CHAE), Министерство здравоохранения; ³Медицинский факультет, Автономный университет Мексики (UAEMex), Ciprés Grupo Médico CGM, Толука, Мексика

Раковые заболевания среди детей, и в основном острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), считается одной из ведущих проблем общественного здравоохранения в Мексике. Глюкокортикоиды, используемые при лечении ОЛЛ, могут вызывать подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Целью настоящего исследования явилось определение связи уровня кортизола слюны пациентов с ОЛЛ с ответом на индукцию ремиссии. Проведено клиническое, проспективное и сравнительное исследование. U-критерий Манна-Уитни использовался для сравнения значений переменных по половому или эволюционному признакам. В соответствии с эволюцией заболевания построены кривые ROC для уровней слюнного кортизола и мочевой кислоты. Абсолютное значение 1000 бластов в подсчете периферической крови после недельного режима преднизона определено как удовлетворительный ответ на лечение. Обзор данных показал, что площадь под кривой показателей слюнного кортизола (AUC) была больше, чем под кривой показателей мочевой кислоты, что является прогностическим показателем неблагоприятного ответа на индукцию ремиссии. Не было статистически значимых различий ни по одной переменной, кроме эритроцитов при контрастировании по половому признаку.

Присутствие высоких уровней кортизола в слюне при диагностировании ОЛЛ, очевидно, является признаком неблагоприятного ответа на терапию индукции ремиссии.

რეზიუმე

კორტიზოლის დონე ნერწყვში და პასუხი რემი-
სიის ინდუქციის თერაპიაზე მწვავე ლიმფობლასტური
ლეიკოზის დროს ბავშვებში

¹ს.ლომბერა-მორა, ¹ნ.ლოპეზ-ფაკუნდო,
²კ.ლაიტონ-ტოვარი, ³ჟ.მენდიეტა-ზერონი

¹დედათა და ბავშვთა საავადმყოფო ISSEMYM; ²სპე-
ციალიზებული საავადმყოფოების საკოორდინაციო
სააგენტო (CHAE), ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტ-
რო; ³მექსიკის ავტონომიური უნივერსიტეტის მედი-
ცინის ფაკულტეტი (UAEMex), ტოლუკა, მექსიკა

ონკოლოგიური დაავადებები ბავშვებში, ძირითადად
კი – მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზი, საზოგადოე-
ბრივი ჯანდაცვის ერთ-ერთ წამყვან პრობლემად ითვ-
ლება მექსიკაში. მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის
სამკურნალოდ გამოყენებულმა გლუკოკორტიკოიდებ-
მა, შესაძლოა გამოიწვიონ პიპოთალამუსურ-ჰიპოფი-
ზურ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის დათრგუნვა.

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პაციენტების ნერწყვში კორტიზოლის დონის კავშირის შეფასება რემისიის ინდექსის თერაპიასთან მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის დროს.

ჩატარებულია კლინიკური, პროსპექტული და შედარებითი კვლევა. მან-უიტნის U-კრიტერიუმში გამოიყენებოდა ცვლადი მანვენებლების შედარებისათვის გენდერული ან ევოლუციური ნიშნებით. დაავადების ევოლუციის შესაბამისად, ნერწყვში კორტიზოლის და შარდმჟავას დონეებისათვის აგებულ იქნა ROC-მრუდები. პრედნიზონის ერთკვირიანი რეჟიმის შემდეგ პერიფერიული სისხლში 1000 ბლასტის აბსოლუტური მანვენებელი შეფასდა, როგორც დამაკ-

მაყოფილებელი პასუხი მკურნალობაზე. მონაცემების ანალიზმა აჩვენა, რომ ფართობი ნერწყვის კორტიზოლის მრუდის ქვეშ (AUC) მეტია, ვიდრე შარდმჟავას მრუდის ქვეშ, რაც რემისიის ინდექსზე არაკეთილსაიმედო პასუხის პროგნოზულ მანვენებელს წარმოადგენს. სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება დადგენილი არ იქნა არც ერთი ცვლადის მიმართ, გარდა ერთობლივების გენდერული ნიშნით კონტრასტირებისა.

ნერწყვის კორტიზოლის მაღალი მანვენებლები მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის დიაგნოსტიკისას, როგორც ჩანს, რემისიის ინდექსის თერაპიაზე არაკეთილსაიმედო პასუხს წარმოადგენს.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ УЧАСТИЯ ВИТАМИНА D И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В РАЗВИТИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Чолокава Н.Н., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б., Джачвадзе М.В., Хундадзе М.С.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии;
департамент педиатрии, Грузия*

Исследования биологических свойств и метаболизма витамина D связаны с его колоссальной ролью в сомато-неврологическом развитии подрастающего поколения. Заинтересованность педиатров [4,29,32] в изучении роли его дефицита вызвана широким распространением гиповитаминоза D по всему миру среди детей и подростков. Согласно популяционным исследованиям, около 50% проживающего в Европе и США детского населения страдает гиповитаминозом D. Из них у 61% уровень 25 (ОН) D не превышает 15-29нг/мл, а у 9% еще намного ниже. В Бразилии D-дефицит зафиксирован у 14% детей до 10 лет, а у подростков он достиг 24%. В Объединенных Арабских Эмиратах дефицит витамина D у детей от 8 до 14 лет намного выше в сравнении с детьми от 2 до 7 лет [2,3,6,19].

Метаболические пути и механизмы действия D-витамина указывают, что его роль не ограничивается только классической функцией (регуляция фосфорно-кальциевого обмена), являясь стероидным прегормоном, он превращается в активные метаболиты, которые модулируют экспрессию генов и активность важнейших физиологических систем. Гормонально-активная форма Vitamin-D-receptor-VDR функционирует во всех клеточных системах человеческого организма [8,14,23].

В настоящее время показано, что активность синтеза холекальциферола [7,19] обратнозависима степени пигментации кожи. Таким образом, дети с темным цветом кожи чаще относятся к группе риска D-авитаминоза. Географические и климатические факторы, загрязнение воздуха, сезонность также существенно влияют на синтез витамина D в организме.

В ходе фотосинтеза (ультрафиолет 280-300 нм) провитамин D (7-дегидрохолестерол) превращается в провитамин D и в дальнейшем (процесс связан с температурой) преобразуется в витамин D (холекальциферол). Строгая системная регуляция этого процесса (путем трансформации в биологически инертные изомеры: люмистерол, тахистерол) предотвращает развитие 25(ОН)D₃ гипервитаминоза. При нутриентном поступлении D витамина указанные процессы

отсутствуют и избыточная доза витамина D может вызвать интоксикацию.

В купферовых клетках печени происходит дальнейшее гидроксирование и образование наиболее активной формы- 1,25(ОН)₂D₃.

В настоящее время витамин D принято рассматривать [24,30] как группу следующих соединений: (D1)-комплекс эргокальциферола с люмистеролом; (D2)- эргокальциферол; (D3)- холекальциферол, носит название «натурального» витамина; (D4)- дигидротрахистерол-провитамин витамина D₃; (D5) - ситокальциферол; (D6) - сигма- кальциферол.

Жирорастворимый витамин D в процессе всасывания в тонком кишечнике переносится по лимфатическим сосудам и попадает в венозную кровь. В тонком кишечнике витамин D, соединившись с солями желчных кислот, образует мицеллы и в качестве микронутриента куммулирует в энтероцитах (пассивная диффузия). При заболеваниях печени и желчного пузыря нарушение желчной секреции значительно меняет (снижение объема, но не скорости) характер пассивной диффузии.

Нарушение всасывания витамина D в желудочно-кишечном тракте может быть также связано со следующими заболеваниями тонкого кишечника: целиакией и муковисцидозом.

Согласно многочисленным исследованиям [24,25], показано, что экспрессия витамина D осуществляется в костях, почках, поджелудочной железе, поперечно-полосатой и гладкой мускулатуре, клетках головного мозга, органах репродукции и др. Основным механизмом эффекта действия витамина D являются геномные процессы. Показано, [26], что 7-10% активируемых генов участвуют в регуляции гомеостаза фосфора и кальция, таким образом, кальцитриол выполняет важную роль в профилактике и лечении рахита.

Уровень обеспеченности витамином D ассоциирован с развитием инфекционных, сердечно-сосудистых, хронических воспалительных, аллергических, аутоиммунных и различных неопластических заболеваний.

В педиатрии витамин D признан ключевым фактором

формирования и развития морфологической структуры костной ткани детского организма. Он контролирует не только содержание фосфора и кальция в крови, но и их непосредственное всасывание как поступившего нутриента. На основе гормональной регуляции витамин Д участвует в усвоении магния и кальция, что играет значимую роль при формировании и развитии зубов, а также процесса скелетного роста детей всех возрастных групп.

В настоящее время считается, что в цельной крови взрослого человека оптимальный уровень витамина Д (как антирахитический фактор) находится в пределах 1,65-4,12 мкг/100 мл; витамина Д₂ (кальциферол) – 2,75 (1,25-4,13) мкг/100 мл [1,8].

Высказано предположение [25], что потребность в холекальцифероле организм может обеспечить за счёт его эндогенного синтеза в коже, что не совсем убедительно, т.к. при адекватной инсоляции скорость фотосинтеза не превышает 0,37 – 0,45 мкг /см²/час.

Кальцидиол имеет период полураспада в крови около 2-3 недель. Период полураспада кальцитриола не превышает четырёх часов, и его уровень жёстко регулируется сывороточными уровнями паратгормона, кальция и фосфора. В настоящее время общепринятой оптимальной концентрацией кальцидиола считается 30-40 нг/мл в плазме крови. При этом уровне кальцидиола избыточный синтез паратгормона блокируется полностью и баланс обратной связи с уровнем 25(ОН) Д₃ становится оптимальным.

Согласно многочисленным педиатрическим исследованиям [7,12], в последние годы наблюдается рост частоты и тяжести врожденной и приобретенной патологии опорно-двигательного аппарата, снижение показателей костной массы, ее минеральной плотности, что, указывает на ярко выраженный Д-авитаминоз. При дефиците витамина Д физиологический контроль транспорта кальция резко падает, а при значительном снижении уровня кальция в крови развиваются гиперпаратиреоз и остеопения.

Исключительно опасен дефицит витамина Д во время беременности, особенно в последнем триместре. Несмотря на нормальный уровень кальция в крови и отсутствие заметных изменений костной морфологии у новорожденного, по мнению клиницистов педиатров (30,32) первая неделя и месяц его жизни находятся под риском развития остеопении и рахита. Клинически наблюдается мышечная слабость или деформация нижних конечностей, которая в дальнейшем может вызвать всеческие проблемы при ходьбе. У детей с еще открытыми эпифизарными пластинками зафиксирован Д-авитаминоз.

Особенно необходимо обеспечить витамином Д детей в том возрастном периоде (второй и третий годы жизни), когда они перестают получать обогащенные витамином Д продукты, а эндогенный синтез Д витамина под влиянием инсоляции ещё недостаточен.

Накопление запасов кальция и витамина Д происходит в основном в последние месяцы беременности, поэтому у недоношенных детей риск заболеть рахитом особенно высок.

Согласно современным представлениям [17], низкое содержание 25 (ОН) Д в крови детей младших возрастных групп приводит к нарушениям формирования структуры и функции головного мозга, что особенно сказывается в критические периоды его развития. По мнению ряда авторов [12,21], наступают долгосрочные негативные последствия со стороны нервно-моторного аппарата ребенка. У детей до трех лет при Д – авитаминозе развивается рахит, а у более старших детей формируется остеопенический синдром. Меняется процесс

минерализации хондроцитов пластинки роста, что может вызвать риск возникновения болезни Блаунта.

Постоянной проблемой клинической педиатрии [16] являются вопросы Д-дефицита, которые принято называть «классической проблемой рахита». Представление «нутриционный рахит» (nutritional rickets) в настоящее время сливается с понятием «витамин Д-дефицитный рахит». Всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита [20,27] ставит дискуссионными многие вопросы, считая рахит не только болезнью но и синдромом. По современному [31] представлению это полиэтиологическое обменное заболевание в виде неспецифического синдрома, связанное с функциональной недостаточностью систем, обеспечивающих растущий детский организм кальцием и фосфором.

Кальций участвует в минерализации костей, способствует передаче нервных импульсов, является важным фактором свёртывания крови, принимает непосредственное участие в мышечном сокращении.

Так как проведение импульсаций на поперечнополосатую мускулатуру является кальцийзависимым процессом, любое снижение уровня кальцитриола нарушает нормальную функцию нервно-мышечного аппарата, двигательная активность падает.

Кальциферол обеспечивает полноценность нервных импульсов, способствует восстановлению окружающих нерв-защитных оболочек. Дефицит 25 (ОН) Д приводит к нарушениям клеточной транскрипции, что определяет преимущественность процессов митоза или апоптоза. Согласно современным представлениям [9], нейротрофины и фактор роста регулируют клеточную миелинизацию, формируют синаптические связи.

Д-авитаминоз в перинатальном периоде может стать причиной развития спектра таких заболеваний, как рассеянный склероз, шизофрения, сердечно-сосудистая патология, диабет I типа, рак, а также остеопороз.

В настоящее время среди неинфекционных заболеваний (кардиоваскулярная патология, онкологические процессы, сахарный диабет) значимую позицию занимает остеопороз. Его медико-социальная значимость обусловлена не только тяжёлыми осложнениями в виде риска переломов костей скелета, но и формированием большого количества заболеваний и синдромов, связанных с дефицитом Д витамина и нарушением его метаболизма.

Согласно статистическим данным [11], у большинства детей с нарушениями кальций-фосфорного обмена обычно наблюдаются различные формы патологии опорно-двигательного аппарата. Патология кальций-фосфорного обмена идентифицирована у 100% детей с болезнью Блаунта, у 85,5% детей с остаточными проявлениями рахита, у 71,5% детей с врожденными вывихами бедра, у 75,5% детей с врожденной косолапостью. Снижение показателей костной массы описано почти у 42% детей в возрасте от 5 до 16 лет [17,28].

Риск развития алиментарного рахита связан как с авитаминозом Д, так и недостаточным поступлением кальция и фосфора с пищей. Для детей в возрасте от 0 до 6 и от 6 до 12 месяцев оптимальное поступление кальция составляет 200 мг/сут. и 260 мг/сут., соответственно. Для детей старше 12 месяцев 500 мг/сут. Однако, клинические признаки гипокальциемии (частые судороги в нижних конечностях, задержка роста, раздражительность, вялость) обычно возникают на несколько месяцев раньше до появления костных деформаций.

Согласно современным представлениям [13,15], соматоневрологическое проявление витамин Д-дефицитного ра-

хита, нарушения со стороны центральной и вегетативной нервных систем отмечаются при любой степени выраженности этой патологии и всегда предшествуют опорно-двигательной симптоматике.

В настоящее время клиническая педиатрия [15,18,22] оценивает степень выраженности костного рахита на основе открытости (увеличение) большого родничка, формы лобных бугров, характера размягчения костей черепа (краниомалация), отчётливости Гаррисовой борозды, появления рахитических «чётков», а также объёмного увеличения запястий, лодыжек и деформации трубчатых костей (саблевидность, икс-образность). Задержке моторного развития обычно сопутствуют опоздание прорезывания зубов и патология зубной эмали. Дети делают первые шаги и начинают ходить намного позже положенного времени, жалуются на боли в мышцах и костях. На фоне обще-мозговых, проводниковых и вегетативных нарушений отмечается ригидность и гиперрефлексия.

Недостаточность поступления Д витамина с пищей, а также его образования в коже вначале вызывает снижение уровня 25(ОН) Д и развитие гипокальциемии, во время которой уровень фосфора в крови продолжает оставаться в норме, а уровень 1,25(ОН)2Д даже повышается. При дальнейшем снижении уровня кальцидиола поддержание нормальной концентрации кальция в крови обычно осуществляется за счет деминерализации костей. В указанном процессе также участвует паратиреоидный гормон. Тяжелый дефицит 25(ОН)Д вызывает декомпенсацию указанных процессов, развиваются гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови и костная деминерализация: не минерализуется остеоид (остеомаляция), останавливается энхондральная кальцификация эпифизарной пластинки до ее возможной деформации.

Кальцитриол (биологически активная форма витамина Д) стимулирует активность остеобластов, способствует минерализации костного матрикса, увеличивает активность и число остеокластов, а также принимает участие в процессах костной резорбции. Формируются микромозоли в костях, наступает заживление микропереломов, повышается прочность и плотность костной массы.

На стадии остеокластогенеза кальцитриол стимулирует созревание дифференцирования клеток - предшественников остеокластов, их превращение в моноциты. С другой стороны, он принимает также непосредственное участие в дифференцировании остеокластов на основе механизмов, в которых участвуют остеоциты.

Согласно современным представлениям, Д-гормон влияет на дифференцирование и пролиферацию клеток скелетных мышц, а также функционирование кальцийзависимых механизмов, играющих значимую роль в процессах мышечного сокращения [26].

В настоящее время Д гипервитаминоз не считается более опасным в сравнении с его дефицитом. Поэтому его профилактические дозы возросли почти в несколько раз, однако всегда оставались индивидуальными. Общепринято, что дети в возрасте до года не должны получать Д витамин больше 25,0 мкг/сутки, дети до 10 лет больше 50,0 мкг/сутки, а юноши - 100,0 мкг/сутки. При хроническом гипервитаминозе Д у детей наблюдается следующая клиническая симптоматика: нарушение режима сна и отдыха, капризность, вялость, снижение веса, диспепсия, боли в спине, пояснице, тошнота, нестабильный стул, подергивание мышц, жалобы на боли в ногах и руках. Кожа становится сухой и шершавой. Когда организм получает витамин Д в превышающем

физиологическую потребность количестве, он депонируется в жировых тканях и сохраняется несколько месяцев.

Клинико-лабораторными проявлениями гипервитаминоза Д являются гиперкальциемия, гиперфосфатемия, подавление паратиреоидного гормона. В результате этих нарушений развиваются нефрокальциноз и кальцификация мягких тканей, а также кровеносных сосудов.

Случаи гипервитаминоза Д крайне редки. По некоторым данным [10] его уровень, даже выше 500-700 нмоль/л, не вызывает токсических последствий. Передозировка витамина Д значительно повышает уровень кальцидиола и витамин Д – связывающий белок теряет способность целиком захватывать 25(ОН) Д. В результате этого, в начале может развиваться даже гиперкальциемия, содержание в крови 25(ОН)Д становится высоким. При хроническом гипервитаминозе развиваются гиперкальциурия и снижение активности паратиреоидного гормона. Группа кальций регулирующих гормонов представлена 25(ОН) Д3, кальцитриолом и паратиреоидным гормоном. Основной функцией, « так называемой тройки», является поддержание в плазме крови физиологического уровня кальция и абсорбции фосфора путем прямого или опосредованного влияния на органы-мишени.

Согласно современным представлениям [5], определения рахита не должны иметь монодисциплинарную форму с узкой акцентуацией нарушений дифференцирования хондроцитов, минерализации пластинки роста и остероидов.

Клиническое понимание рахита далеко выходит за рамки единой нозологии и охватывает множество болезней, возникающих в критические периоды развития ребёнка. В настоящее время [16,18] принято говорить о группе заболеваний детского организма, связанных как с недостаточным поступлением витамина Д, так и нарушениями процессов его метаболизма, что приводит к патологии различных видов обмена (в первую очередь, фосфорно-кальциевого) и нарушениям функционирования многих органов и систем. Значимость поражений центральной и вегетативной нервных систем при этих заболеваниях отчётливо наблюдается в соматоневрологической и нейропедиатрической практике.

Таким образом, опубликованные данные показывают, что ключевым элементом, необходимым для поддержания оптимального состояния опорно-двигательного аппарата детей всех возрастных групп, является витамин Д, который обеспечивает не только регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, но и поддерживает функционирование многих органов тканей. Дефицит витамина Д стал важной проблемой современной педиатрии. Нарушение его метаболизма является причиной развития рахита и формирования остеопенической симптоматики в критические периоды формирования скелета и пиковой костной массы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Archivist. Vitamin D deficiency and rickets: last BMY.ADL. Online First pub.24,2016
2. Avagyan D, Neupane S. et al. Vitamin D status in preschool children in rural Nepal // Public Health 2016; 19:470-6
3. Botros R.M.Sabry Y.M. et al. Vitamin D deficiency among healthy Egyptian females // Nutr. 2015, 62(7):314-21
4. Arach Hossein-nezhad. Vitamin D for Health: A global Perspective. Mayo // Clinic Proceedings 2013; 88(7): 720-755.
5. Aranow C. Vitamin D and the Immune System // J. Investig Med. 2011 Aug; 59(6):881-886.
6. Ashraf T. Soliman, Vincenzo De Sanctis, Rania Elalailu, Said

- Bedair, and Islam Kassem Vitamin D deficiency in adolescents// Indian Endocrinol Metab. 2014 Nov; 18 (Suppl 1):S9-S16.
7. Atapattu N, Shaw N, Hgler W. Relationshi Between serum 25-hydroxyvitamin S and parathyroid hormone in the search for a biochemical defication of Vitamin D deficiency in children. // *Pediatr Res.* 2013; 74(5):552-556.
8. Carter GD, Phinney KW. Assessing Vitamin D status: time for a rethink? // *Clin Chem.* 2014; 60(6):809-811. [PubMed].
9. Carr R, Mahmood D, Me Evoy A. Vitamin D and Vitamin D deficiency: How much do parents know. // *Arch. Dis. Child.* 2015; 100(3):84.
10. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomized intervention studies. // *BMJ.* 2014; 348:g1903. doi.1136/bmj.g.1903
11. Cetinkaya MF, Cekmez G, et al. Lower Vitamin D levels are associated with increased Risk of early-onset Neonatal Sepsis in Term Infants. // *Perinat.* 2015; 35(1):39-45
12. Cesur Y, Yuca SA, Kays A, Yilmaz C, Bay A. deficiency rickets in infants presenting with hypocalcemic convulsions. // *West Indian Med. J.* 2013; 62(3):201-2014. [PubMed].
13. Craig F. Munns, Nick Shaw et al. Global consensus recommendations on prevention and management of Nutritional rickets // *Norm Res Pediatr.* 2016; 85:83-106
14. Khundadze M, Mkheidze R. et al. The causes and symptoms of somatoform disorders in children (review). // *Georgian Medical News.* 2015; 9(246):59-65
15. Kim Y.Y. et al. // *www.Y.STAGE* as advance publication 2016.15.05
16. Klineberg A.B; Bibby H et al. Adolescent chronic fatigue syndrome and somatoform disorders. A prospective clinical study // *Y. of pediatrics and child health* 2014; 50:775-781
17. Shepelkevich A.P. Current approaches to prevention and treatment of vitamin D deficiency. // *международные обзоры: клиническая практика и здоровье* 2016, 4, 1.
18. Zakharova N; Trogonova T; Gromova O, et al. Vitamin D insufficiency in adolescents: Results of Year-Round Screening in Moscow. // *Pediatric pharmacology,* 2015; 12(5):528-531.
19. Абрамова Н.А. Факторы риска часто болеющих детей в социально благополучных семьях в условиях мегаполиса г. Москвы: автореф. дисс. канд. мед. наук.-Москва, 2014-28с.
20. Батышева Т.Т; Баровицкая М.Ж; Тихомирова Е.А; Спектр изменения ЭКГ у детей с двигательными нарушениями. VIII Междисциплинарный научно-практический конгресс с международным участием. М. 2018 ноябрь 21
21. Батышева Т.Т; Коровина Н.Ю; Лудин Г.И.. Изменение концентрации витамина Д у детей с задержкой психо-речевого развития и расстройством аутистического спектра. VIII Междисциплинарный научно-практический конгресс с международным участием. М.: 2018.
22. Захарова И.Н; Мальцев С.В. ит др. Результаты многоцентрового исследования «родничок» по изучению недостаточности витамина Д у детей раннего возраста // *E-mail: Zakharova-Tamara@yandex.ru* 2018.
23. Захарова И.Н; Творогова Т.М; Вечерко В.И; Лазарева С.И; Васильева С.В; Евсеева Е.А; Мониторинг статуса витамина Д у подростков города Москвы в течение года. // *Педиатрия.* 2015; 94 (3): 95-99.
24. Лашкова Ю.С; Профилактика и лечение дефицита витамина Д: современный взгляд на проблему // *Педиатрическая фармакология* 2015; 12(1): 46-51
25. Максимова Т.Н. Новый взгляд учёных на витамин Д – сенсация или ожидаемые новости. Конференция для педиатров «Воронцовские чтения – 2017».
26. Пигарева Е.А., Плещева А.В. Влияние витамина Д на иммунную систему. // *Иммунология,* 2015; 1:63–67.
27. Плутовский П., Захарова И.Н. Ещё раз об алиментарном рахите. // *Медицинский совет.* 2016. N 16. С. 27 – 31.
28. Профилактика и лечение витамина Д: взгляд на проблему. // *Педиатрическая фармакология.* 2015, т.12, N 1 обзор литературы.
29. Почкайло А.С., Жерносек В.Ф., Руденко Э.В., Почкайло Н.В., Ламеко Е.В, Современные подходы к диагностике, лечение и профилактика рахита у детей. Учебно-методич. Пособие. Минск: МЗ Республики Беларусь /БМАПО, 2014. 71.
30. Студеникин В.М., Шамансуров Ш.Ш. и др. Соматоневрология новорождённых. В кн.: Неонатальная неврология. Гл. 17/Под ред. Студеникина В.М. и Шамансурова Ш.Ш. М.Медфорум, 2014.272-288.
31. Студеникин В.М., Казакова К.А., Акоева Ю.С., Мигали А.В. Рахит, недостаточность витамина Д и всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита (2016): взгляд российских педиатров // *Рос. Педиатр. Журнал.* 2016.3:26-30.
32. Шепелькевич А.П. Современные подходы к профилактике и лечению дефицита витамина Д // *Международные обзоры.* 2016, 4:7-15.

SUMMARY

MODERN ISSUES OF D-VITAMIN SIGNIFICANCE IN DEVELOPMENT OF FULERUM-MOVE DEVICES OF INFANTS, CHILDREN AND ADOLESCENTS (REVIEW)

Cholokava N., Khachapuridze N., Bakhtadze S., Kapanadze N., Jachvadze M., Khundadze M.

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatric Neurology; Department of Pediatrics, Georgia

The purpose of this review is the study of literature for the current data on the metabolism of vitamin D and its role in development of bone tissue in children. The role of the main marker enabling assessing 25(OH)D concentration in the body the reference values has been analyzed. Summarizing the literature data, we may say that vitamin D and calcium deficiencies are common worldwide, causing nutritional rickets and osteomalacia, which have a mayor impact on health of infants, children and adolescents.

Keywords: calcium deficiencies, vitamin D, children, adolescents.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ УЧАСТИЯ ВИТАМИНА D И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В РАЗВИТИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Чолокава Н.Н., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б., Джачвадзе М.В., Хундадзе М.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии; департамент педиатрии, Грузия

В литературном обзоре описаны основные этапы метаболизма Д витамина и роль нутритивных элементов (фосфор,

кальций) в формировании скелета и костной массы детей и подростков в критические периоды усиленного роста и развития. Обозначена актуальность тематики. Показано, что вопросы Д-дефицита являются » классической проблемой»

рахита в современной педиатрии и представление о нутритивном рахите сливается с понятием Д-дефицитного рахита. Д-авитаминоз в перинатальном периоде может стать причиной многих сомато-неврологических заболеваний.

რეზიუმე

თანამედროვე შეხედულება D-ვიტამინის და მისი მეტაბოლიტების მონაწილეობაზე ბავშვთა და მოზარდთა საყრდენ-მამოძრავებელ სისტემის განვითარებაში (მიმოხილვა)

ნ.ტოლოკავა, ნ.ხაჭაპურიძე, ს.ბახტაძე, ნ.კაპანაძე, მ.ჯაჭვავაძე, მ.ხუნდაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ბავშვთა ნევროლოგიის დეპარტამენტი; პედიატრიის დეპარტამენტი, საქართველო

ლიტერატურულ მიმოხილვაში მოყვანილია თანამედროვე შეხედულება D-ვიტამინის მეტაბოლიტებისა და ელექტროლიტების (კალციუმი, ფოსფორი) გავლენის შესახებ ბავშვთა და მოზარდთა საყრდენ-მამოძრავებელ აპარატის განვითარებაზე.

ნახვენია, რომ D-ვიტამინის დეფიციტის პრობლემები ამჟამად კლინიკურ პედიატრიაში დიდ ინტერესს იწვევს. D-ვიტამინის დეფიციტი წარმოადგენს ჰორ-

მონულ დეფიციტსაც და მკაფიოდ ასოცირებულია ისეთ დაავადებებთან, როგორცაა მეტაბოლური დარღვევები, აუტოიმუნური, ნერვ-კუნთოვანი, ფსიქიატრიული და ონკოლოგიური პრობლემები. სადღეისოდ D-ვიტამინის მიზეზ-შედეგების მონიტორინგი და ნევროლოგიური ცვლილებების განვითარების შესწავლა წარმოადგენს პრიორიტეტულ მიმართულებას კლინიკურ პედიატრიაში.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 60 ЛЕТ ПО ДАННЫМ г. АЛМАТЫ

¹Лим Л.В., ¹Кожанов В.В., ²Лим Н.А., ¹Абдрахманова С.Т., ¹Алдибекова Г.И.

¹Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы;

²Школа медицины Назарбаев Университет, Нур-Султан, Казахстан

Состояние здоровья подрастающего поколения является одной из приоритетных задач, решение которых находится в основе дальнейшего социально-экономического и культурного развития современного общества. В данном аспекте, физическое развитие (ФР) является одним из важнейших интегральных показателей, определяющих уровень здоровья населения. Объективная информация о ФР детского населения, полученная в рандомизированных исследованиях, необходима для принятия законодательных решений в области здравоохранения, образования на государственном уровне и является одним из главных критериев санитарно-гигиенического благополучия населения.

Подчиняясь биологическим закономерностям, ФР контролируется генетическими механизмами, однако детерминировано условиями среды проживания. Данный тезис подтвержден многими зарубежными и отечественными учеными [4,5,9,10,20,24], которые отмечают различия в темпах, сроках, показателях роста и развития детей разных исторических отрезков, а также условий проживания, питания, экологии. В этом сложном взаимодействии факторов среды обитания и наследственных возможностей осуществляется индивидуальное развитие ребенка. Принцип адаптивного характера развития организма, особенно детского, обяза-

тельно диктует необходимость учёта не только морфофункциональной составляющей, но и условий бытия [1,12,19].

Механизмы адаптации человека к постоянно меняющимся условиям средового окружения вызывают такие явления как «акселерация», «децелерация», «ретардация», «астенизация», «грациализация» [7,15,17,19,22].

С этих позиций интересны лонгитудинальные исследования, которые позволяют выявлять вектор изменений соматического развития, полового созревания, функциональных возможностей, в частности детской популяции в определенные исторические отрезки и, тем самым, целенаправленно и эффективно влиять на их здоровье и прогнозы [5,14,16,17,20,21].

Цель исследования - выявить основные тенденции в физическом развитии школьников Казахстана по данным антропометрических измерений у школьников города Алматы за последние 60 лет (1956, 1972(2), 1983, 1989, 2005, 2017 гг.).

Материал и методы. Наблюдались школьники 7-16 лет, обучавшиеся в различных общеобразовательных учреждениях (школы) г. Алматы в 1956 г., в 1972 г., в 1983 г., в 1989 г., в 2005 г. и в 2017 г [1,6,8,9].

Исследования ФР детей базировались на результатах профилактических медицинских осмотров школьников с

регистрацией основных показателей соматометрии: длины и массы тела. Антропометрические обследования школьников проводились в соответствии с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации 1975 г. с дополнениями в 1983 г. Во всех случаях соблюдался принцип рандомизации, а число обследованных (наполняемость каждой возрастно-половой группы составляла от 50 до 120 детей) обеспечивало достаточную репрезентативность выборочной совокупности. Полученные материалы обрабатывались вариационно-статистическим методом с выявлением основных параметров вариационного ряда: взвешенной средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), ошибки средней арифметической (m), коэффициента вариации (Cv).

Определялся также коэффициент корреляции (r) между показателями длины и массы тела. Статистические гипотезы проверялись при помощи критерия Стьюдента. Уровнем значимости (p) избран 0,05. Математическая обработка полученных результатов производилась с помощью Стандартных компьютерных программ в операционной среде Windows с использованием пакета Microsoft Office (Word, Excel) и программы «Statistica». К сожалению, по другим изучаемым регионам Республики систематизированные и годные для сравнения данные не обнаружены.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ базовых показателей ФР (длина и масса тела) в 1956 г. и 2017 г., демонстрирует выраженную тенденцию к увеличению их по всем возрастам (таблица 1).

Следует указать, что наибольший прирост основных раз-

Таблица 1. Динамика основных соматометрических показателей у детей Казахстана (по данным г. Алматы) в разные сроки наблюдения

Возраст (годы)	Время наблюдения (годы)											
	Длина тела мальчиков (см)											
	1956		1972		1983		1989		2005		2017	
	M±m	δ	M±m	δ	M±m	δ	M±m	δ	M±m	δ	M±m	δ
7	116.5±0.48	4.8	124.4±0.40	5.8	-	-	124.2±0.59	5.9	123.5±0.7	5.6	124.1±0.65	6.2
8	125.2±0.50	5.1	129.4±0.40	5.9	130.3±0.67	6.7	131.2±0.61	5.9	128.2±0.8	5.9	128.1±0.60	5.9
9	130.9±0.61	6.0	134.5±0.44	6.3	135.4±0.49	5.5	134.6±0.61	6.1	132.6±0.9	6.2	135.0±0.69	7.0
10	134.5±0.65	6.4	139.1±0.45	6.5	140.1±0.56	5.7	140.3±0.61	6.0	137.5±0.9	6.3	141.3±0.61	5.9
11	138.8±0.66	6.6	143.8±0.53	7.5	143.5±0.66	7.1	143.4±0.64	6.9	143.3±0.8	7.0	146.2±0.61	6.8
12	142.1±0.72	6.9	149.6±0.61	8.7	148.4±0.60	6.8	147.5±0.69	7.0	148.1±1.1	7.7	153.5±0.78	7.5
13	146.7±0.82	7.8	154.3±0.61	8.6	154.2±0.66	7.6	158.5±0.83	7.8	156.5±1.1	7.9	162.6±0.92	8.9
14	152.8±0.80	7.9	159.5±0.53	7.6	162.3±0.68	8.2	162.7±0.84	8.1	161.3±1.2	7.6	166.4±0.98	8.5
15	158.0±0.84	8.2	164.8±0.63	8.9	167.6±0.71	7.9	169.6±0.75	6.9	167.6±1.1	7.4	171.1±0.86	6.8
16	165.0±0.80	7.1	-	-	174.0±0.63	6.3	175.1±0.74	6.6	172.2±1.2	7.8	175.1±0.71	5.1
Масса тела мальчиков (кг)												
7	21.3±0.40	4.0	24.2±0.25	3.6	-	-	24.9±0.40	4.0	23.5±0.4	3.5	23.9±0.44	4.3
8	25.3±0.49	4.9	27.3±0.31	4.5	26.8±0.39	3.9	27.0±0.43	4.2	26.8±0.7	4.5	25.8±0.47	4.7
9	28.3±0.59	5.8	30.3±0.36	5.2	29.7±0.38	4.2	30.4±0.48	4.8	30.0±0.7	4.9	31.0±0.97	9.9
10	29.9±0.63	6.2	37.7±0.35	5.1	33.0±0.57	5.8	33.2±0.52	5.1	32.2±0.7	5.0	34.9±0.80	7.8
11	32.4±0.60	6.0	35.6±0.38	5.4	34.2±0.45	4.8	34.8±0.53	5.3	34.8±0.6	5.3	38.2±0.77	8.5
12	34.2±0.61	5.9	39.8±0.51	7.4	39.6±0.66	7.5	38.7±0.68	6.9	38.7±0.9	6.2	44.8±1.12	10.6
13	37.0±0.75	7.1	43.2±0.51	7.3	43.8±0.75	8.6	45.1±0.84	7.9	44.6±0.8	6.1	54.7±1.26	12.1
14	41.9±0.70	6.9	47.6±0.52	7.5	50.5±0.68	8.3	51.8±0.86	8.3	50.1±0.9	6.5	56.6±1.52	14.1
15	51.9±0.74	7.2	54.7±0.63	9.0	50.6±0.78	8.7	57.2±0.94	8.7	56.2±1.1	7.8	60.3±1.47	12.8
16	53.3±0.88	7.8	-	-	61.6±0.85	8.5	64.1±0.99	8.8	61.3±1.3	7.1	67.0±1.58	11.6
Длина тела девочек (см)												
7	116.1±0.48	4.9	123.6±0.40	5.8	-	-	123.4±0.52	5.3	123.0±0.7	5.8	123.9±0.58	5.7
8	123.5±0.53	5.3	129.3±0.43	6.1	129.2±0.54	5.7	129.7±0.60	6.0	128.6±0.8	6.0	128.9±0.61	6.4
9	129.3±0.61	0.1	133.5±0.51	7.3	135.2±0.52	5.4	134.2±0.61	6.2	132.3±0.8	5.9	134.4±0.63	6.8
10	134.6±0.68	6.6	140.0±0.50	7.2	138.9±0.61	6.7	140.6±0.66	6.8	138.6±1.0	6.7	141.7±0.66	7.3
11	139.6±0.67	6.8	145.1±0.56	8.0	145.6±0.76	7.7	145.6±0.77	7.4	143.1±0.7	6.4	148.0±0.59	6.7
12	142.6±0.73	7.4	150.6±0.53	7.8	151.8±0.67	7.2	150.4±0.75	7.6	150.8±1.0	7.2	154.6±0.70	7.3
13	148.5±0.77	7.6	155.3±0.63	9.0	155.4±0.56	6.3	158.2±0.77	7.3	156.4±1.1	8.1	158.8±0.59	5.6
14	152.9±0.86	8.7	157.7±0.47	6.6	159.6±0.58	7.0	160.8±0.81	7.9	160.1±1.1	8.4	161.7±0.73	6.4
15	155.6±0.74	7.4	160.7±0.47	6.6	161.0±0.50	5.5	162.0±0.65	6.1	161.6±0.9	6.5	162.6±0.84	6.9
16	156.6±0.73	6.9	-	-	162.4±0.55	5.5	164.0±0.63	5.8	163.0±0.9	6.2	163.0±0.82	6.3

Масса тела девочек (кг)												
7	20.6±0.40	4.6	23.7±0.26	3.8	-	-	23.2±0.39	4.0	22.2±0.4	3.6	23.1±0.52	5.1
8	23.5±0.46	4.6	26.8±0.34	4.9	26.9±0.42	4.4	26.2±0.45	4.5	25.2±0.6	4.4	26.2±0.50	5.2
9	25.8±0.49	4.9	28.9±0.39	5.9	29.7±0.49	5.1	28.7±0.48	4.9	27.0±0.8	5.7	28.0±0.54	5.7
10	31.6±0.55	5.3	33.2±0.41	5.8	32.7±0.59	6.4	33.5±0.56	5.8	32.0±0.8	5.8	34.2±0.72	8.5
11	34.5±0.59	6.0	37.0±0.48	6.9	36.6±0.72	7.3	37.0±0.65	6.2	35.6±0.7	6.4	38.9±0.9	10.3
12	34.9±0.71	7.2	40.3±0.51	7.5	41.1±0.79	8.5	41.9±0.77	7.9	40.3±1.0	7.1	44.5±0.99	10.2
13	39.4±0.87	8.1	44.5±0.64	9.2	41.3±0.72	8.5	47.9±0.86	8.2	46.7±1.2	8.8	48.6±0.84	8.0
14	45.4±0.85	8.6	48.8±0.59	8.4	49.9±0.68	8.2	52.2±0.88	8.6	51.1±1.1	8.4	51.6±0.21	10.5
15	49.0±0.79	7.9	53.0±0.57	8.1	53.9±0.75	8.2	54.9±0.89	8.4	54.0±1.1	8.6	54.3±1.24	10.1
16	50.7±0.85	8.0	-	-	56.5±0.81	8.1	58.8±0.86	7.9	57.6±1.3	8.6	57.8±1.30	10.0
15	49.0±0.79	7.9	53.0±0.57	8.1	53.9±0.75	8.2	54.9±0.89	8.4	54.0±1.1	8.6	54.3±1.24	10.1
16	50.7±0.85	8.0	-	-	56.5±0.81	8.1	58.8±0.86	7.9	57.6±1.3	8.6	57.8±1.30	10.0

меров тела как у мальчиков, так и у девочек приходился на период с 1956 г. по 1972 г. ($p < 0,05$ во всех случаях), тогда как в дальнейшем отмечалась стабилизация и даже замедление наблюдаемых процессов увеличения соматометрических показателей. Так, в 1989 году, в сравнении с 1983 г. сохранилась лишь тенденция к увеличению длины тела школьников, особенно, в старших возрастных группах. Причем, в ряде случаев (15 лет у мальчиков и 16 лет у девочек) увеличение длины тела в сравниваемом периоде времени было достоверным ($P < 0,05$). Аналогичная картина в эти годы (1983-1989 гг.) отмечалась и в отношении массы тела, особенно у девочек, у которых достоверное ($P < 0,05$) увеличение данного показателя наблюдалось в возрасте 13, 14, 15, 16 лет, тогда как у мальчиков - только в возрасте 16 лет.

Далее, в 2005 г. наблюдается явная тенденция к уменьшению длины тела, особенно у мальчиков в возрасте 8,10, 16 лет, и у девочек 8,9,11 лет, у которых зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) уменьшение длины тела. Что касается массы тела, то в данном случае отмечалось снижение ее показателей у детей обоего пола, однако достоверного подтверждения получить не удалось. Выявленная особенность снижения массо-ростовых показателей у детей обоих полов, скорее всего, связана с экономическим кризисом, охватившим страну в 90-е годы прошлого столетия. Именно на этот период приходились сроки рождения детей обследованных на данном отрезке времени.

Результаты последнего исследования, проведенного среди школьников в 2017 г. свидетельствуют о росте показателей длины и массы тела у детей обоего пола, особенно, у мальчиков, у которых получено достоверное подтверждение ($p < 0,05$) в возрасте 9-16 лет по длине тела и в возрасте 10-16 лет - по массе тела. В отношении девочек увеличение отличалось достоверностью в возрасте 9-12 лет по длине тела и в возрасте 10-12 лет - по массе тела. Последнее указывает на восстановление весо-ростовых показателей антропометрии до значений 1989 г.

Полученные данные сопоставимы с показателями физического и полового развития школьников Российской Федерации в продольных исследованиях, охвативших более чем 70-летний период [2,3]. Ввиду однотипности социально-экономических условий Российской Федерации и Казахстана данные, полученные в обоих исследованиях особых различий до 2005 г. не проявляют, т.е. совпадают по годам процессы акселерации, ее пики, процессы ретардации и стабилизации. Связь между ростом и социально-экономиче-

скими показателями доказана в исследовании, проведенном в период 1970-2003 годы Ar. Singh-Manoux, J. Gourmelen et al. [16]. Лонгитудинальные исследования, проведенные в 2003-2010 гг в г. Москве по основным антропометрическим показателям и уровню биологического развития, показали, что современные школьники превосходят своих сверстников 1960-х и 1980-х гг. [10]. Природу этих особенностей многие исследователи трактуют с точки зрения «прогресса цивилизации» [17,19,23]. Исследования, проведенные на юге Турции, свидетельствует о снижении роста и веса детей в малоимущих семьях, т.е. большинство ученых, проводивших продольные многолетние исследования ФР детей и подростков в Европе и других странах придерживаются именно такой точки зрения [5,13,14,19,21,23].

Продолжая анализ имеющихся данных по ФР детей школьного возраста 1956-2017 гг. в Казахстане, нами обращено внимание на качественные сдвиги в ФР, которые отражали функциональную сторону происходящих изменений в стране, что, прежде всего, касается темпов развития детей. Сравнение вычисленных коэффициентов роста (увеличение показателя в % по отношению к базовой величине- в нашем случае 8-летний возраст) указывает на то, что интенсивность увеличения основных параметров, характеризующих ФР заметно преобладает в последних исследованиях (таблица 2), а значит наблюдается ускорение сроков развития детей обоих полов. Необходимо отметить, что в большей мере это касалось мальчиков, нежели девочек.

Вышеизложенное отмечено и в сроках годовых «перекрестов» кривых роста у школьников города Алматы. Так, если в отношении первого «перекреста» в последние годы не происходило существенных изменений: в 1956 и 1972 г.г. он регистрировался в возрасте 9 лет 6 месяцев, а начиная с 1983 г. и далее во всех последующих наблюдениях оставался на одном уровне - 9 лет, то сроки второго «перекреста» указывали на наличие четкой динамики его укорочения (в 1956 г. - это 14 лет и 5 месяцев, в 1972 г. - 13 лет 6 месяцев, в 1983 г. - 13 лет 4 месяца, в 1989 г. и 2005 г. соответственно 13 лет и при последнем исследовании - 12 лет 3 месяца). В данном контексте необходимо указать, что более ранний второй перекрест у современных школьников отмечен, преимущественно, за счет мальчиков. Как известно, девочки менее подвержены влиянию каких-либо воздействующих факторов, в частности средовых, нежели мальчики и, поэтому, они более стабильны в весо-ростовых показателях [8,9].

Таблица 2. Интенсивность увеличения (%) соматометрических показателей у детей Казахстана в разные периоды времени

Возраст (годы)	Длина тела						Масса тела					
	время наблюдения (годы)											
	1956	1972	1983	1989	2005	2017	1956	1972	1983	1989	2005	2017
мальчики												
9	4.6	3.9	3.0	2.6	3.4	5.4	11.9	10.9	10.8	12.5	11.9	20.2
10	7.4	7.5	7.5	6.3	7.3	10.3	8.2	19.8	23.0	23.0	20.1	35.2
11	10.9	11.1	10.1	9.3	11.8	14.1	28.1	30.4	27.6	28.9	29.9	48.1
12	13.5	15.6	13.9	12.4	15.5	19.8	35.2	42.8	45.8	43.3	44.4	73.6
13	17.2	19.2	18.3	20.8	22.1	26.5	46.2	58.2	63.4	67.0	66.4	100.0
14	22.0	23.2	24.5	24.0	25.8	29.8	65.6	73.9	88.4	91.8	86.9	119.3
15	26.2	27.3	28.8	29.2	30.7	33.7	105.1	100.0	111.1	111.9	109.7	133.7
16	31.8	-	33.5	33.4	34.3	36.7	110.7	-	129.9	137.4	128.7	159.7
девочки												
9	4.7	3.2	4.6	4.5	2.9	4.3	9.6	7.8	10.4	9.5	7.1	6.9
10	9.0	8.3	7.5	8.4	7.8	9.9	34.5	23.9	21.6	27.9	27.0	30.5
11	13.0	12.2	12.7	12.3	11.3	14.8	46.8	38.0	34.2	41.2	41.3	48.5
12	15.5	16.6	17.5	15.9	17.3	19.9	46.8	50.4	52.8	59.9	59.9	69.8
13	20.2	20.1	20.3	22.0	21.6	23.1	57.6	66.0	68.4	82.4	85.3	85.4
14	23.1	22.0	23.5	24.0	24.5	25.4	93.1	88.0	85.5	99.2	102.8	96.9
15	26.0	24.3	24.6	24.9	25.7	26.5	108.5	97.8	100.3	109.5	114.3	107.3
16	26.8	-	25.7	26.4	26.7	26.5	115.7	-	110.3	124.4	128.6	120.6

Характеризуя интенсивность и степень устойчивости процессов роста у детей нельзя не остановиться на анализе погодных прибавок увеличения изучаемых показателей соматометрии. Следует отметить, что годовые прибавки, выраженные в процентах в зависимости от величины предшествующего показателя, выгодно отличаются от абсолютных значений возрастных прибавок,

по которым трудно ориентироваться при сравнении прироста каких-либо величин в различных группах наблюдения. Полученные в ходе расчета кривые годовых прибавок длины и массы тела представлены на рисунках 1, 2, где использованы данные 1972, 2005 и 2017 годов, наиболее четко характеризующие процессы развития казахстанских школьников.

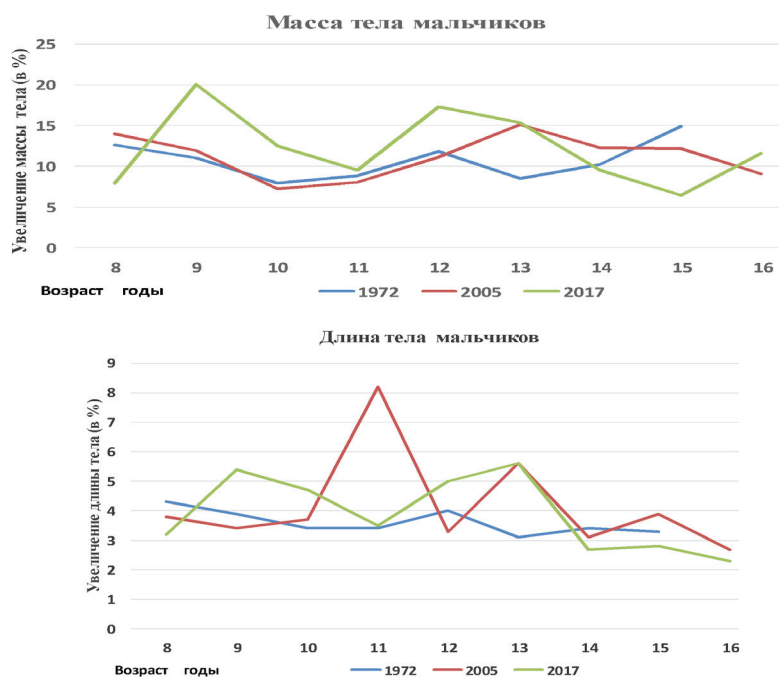


Рис. 1. Динамика повозрастных прибавок длины и массы тела у мальчиков (%)

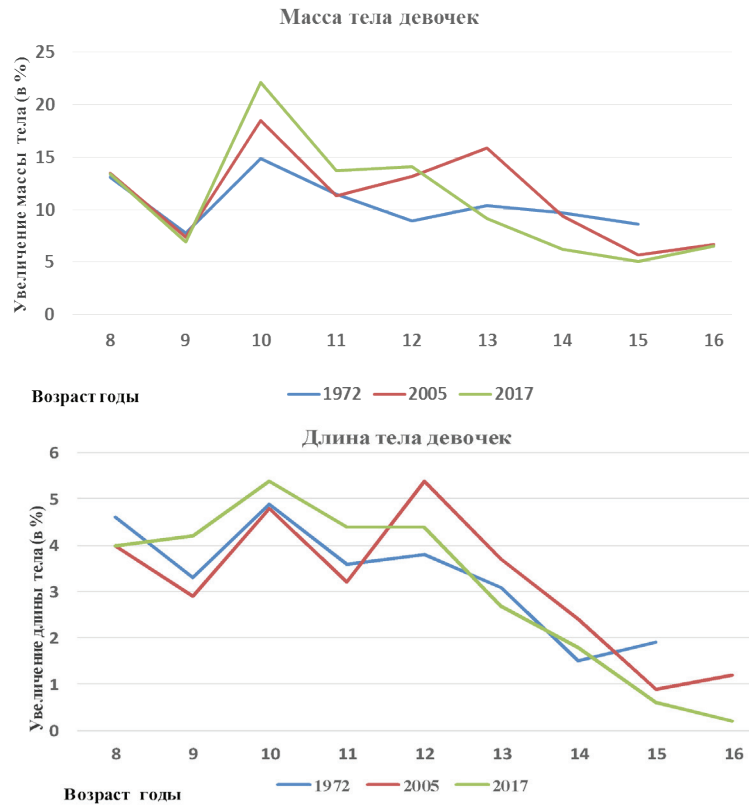


Рис. 2. Динамика повозрастных прибавок длины и массы тела у девочек (%)

Таблица 3. Показатели коэффициента корреляции между длиной и массой тела у школьников Казахстана в различные периоды времени

Возраст (годы)	Мальчики						Девочки					
	Годы наблюдений											
	1956	1972	1983	1989	2005	2017	1956	1972	1983	1989	2005	1017
7	0,75	0,73	-	0,71	0,70	0,73	0,76	0,84	-	0,61	0,70	0,71
8	0,76	0,76	0,68	0,59	0,63	0,73	0,64	0,79	0,66	0,58	0,69	0,67
9	0,81	0,73	0,68	0,62	0,69	0,62	0,71	0,70	0,56	0,56	0,61	0,63
10	0,69	0,74	0,88	0,52	0,61	0,67	0,75	0,83	0,77	0,79	0,71	0,78
11	0,63	0,85	0,63	0,69	0,64	0,66	0,76	0,81	0,74	0,66	0,64	0,73
12	0,81	0,83	0,76	0,7	0,68	0,57	0,83	0,86	0,69	0,62	0,66	0,68
13	0,87	0,84	0,69	0,70	0,68	0,58	0,80	0,86	0,69	0,40	0,55	0,67
14	0,86	0,79	0,80	0,71	0,59	0,60	0,74	0,74	0,63	0,54	0,53	0,44
15	0,79	0,85	0,75	0,70	0,57	0,54	0,65	0,73	0,43	0,45	0,51	0,47
16	0,86	-	0,59	0,55	0,60	0,47	0,53	-	0,46	0,36	0,40	0,32

Из рис. 1, 2, явствует, что процессы нарастания изучаемых соматометрических величин, т.е. сроки годовых прибавок в различные периоды наблюдения идентичны, и наиболее выражены - у девочек. Пики наибольшей интенсивности увеличения длины и массы тела у школьниц, в целом, не отличались друг от друга и приходились на одни и тот же возрастной срок 8, 10, 12 и 13-14 лет. Кривые повозрастных прибавок у мальчиков также имели несколько пиков наибольшей интенсивности: для длины тела это возраст 9-10 и 12-13 лет в 1972 и в 2017 гг., 11 и 13 лет - в 2005 г. В исследованиях 2005 г. зарегистрировано наиболее интенсивное увеличение длины тела в бо-

лее поздние сроки, возможно, это связано с указанными выше экономическими трудностями, наблюдаемыми в то время, к которым мальчики были менее приспособлены в отличие от девочек. В отношении массы тела наибольшая интенсивность ее увеличения зарегистрирована примерно в те же сроки (возраст 8-9 и 12-13 лет). Характеризуя время наступления основных пиков интенсивности увеличения параметров антропометрии у детей нельзя не остановиться на форме полученных кривых прибавок массы и длины тела. Так, если в 1972 году, в сравнении с предыдущим исследованием отмечено, что процесс увеличения основных размеров тела отличался своей

устойчивостью и закономерностью, то в 2005 г. и 2017 г. динамика повозрастного увеличения основных соматометрических параметров приобретает все более неустойчивый и скачкообразный характер, особенно, это касается значения массы тела у школьников Республики.

Далее отмечая качественные сдвиги в ФР детей следует остановиться на наблюдаемой в последние годы тенденции к дисбалансу показателей гармоничности развития детей обоего пола. Особенно четко это выражено у девочек, о чем свидетельствуют данные о снижении степени коррелятивных связей между длиной и массой тела (таблица 3).

Как следует из таблицы 3, значимость коэффициента корреляции между длиной и массой тела изменяется в сторону его уменьшения к 2017 г., преимущественно, у детей старших возрастных групп, как у мальчиков, так и у девочек, что свидетельствует о дисгармоничности соотношений между основными тотальными показателями ФР современных детей. Многочисленные литературные источники по ФР подтверждают данный факт [17,19,22]. Исследования по ФР, проведенные в Польше в 1971-2000 гг. доказали, что частота возникновения дисгармоничного развития у детей и подростков с возрастом увеличивается. Только 65% мальчиков и 57% девочек подросткового периода имеют гармоничное развитие [16]. Дисгармония в конституции между ростом и весом выражалась в увеличении детей как с повышенным, так и с пониженным весом. При этом отмечалась прогрессирующая тенденция увеличения частоты избыточного веса, статистически значимого, у девочек в 1971-1983 гг. Анализ процентилей массы тела у чешских школьников за последние 50 лет выявил увеличение групп детей, находившихся в 10-м и 90-м диапазонах [23]. Чем лучше экономический статус страны, тем больше детей с ожирением. К такому выводу пришли ученые Igel U., Romppel M. [18].

К этому необходимо добавить, что при последнем исследовании 2017 г. как у мальчиков, так и у девочек наблюдалась выраженная тенденция к увеличению варьирования показателей массы тела у детей старших возрастных групп (11-16 лет), где среднее квадратичное отклонение фиксировалось в пределах 10,0-12,8 кг, когда при более ранних наблюдениях за ФР детей аналогичное колебание составило 8,9 кг. Последнее свидетельствует о разнонаправленности процессов нарастания массы тела у школьников в современных условиях [6,10,14,23,24].

Сведения о сроках появления вторичных половых признаков, к сожалению, представлены лишь в исследованиях, проводимых в 1983, 1989 и 2017 гг., причем данные по исследованию полового развития в 1989 г. ограничиваются фиксацией средних сроков наступления менархе, в результате невозможно воспроизвести полную картину, касающейся времени полового созревания детей на всех исследуемых этапах. Временной масштаб наблюдений по трем последним исследованиям свидетельствует о тенденции к ускорению сроков полового созревания у школьников последних десятилетий, что не противоречит данным, проведенным В.Gohlke, J.Woelfle et al., U.Kryst, M.Kowal et al. [19,20].

Половое созревание у девочек определялось по появлению первых менархе (Ме). Так, среднее время появления Ме у исследуемых девочек в 1983 г. наступало в возрасте 13 лет 8 месяцев, в 1989 г. - в 13 лет 6 месяцев, а в 2017 г. - в 12

лет 11 месяцев. Показатели выявленных сдвигов в сроках появления первых менархе у современных школьниц согласуются с данными, полученными в 2013 г. А.А.Барановым, В.Р. Кучма [11]. К сожалению, становление половой функции у мальчиков нами не освещается ввиду отсутствия точной фиксации возникновений первых поллюций.

Выводы. Таким образом, ретроспективное исследование ФР детей школьного возраста, проведенное в Казахстане за последние 60 лет, свидетельствует, что процесс акселерации, наибольшая активность которого приходилась на 60-70-е годы прошлого столетия, в последующее время проявляет выраженную тенденцию к затуханию с последующей стабилизацией весо-ростовых процессов к концу 80-х годов.

Неблагополучные социально-экономические перемены в стране в 90-х годах, проявляющиеся в снижении общего уровня дохода населения, перемещении на второй план профилактической медицины, реформировании систем образования, здравоохранения, в ухудшении экологии в стране привели к значимому уменьшению морфофункциональных показателей у детей и подростков. Исследование ФР [13] демонстрирует восстановление и, даже значимое превышение, антропометрических показателей в сравнении с 1989 г.

Однако при сохранившемся и даже ускоренном росте, темпы увеличения отдельных показателей ФР отличаются неравномерностью, сопровождаются явлениями дисгармоничности в соотношениях длины и массы тела у казахстанских детей, особенно, старшего школьного возраста. И если ранее, этот процесс затрагивал преимущественно лица женского пола, то на сегодняшний день в него вовлечены мальчики старшего возраста.

Выявленные сдвиги в ФР на определенных временных этапах школьников Казахстана требуют внимательного рассмотрения и изучения в дальнейшем с целью своевременного влияния на здоровье детей, чутко реагирующих на любые изменения окружающей среды.

Источник финансирования. Бюджетная программа 013 «Прикладные научные исследования в области здравоохранения», научно-техническая программа О.0769 «Разработка научных основ формирования профилактической среды в целях сохранения общественного здоровья», администратор программы – Министерство здравоохранения Республики Казахстан

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамзатова С.Ж. Психосоматические характеристики школьников, воспитанников детских домов: дисс ... канд. мед. наук. Алматы, 2007. 112 с.
2. Баранов А. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. //Сб. мат-лов (выпуск VI). Под ред. акад. РАН и РАМН А.А. Баранова, член-корр. РАМН В.Р. Кучмы. М.: Издательство «ПедиатрЪ». 2013. 192 с.
3. Баранов А., Намазова –Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков-залог стабильного развития общества. // Вестник РАМН., 2014; №5-6; С.65-70.
4. Гелашвили О.А., Хисамов Р.Р., Шальнева И.Р. Физическое развитие детей и подростков. // Ж. Современные проблемы науки и образования. 2018. №3; URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view.id=27656> (дата обращения:24.12.2019).

5. Година Е.З., Хомякова И.А., Задорожная Л.В. Особенности ростовых процессов у городского и сельского севера европейской части России. //Ж. Археология, этнография и антропология Евразии. Т.45. 2017. № 1. С.146-156.
6. Исаев Г.П. Сборник материалов по физическому развитию детей и подростков города Алматы, 1968. 170 с.
7. Кирилова И.А. Оценка физического развития как популяции, характерной для детей Иркутской области: дисс. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2017. 135 с.
8. Кожанов В.В. Гипертоническое и гипотензивное состояние у детей в Казахстане: Дис. ... докт. медицинская. наук. Алма-Ата, 1991; 258 с.
9. Кожанов В.В., Голдин Н.М., Губарева В.В. Физическое развитие детей в городе Алма-Ате. //Ж. Советское здоровье. 1974; №2; С. 53-61.
10. Кучма В. Р., Скоблина Н. А., Милушкина О. Ю., Бокарева Н. А. Сравнительный анализ физического и биологического развития школьников в Москве. Гигиена и санитария. 2012. №4. С. 47-52.3.
11. Кучма В.Р., Скоблина Н. А., Бокарева Н. А., Милушкина О.Ю. Особенности полового созревания у современных московских школьников. Российский педиатрический журнал. 2012. №6. С.44-47.
12. Макарова Л.В., Параничева Т.М., Лукьянец Г.Н., Лезжова Г.Н., Тюрина Е.В., Орлов К.В. Состояние здоровья и физическое развитие детей 12-13 лет. //Ж. Новые исследования 2015. №3. С.43-57.
13. Мусина Л. А., Ширяева Г. П., Муталов А. Г., Бимметова Е. З., Шагарова С.В. Особенности физического и биологического развития детей и подростков в республике Башкортостан. //Башкортостанский медицинский журнал, научное издание. Том 7. 2012. № 2. С.12-15.
14. Хомякова И.А., Година Е.З., Задорожная Л.В. Особенности роста и развития детей Архангельска за последние 20 лет. //Материалы XV съезда педиатров России с международным участием: «Актуальные проблемы педиатрии» М.: Издательство НЦЗД РАМНН. 2011. 922 с.
15. Ямпольская Ю.А., Зубарева В.В., Хомякова И.А., Пермякова Е.Ю. Особенности физического развития школьников в контексте демографической ситуации в России на рубеже XX и XXI веков //Вестник антропологии. Научный альманах. 2014. № 2. С. 93-102.
16. Apouey V.H. Child physical development in the UK: the imprint of time and socioeconomic status. //Public Health 141 (2016) 255-263.
17. Chrzanowski M., Matusik S. Harmony and disharmony of height and weight development in children and adolescents in Krakow – age changes and trends in last thirty years. //Medycyna wieku rozwojowego 2004.8(1):53-64.
18. Igel U., Romppel M, Baa J, Brahler E., Grande G. Association between parental socio-economic status and childhood weight status and the role of urbanicity. //Public Health 2016; 139:209-11.
19. Gohlke B., Woelfle J. Growth and Puberty in German Children Is There Still a Positive Secular Trend? //Dtsch Arztebl Int 2009; 106(23): 377–82.
20. Kryst Ł., Kowal M., Woronkiewicz A., Sbiecki J., B. Cichocka B. Secular changes in height, body weight, body Mass index and pubertal development in male Children and adolescents in Krakow, Poland //Journal of Biosocial Science / Volume 44 / 2012, P. 495 – 507.
21. Ulukanligil M., Seyrek A. Demographic and socio-economic factors affecting the physical development, haemoglobin and

parasitic infection status of schoolchildren in parasitic infection status of schoolchildren in Sanliurfa province, Turkey // Received 4 April 2003; received in revised form 1 June 2003; accepted 18 June 2003.

22. Vignerova J., Brabec M., Bla'ha P. Two centuries of growth among Czech children and Youth //Economics and Human Biology 4 (2006) 237–252 <http://www.elsevier.com/locate/ehb>.

23. Vignerova J., Humeni'kova L., Brabec M., Riedlova J., Bla'ha P. Long-term changes in body weight, BMI, and adiposity rebound among children and adolescents in the Czech republic //Economics and Human Biology 5 (2007) 409–425.

24. Zellner K., Jaeger U., Kromeyer-Hauschild K. Height, weight and BMI of schoolchildren in Jena, Germany—are the secular changes levelling off? //10, 07740 Jena, Germany Received 30 April 2004; accepted 30 April 2004 Economics and Human Biology 2 (2004) 281–294.

SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE STATE OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN FOR THE LAST 60 YEARS ACCORDING TO DATA ALMATY CITY

¹Lim L., ¹Kozhanov V., ²Lim N., ¹Abdrakhmanova S., ¹Aldibekova G.

¹Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty;

²Nazarbayev University, Nur-Sultan, Kazakhstan

The physical development of children is one of the main criteria for the health status of the child population, reflecting the influence of endogenous and exogenous factors. Dynamic study of schoolchildren's physical development allows one to determine the characteristics of the formations of their morphofunctional parameters and then influence the health of the whole population. The study of the orientation of time shifts in physical development has an important predictive preventive component and is the basis for updating regional standards every 5-10 years.

Objective - to identify the main trends in the physical development of schoolchildren in Kazakhstan according to anthropometric measurements among schoolchildren of Almaty over the past 60 years (1956, 1972(2), 1983, 1989, 2005, 2017).

Object of study: 13136 schoolchildren of 7–16 years old, various general education institutions (schools) of Almaty, who studied in 1956, in 1972, in 1983, in 1989, in 2005, and in 2017, which were used to carry out transverse and longitudinal studies of physical development using a standardized anthropometric method using standard tools.

A comparative analysis of the basic indicators of physical development (length and body weight), conducted between 1956 and 2017, shows a pronounced tendency to increase them across all ages. The largest increase in basic body size in both boys and girls was in the period from 1956 to 1972 (p <0.05). Later, until 2005, stabilization and even slowing down of the observed processes of increasing somatometric indicators was noted. The economic crisis that swept the country in the 1990 led to a significant decrease in the mass-growth indicators in children of both sexes in 2005. The results of a 2017 study indicate a “new round of acceleration” of modern children of Kazakhstan of both sexes.

A retrospective study of the physical development of schoolchildren, conducted in Kazakhstan over the past 60 years,

showed a pronounced tendency to increase the basic mass and growth indicators, especially in males, and the acceleration of the period of puberty. In modern schoolchildren, there was a change in the timing of the annual “crosses” of growth curves at an earlier age period. For children of Kazakhstan in the new millennium, a decrease in the degree of correlative connections between length and body weight is characteristic, which indicates their disharmonious development.

Keywords: children, adolescents, physical and sexual development, Republic of Kazakhstan.

РЕЗЮМЕ

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 60 ЛЕТ ПО ДАННЫМ г. АЛМАТЫ

¹Лим Л.В., ¹Кожанов В.В., ²Лим Н.А.,
¹Абдрахманова С.Т., ¹Алдибекова Г.И.

¹Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы;
²Школа медицины Назарбаев Университет, Нур-Султан, Казахстан

Физическое развитие (ФР) детей является одним из главных критериев состояния здоровья детской популяции, отражающее влияние эндогенных и экзогенных факторов. Динамическое изучение ФР школьников позволяет установить особенности формирования их морфофункциональных показателей, а затем влиять на здоровье всей популяции. Изучение направленности временных сдвигов ФР имеет значимую прогностическую профилактическую составляющую и является основанием для обновления региональных нормативов каждые 5-10 лет.

Цель исследования - выявление основных тенденций физического развития школьников Казахстана по данным антропометрических измерений у школьников города Алматы за последние 60 лет (1956, 1972(2), 1983, 1989, 2005, 2017).

Исследованы 13136 школьников в возрасте 7-16 лет, различных общеобразовательных учреждений (школы) г. Алматы, обучавшихся в 1956 г., в 1972 г., в 1983 г., в 1989 г., в 2005 г. и в 2017 г., которым проведены поперечные и продольные исследования ФР по унифицированной антропометрической методике с использованием стандартного инструментария.

Сравнительный анализ базовых показателей ФР (длина и масса тела), проведенный в период 1956 г. и 2017 г., демонстрирует выраженную тенденцию к их увеличению по всем возрастам. Наибольший прирост основных размеров тела как у мальчиков, так и у девочек приходился на период с 1956 г. по 1972 г. ($p < 0,05$). В дальнейшем, до 2005 г. отмечалась стабилизация и даже замедление наблюдаемых процессов увеличения соматометрических показателей. Экономический кризис, охвативший страну в 90-годы привел к значимому снижению массо-ростовых показателей у детей обоих полов в 2005 г. Результаты исследования 2017 г. свидетельствуют о «новом витке акселерации» современных детей обоих полов.

Ретроспективное исследование ФР школьников, проведенное в Казахстане за последние 60 лет показало выраженную тенденцию увеличения основных массо-ростовых показателей, особенно у лиц мужского пола и ускорение сроков полового созревания. У современных школьников отмечено изменение сроков годовых «перекрестов» кривых

роста в более ранний возрастной период. Для детей Казахстана в новом тысячелетии характерно снижение степени коррелятивных связей между длиной и массой тела, что свидетельствует об их дисгармоничном развитии.

რეზიუმე

სკოლის მოსწავლეთა ფიზიკური განვითარების რეტროსპექტიული ანალიზი ბოლო 60 წლის განმავლობაში ქალაქ ალმათის მონაცემების მიხედვით

¹ლ.ლიმი, ¹ვ.კოჯანოვი, ²ნ.ლიმი, ¹ს.აბდრახმანოვა,
¹გ.ალდიბეკოვა

¹ქალაქ ალმათის პედიატრიისა და საბავშვო ქირურგიის სამეცნიერო ცენტრი; ²ნაზარბაევის უნივერსიტეტი, ნურ-სულთანი, ყაზახეთი

ბავშვების ფიზიკური განვითარება (ფგ) წარმოადგენს ბავშვთა პოპულაციის ჯანმრთელობის მდგომარეობის ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს კრიტერიუმს, რომელიც ასახავს ენდოგენური და ეგზოგენური ფაქტორების ზეგავლენას. სკოლის მოსწავლეების განვითარების დინამიკური შესწავლა საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ მათი მორფოფუნქციური მახვენებლების ფორმირების თავისებურებები და შემდგომი ზეგავლენა მთელი პოპულაციის ჯანმრთელობაზე. ფიზიკური განვითარების დროითი ცვალებადობის მიმართულების შესწავლას გააჩნია მნიშვნელოვანი პროგნოზული და პროფილაქტიკური შემადგენელი და წარმოადგენს რეგიონული სტანდარტების განახლების საფუძველს ყოველ 5-10 წელიწადში.

კვლევის მიზანი – ყაზახეთის სკოლის მოსწავლეების ფიზიკური განვითარების ძირითადი ტენდენციების დადგენა გასული 60 წლის მანძილზე ალმათის სკოლის მოსწავლეების ანთროპომეტრიული გაზომვების მონაცემების მიხედვით (1956, 1972(2), 1983, 1989, 2005 2017წწ.).

გამოკვლეულია ქალაქ ალმათის სხვადასხვა ზოგად საგანმანათლებლო დაწესებულებების (სკოლის) 7-დან 16 წლამდე 13136 სკოლის მოსწავლე, რომლებიც სწავლობდნენ 1956, 1972, 1983, 1989, 2005 და 2017 წლებში. მათ ჩაუტარდათ ფიზიკური განვითარების განივი და გრძივი კვლევა უნიფიცირებული ანთროპომეტრიული მეთოდით და სტანდარტული ინსტრუმენტების გამოყენებით.

ფიზიკური განვითარების საბაზისო მახვენებლების (სიმაღლე და სხეულის მასა) შედარებითი ანალიზმა 1956-სა და 2017 წლებს შორის აჩვენა მათი ზრდის ტენდენცია ყველა ასაკში. სხეულის ძირითადი ზომების ყველაზე დიდი ზრდა, როგორც ბიჭებში, ასევე გოგონებში, აღინიშნება 1956-დან 1972 წლამდე პერიოდში ($p < 0,05$). შემდგომ, 2005 წლამდე, აღინიშნებოდა სომატომეტრიული მახვენებლების ზრდის პროცესების სტაბილიზაცია და ასევე შენელება. 90-იან წლებში ქვეყანაში არსებულმა ეკონომიკურმა კრიზისმა ორივე სქესის ბავშვებში გამოიწვია წონისა და სიმაღლის მნიშვნელოვანი ვარდნა 2005 წელს. 2017 წლის კვლევის შედეგები ცხადყოფს ყაზახეთის ორივე სქესის თანამედროვე ბავშვების “აქსელერაციის ახალ ტალღას”.

ბოლო 60 წლის განმავლობაში ყაზახეთში ჩატარებულია სკოლის მოსწავლეების ფიზიკური განვითარების

რების რეტროსპექტულმა კვლევამ გვიჩვენა მასისა და სიმადლის ძირითადი მახასიათებლების გამონატული ზრდის ტენდენცია, განსაკუთრებით მამრობითი სქესის წარმომადგენლებში და ასევე სქესობრივი მომწიფების ტემპის დაჩქარება. თანამედროვე სკოლის მოსწავლეების შემთხვევაში შეინიშნება ზრდის

მრუდების წლიური გადაკეთის ვადების ცვლილება უფრო ადრეულ ასაკში. ახალ ათასწლეულში ყაზახეთის ბავშვებისათვის დამახასიათებელია კორელაციური კავშირის ხარისხის შემცირება სიმადლესა და სხეულის წონას შორის, რაც მიუთითებს მათ არაპარ-მონიულ განვითარებაზე.

СИНДРОМ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ГИПОПЛАЗИИ СЕРДЦА: МОРФОГЕНЕЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Савчук Т.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра патологической анатомии №2, Киев, Украина

Синдром левосторонней гипоплазии сердца (СЛГС) - врожденный порок развития, включающий атрезиию или выраженную гипоплазию устья или клапана аорты с гипоплазией восходящей части аорты и дефект развития левого желудочка (ЛЖ) со стенозом или атрезией митрального клапана (МК).

При естественном течении заболевания смертность составляет 100% [3]. Самым распространенным способом хирургического лечения остается сложная, трехэтапная, паллиативная реконструкция [7]. В период новорожденности проводится первый этап коррекции порока – процедура Норвуда [10]. В результате из кровотока исключается левый желудочек, после чего кровообращение обеспечивается одним правым желудочком (ПЖ). Проблема заключается в невозможности спрогнозировать как долго он сможет выполнять свою функцию в условиях смешанной крови [8].

Так как гипоплазию ЛЖ можно выявить внутриутробно при плановом УЗИ еще в первом триместре беременности [6], то разработана внутриутробная коррекция СЛГС – фетальная аортальная вальвулопластика, суть которой сводится к устранению стеноза или атрезии аортального клапана (АК) [8] с последующим ожиданием роста структур гипоплазированного эмбрионального миокарда, способного к усиленной пролиферации [5].

Основываясь на различии в строении левого желудочка при СЛГС, ранее при данной патологии описаны три варианта ЛЖ: щелевидный, миниатюрный и утолщенный с фиброэластозом [4]. В зависимости от выявленного при УЗИ типа строения решается вопрос врачебной тактики. Варианты строения ЛЖ с фиброэластозом эндокарда при СЛГС многими авторами считаются неблагоприятными для хирургической коррекции [9].

Высокая смертность новорожденных как после процедуры Норвуда, так и после фетальной аортальной вальвулопластики, а также недостаточные данные о строении миокарда ЛЖ при СЛГС и морфогенезе порока, которые могли бы объяснить причины неудач, диктует необходимость проведения соответствующего исследования.

Цель исследования изучить морфогенез патоморфологических типов левого желудочка при синдроме левосторонней гипоплазии сердца.

Материал и методы. Изучались сердца 36 плодов и 63 новорожденных с СЛГС, а также 126 сердец группы сравнения. Антенатальный материал представлен сердцами плодов с СЛГС, полученных в результате прерывания беременности на 17-21 неделях, у которых данный порок развития был диагностирован во время планового УЗИ беременных женщин.

Проводилось макроскопическое, гистологическое, с компьютерной реконструкцией срезов сердец, исследование, позволяющее оценить весь гистологический срез сердца. Применялись иммуногистохимические, морфометрические и статистические методы исследования.

Морфометрия включала измерение толщины стенки ЛЖ - компактного (Мк) и трабекулярного (Мт) миокарда, площадей Мк (ПМк), Мт (ПМт), полости ЛЖ; диаметров отверстий АК и МК. В связи со значительной разницей абсолютных значений измеряемых величин у плодов и новорожденных, увеличивающихся пропорционально с увеличением срока гестации, для возможности сравнения структур разных типов ЛЖ при СЛГС, нами предложены морфометрические индексы: индекс толщины слоев миокарда (ИТС): соотношение значений толщины слоев Мт к Мк; ИТС = Мт/Мк; индекс свободной полости сердца (ИСП): отношение значений площади свободной полости (ПП) к ПП с площадью Мт; ИСП = ПП/(ПМт+ПП); межжелудочковый индекс (МЖИ): соотношение площадей свободных стенок желудочков. МЖИ=ПЛЖ/ППЖ, где ПЛЖ (ППЖ) – площадь поперечного среза свободной стенки ЛЖ (ПЖ); индекс рабочей площади ПЖ (ИРПж): ИРПж (%)=ППЖ/(ППЖ+Пмжп)×100%, где: Пмжп – площадь межжелудочковой перегородки.

Результаты и обсуждение. Изучаемые ЛЖ при СЛГС отличались между собой толщиной стенки, размерами полости и ее формой, наличием или отсутствием фиброэласто-за эндокарда.

Использование морфометрических индексов (таблица 1) позволило выделить пять типов ЛЖ при СЛГС: I тип - щелевидно-гипопластический (Щгп); II тип - щелевидно-гипертрофический (Щгт); III тип - цилиндрический (Ц); IV тип - лакунарный (Л); V тип - лакунарно-цилиндрический (ЛЦ).

Таблица 1. Значения индексов ИТС, ИСП, МЖИ и ИРПпж для сердец в средней части левого желудочка во всех группах при СЛГС в сравнении с нормой

Индексы, ед	Типы ЛЖ					
	Группа сравнения (n=103)	Щгп (n=18)	Щгт (n=19)	Ц (n=42)	Л (n=6)	ЛЦ (n=14)
ИТС	1,21±0,21	0,30±0,02	0,55±0,11	0,66±0,12*	2,45±0,21	0,97±0,12
ИСП	0,64±0,04	0,24±0,12	0,54±0,17	0,55±0,13	0,06±0,02	0,27±0,11*
МЖИ	1,96±0,31	0,13±0,03	1,69±0,23	1,59±0,64*	1,31±0,03	1,05±0,52*
ИРПпж	57,1±2,02	81,3±5,7*	49,7±6,4	39,8±2,9*	69,7±16,1*	41,3±24,4

*разница достоверна в сравнении с нормой при (p≤0,05)

Причем выявленные типы строения ЛЖ у новорожденных такие же как и в сердцах плодов на 17-21 неделях гестации.

I тип - щелевидно-гипопластический (рис.1.А): ЛЖ наименьших размеров (МЖИ имел наименьшее значение среди всех типов ЛЖ: 0,13±0,03 ед; в норме 1,96±0,31 ед) со щелевидной, минимальной (ИСП – 0,24±0,12 ед; против 0,64±0,04 ед в группе сравнения) полостью, без фиброэластоэза эндокарда, с гипоплазией стенки ЛЖ (Тст – 0,36±0,11 см против 0,72±0,15 см в норме), но при этом с правильно сформированным ходом миокардиальных волокон, причем гипоплазия трабекулярного слоя миокарда была выражена в большей степени (ИСП: 0,30±0,02 ед; против 1,21±0,21 ед). При максимальной гипоплазии ЛЖ был наибольший ИРПпж: 81,3%±5,7.

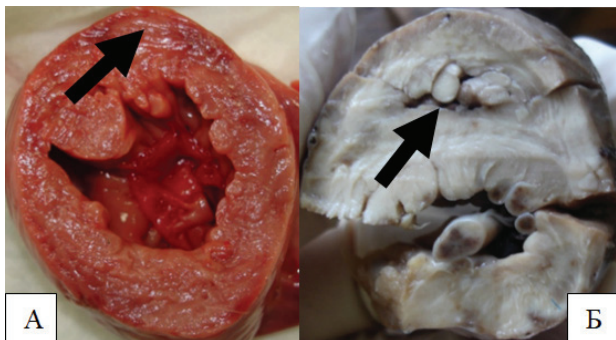
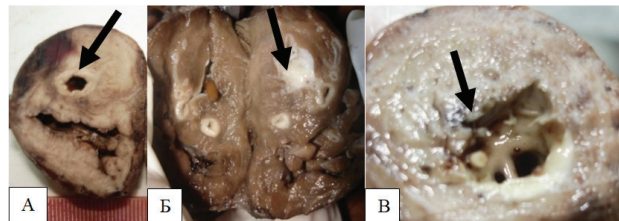


Рис. 1. Макропрепараты (поперечные срезы) сердец новорожденных с СЛГС. А – щелевидно-гипопластический тип ЛЖ; Б – щелевидно-гипертрофический тип ЛЖ (стрелкой указан гипоплазированный ЛЖ щелевидной формы)

II тип - щелевидно-гипертрофический (рис.1.А): ЛЖ отличались от I типа гипертрофией стенок (Тст – 0,78±0,41 см; против 0,72±0,15 см в норме), наблюдаемое снижение ИТС до 0,55±0,11 ед происходит за счет более выраженной гипертрофии компактного слоя в сравнении с трабекулярным и большими размерами щелевидной полости (ИСП – 0,54±0,17 ед, против 0,24±0,12 ед в I типе). При этом типе ЛЖ наблюдалась правильная ориентация миокардиальных волокон. При наибольших размерах ЛЖ ИРПпж был 49,7%±6,4.

III тип - цилиндрический тип ЛЖ (рис. 2.А; рис. 5.Е) с полостью цилиндрической формы и наличием фиброэластоэза эндокарда, гипертрофией стенки ЛЖ (Тст – 1,03±0,25 см; против 0,72±0,15 см в норме). Снижение ИТС до 0,66±0,12 ед, как и во II типе, происходит за счет гипертрофии компактного слоя миокарда, а также в связи с фиброэластоэзом эндокарда, который сращивает трабекулы боковыми стенками, препятствуя их гипертрофии. Ход волокон компактного слоя

миокарда имел правильную ориентацию. ИРПпж составил 39,8%±2,9 и был наименьшим среди всех типов ЛЖ.



рождённых с СЛГС. Типы ЛЖ: А – цилиндрический; Б – лакунарный; В – лакунарно-цилиндрический (стрелкой указаны гипоплазированные ЛЖ)

IV тип - лакунарный тип ЛЖ (рис. 2.Б; рис. 5.Г), получивший такое название ввиду наличия множественных полостей (лакун), выстланных фиброзированным эндокардом, определяемых на поперечных срезах. Данный тип ЛЖ с выраженной дисплазией миокарда ЛЖ в виде тонкого Мк и преобладания Мт, представляющего конгломерат из хаотично расположенных миокардиальных волокон, пронизанный извитыми каналами – полостями. Суммарная площадь лакун на поперечных срезах минимальна (ИСП – 0,06±0,02 ед, против 0,64±0,04 ед в норме). При небольшом увеличении абсолютного значения Тст – 0,8±0,21 см наблюдается значительное увеличение ИТС – 2,45±0,21 ед (против 1,21±0,21 ед в норме), что происходит за счет преобладания трабекулярного миокарда и резкого истончения компактного слоя. ИРПпж был больше, чем во II и III типах и составил 69,7%±16,1.

V тип - лакунарно-цилиндрический тип ЛЖ (рис. 2.В): с фиброэластоэзом эндокарда и гипертрофированными стенками (Тст – 1,24±0,46 см против 0,72±0,15 см в норме), причем преобладает гипертрофия компактного миокарда (ИТС 0,97±0,12 ед). Данный тип ЛЖ имеет общие черты строения с ЛЖ III и IV типов. В базальной части сердца полость ЛЖ цилиндрическая (рис. 5.Д), в средней части полость пересекают многочисленные трабекулы, идущие от стенки к стенке и в апикальной части полость представлена множественными лакунами (ИСП – 0,27±0,11 ед против 0,06±0,02 ед в ЛЖ IV типа; норма – 0,64±0,04 ед). ИРПпж достоверно не отличался от такового IV типа – 41,3%±24,4.

Во всех типах гипоплазированных ЛЖ отмечалось уменьшение площади полости в сравнении с нормой. Кроме того, ЛЖ отличались между собой соотношением Мт и Мк в их стенке. На рисунке 3 представлены соотношения площадей Мк, Мт и полости в ЛЖ на поперечном срезе при разных типах ЛЖ в сравнении с нормой (%).

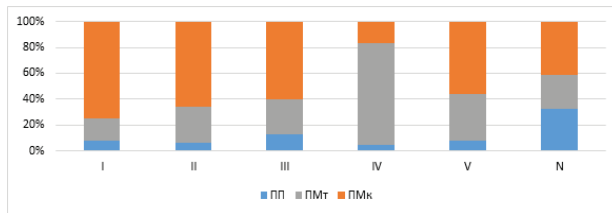


Рис. 3. Соотношение площадей Мт, Мк, полости при типах ЛЖ

В ЛЖ IV типа доля площади (%) в ЛЖ была минимальна и составила при этом 4% от площади всего ЛЖ, площадь полости по отношению к площади всего ЛЖ I, II и V типов составила 7-8%, аналогичное, наибольшее значение отмечалось в III типе и составило 12% против 32% в норме.

Раньше авторы все сердца с фиброэластозом эндокарда при СЛГС относили к одной подгруппе, однако существенные морфометрические различия в строении Мк, Мт и полости позволили выделить три варианта ЛЖ с фиброэластозом эндокарда. Наблюдалось увеличение доли полости ЛЖ (%): с 4% при IV типе до 8% при V типе и 13% при V типе. Доля Мт в стенке ЛЖ уменьшалась с 80% при IV типе до 36% при V типе и 28% при III типе. Значения Мк увеличивались с 16% при IV типе до 51% при V типе и до 58% при III типе, а аналогичные данные в группе сравнения в сердцах новорожденных составили: полость – 32%; Мк – 41%; Мт – 27%. В сердцах 6-7 недель гестации данный показатель составил: полость – 16%; Мк – 34%; Мт – 50%, а на 9 неделе внутриутробного развития: полость – 19%; Мк – 52%; Мт – 29%.

Таблица 2. Зависимость типа ЛЖ от сочетания стеноза или атрезии АК и МК

	АА	АС
МА	I	II
МС	II, III, IV, V	II, III, V

примечание: АА – аортальная атрезия, АС – аортальный стеноз, МА – митральная атрезия, МС – митральный стеноз

Таблица 3. Диаметры АК и МК сердец новорожденных при разных типах ЛЖ СЛГС

Клапаны (диаметр), см	Типы желудочков при СЛГС					Группа сравнения (n=52)
	I (n=10)	II (n=19)	III (n=22)	IV (n=6)	V (n=6)	
МК	0 ¹	0,63±0,14*	0,36±0,07	0,2±0,05*	0,5±0,06*	0,89±0,24
АК	0 ¹	0,06±0,03*	0,06±0,02	0	0,05±0,01	0,71±0,19

примечание: МК – митральный клапан; АК – аортальный клапан;

¹ – атрезия; * – разница достоверна в сравнении с референтными значениями группы сравнения при (p≤0,05)

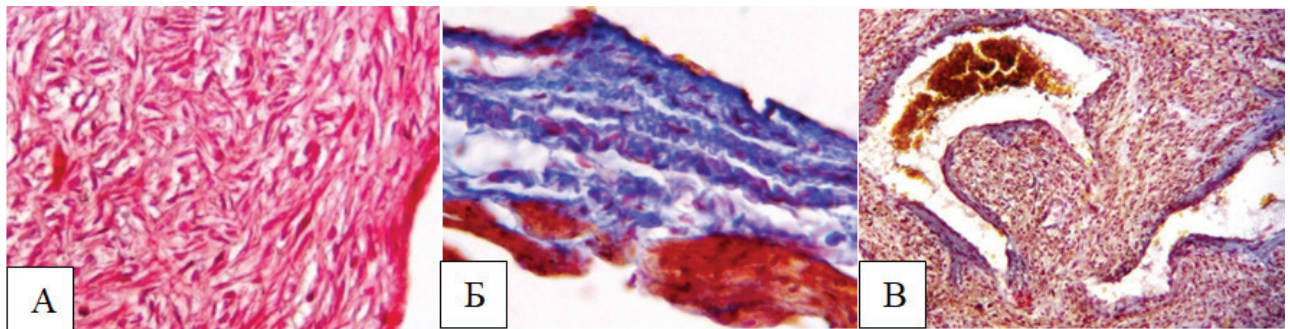


Рис. 4. Микропрепараты. Эндокард ЛЖ при СЛГС.

А - цилиндрического типа ЛЖ плода 20-21 недель гестации; MSB, ×200;

Б – лакунарного типа ЛЖ новорожденного, MSB, ×400;

В – лакунарно-цилиндрического типа плода 20-21 недель гестации, MSB, ×200

Все 99 случаев гипоплазии ЛЖ при СЛГС сопровождались пороками развития АК и МК (их атрезией или стенозом). Во всех наблюдениях сердец I типа была атрезия МК и АК (таблицы 2, 3), т.е., при сочетании атрезии обоих клапанов в 100% отмечается I тип ЛЖ. При наличии атрезии МК и стеноза АК имел место только ЛЖ II типа и только при условии наличия дефекта в МЖП. Сочетания стеноза МК с атрезией АК или стенозов МК и АК приводило к появлению II, III, V типов ЛЖ, условием для появления IV типа была атрезия клапана аорты в сочетании со стенозом МК.

При СЛГС во всех группах размеры отверстий АК были минимальными (0,05-0,06±0,01 см) или отмечалась его атрезия. Вместе с тем, размеры МК отличались по группам. Наименьшие размеры МК - 0,2±0,05 см были при лакунарной форме полости ЛЖ, наибольшие – 0,63±0,14 см в сердцах с щелевидной формой полости и гипертрофированными стенками ЛЖ. При лакунарно-цилиндрической форме полости диаметр МК составил 0,5±0,06 см, при цилиндрической – 0,36±0,07 см.

Таким образом, прогнозируется формирование только I типа ЛЖ. В остальных случаях прослеживается зависимость между диаметром МК и типом ЛЖ при СЛГС.

Патоморфология эндокарда типов ЛЖ с фиброэластозом.

Типы ЛЖ III, IV и V всегда сопровождались выраженным в разной степени фиброэластозом эндокарда, причем толщина фиброзного слоя увеличивалась с увеличением срока беременности. Во всех наблюдениях фиброзированный эндокард новорожденных качественно отличался от эндокарда плодов.

При окраске MSB (в модификации Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л.) утолщенный эндокард плодов с цилиндрическим типом ЛЖ при СЛГС был представлен молодыми соединительнотканными элементами ярко-красного цвета (рис. 4.А) с миофибробластами, соединительнотканные волокна располагались хаотично, некоторая циркулярная упорядоченность наблюдалась только во внутреннем слое непосредственно под эндотелием. Тогда как у новорожденных с СЛГС в сердцах этого же типа эндокард выглядел преимущественно голубым, (в такой же цвет MSB (в модификации Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л.) окрашивалась нормальная зрелая фиброзная ткань) с одиночными клетками и грубыми волокнами голубого цвета (рис. 4.Б). Это свидетельствует о том, что фиброзная ткань, которая формировала патологически утолщенный эндокард больных СЛГС, в процессе развития плода приобретала постепенное созревание.

В сердцах плодов 20-21 недель гестации IV и V типов ЛЖ по сравнению с сердцами III структура эндокарда отличалась большей упорядоченностью коллагеновых волокон, окрашиванием в голубой цвет (рис. 4.В), как и у новорожденных. Однако, в сравнении с эндокардом новорожденных он был меньшей толщины, т.е. соединительная ткань эндокарда плодов V типа была более «зрелой», чем у плодов с цилиндрической формой желудочка.

Синдром левосторонней гипоплазии сердца - врожденный порок развития, который включает в себя гипоплазию ЛЖ и сочетание вариантов клапанной патологии (АК и МК).

С учетом различий в строении гипоплазированного ЛЖ,

таких как толщина стенки ЛЖ, форма и размеры полости, наличие или отсутствие фиброэластоза эндокарда, при СЛГС выделено пять типов ЛЖ: щелевидно-гипопластический (I), щелевидно-гипертрофический (II), цилиндрический (III), лакунарный (IV), лакунарно-цилиндрический (V). Ранее, Crusean A. et al. [4] описали три типа ЛЖ при данной патологии: щелевидные, миниатюрные и типы с фиброэластозом. Щелевидный тип ЛЖ соответствует выделенному нами щелевидно-гипопластическому типу. Авторы отмечали, что данный тип всегда сопровождался атрезией АК и МК, что совпадает с нашими данными. Таким образом, желудочек развивался без поступления крови в его полость, чем и объясняется минимальный ее размер и гипоплазия миокарда, обусловленная полным отсутствием нагрузки. Описанный миниатюрный ЛЖ [4] соответствует нашему щелевидно-гипертрофическому типу ЛЖ (II тип), возникал при сочетаниях MC/AC, MC/AA либо при MA/AC с обязательным наличием дефекта МЖП. Согласно полученным нами данным, от предыдущего типа ЛЖ его отличал более большой размер щелевидной полости, укороченной в сравнении с нормой, и гипертрофия стенки ЛЖ. Различия в толщине стенки (ее гипертрофия во II типе) связаны с постнагрузкой, в результате стеноза или атрезии АК, которая возникает только при поступлении крови в ЛЖ через открытое стенозированным отверстие МК или через дефект МЖП (при атрезии МК). Данный тип наблюдался при наибольшем диаметре МК (0,63±0,14см) среди всех выделенных типов. Выше описанные I и II типы ЛЖ никогда не сопровождалась фиброэластозом эндокарда, чем и обуславливалась щелевидная форма полости.

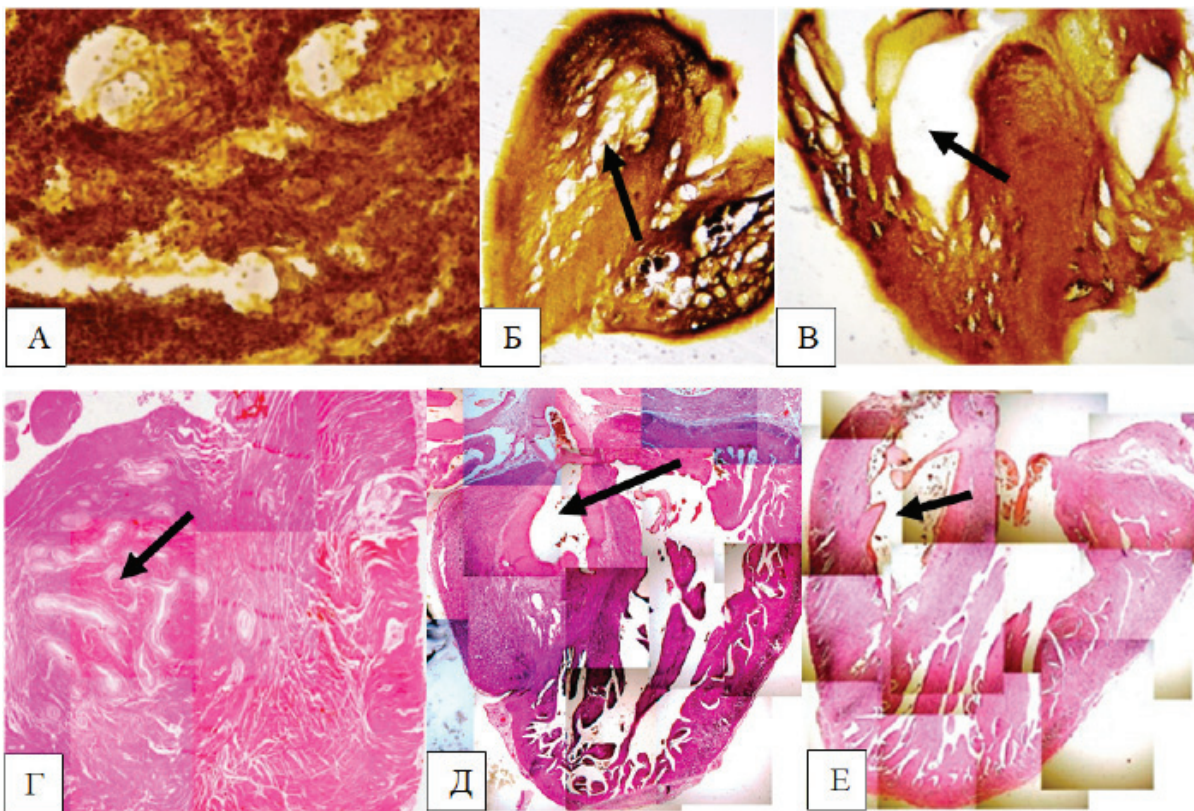


Рис. 5. Миокард нормальных эмбриональных сердец (А-В). Компьютерная реконструкция сердец с СЛГС (Г-Е). А – миокард 5-6 нед., ×200; Б – продольный срез ЛЖ плода 6-7 нед.; В – продольный срез сердца плода 7-8 нед., ×40; Типы ЛЖ при СЛГС: Г – лакунарный (поперечный срез), Д – лакунарно-цилиндрический; Е – цилиндрический (продольные срезы). А-В – импрегнация серебром по Куприянову, Г-Е – окраска ГЭ. Стрелкой указаны ЛЖ

Группа ЛЖ с фиброэластозом эндокарда [4] нами разделена на следующие типы ЛЖ: цилиндрический (III), лакунарный (IV), лакунарно-цилиндрический (V). Разделение основано на отличиях в форме полости, строении Мк и Мт. Заслуживает внимания «перераспределение» долей Мт и Мк в миокарде ЛЖ с фиброэластозом. Подобные перераспределения слоев Мт и Мк прослеживаются в эмбриональном развитии нормального сердца (рис. 5.А-В).

ЛЖ лакунарного типа (Мт – 80%; Мк – 16%; П – 4%) подобен эмбриональному сердцу на 4 неделе гестации с уплотненным миокардом в виде сети трабекул. Нормальный миокард в конце четвертой недели беременности представляет собой систему многочисленных трабекул, образующих сложную трехмерную пористую структуру на месте полостей будущих желудочков (рис. 5.А). Миокард такого строения называется губчатым. В дальнейшем (5-6 нед.) происходит процесс реконструкции трабекул, который заключается в их уплотнении во внешнем слое с образованием Мк (рис. 5.Б). Таким образом, в нормально сформированном сердце условно различают слои Мт и Мк, или некомпактного и компактного. Причем, значение соотношений линейных размеров этих слоев меньше 2:1. Лакунарно-цилиндрический тип СЛГС (Мт – 36%; Мк – 51%; П – 13%) имеет общие черты с сердцем 6-недельной гестации – с началом процессов уплотнения миокарда и формированием полости в основной части сердца и трабекулярной сетью в средней и верхушечной частях, что подтверждается морфометрией нормальных ЛЖ эмбриональных сердец. При морфометрии нормальных сердец 6-7 недель гестации отмечалось уменьшение доли Мт и увеличение Мк (Мт – 50%; Мк – 34%; П – 16%). Строение цилиндрического типа ЛЖ (Мт – 28%; Мк – 58%; П – 14%) аналогично строению нормальных эмбриональных сердец на 9 неделе гестации с завершившимися процессами уплотнения миокарда и сформированной полостью (Мт – 29%; Мк – 52%; П – 19%) (рис. 5.В). Данные свидетельствуют о перераспределении долей Мк и Мт в стенке гипоплазированных ЛЖ с фиброэластозом эндокарда: отмечается постепенное уменьшение доли Мт от IV к V и к III типу за счет нарастания доли Мк и увеличения полости.

Увеличение полости происходит путем постепенного разъединения эндотелиальных мостиков, покрывающих на ранних стадиях трабекулы губчатого желудочкового миокарда. Развитие фиброэластоза при СЛГС, по всей вероятности, является фактором, способным «зафиксировать» определенные этапы эмбриогенеза сердец с СЛГС. Появление фиброэластоза в местах эндотелиальных мостиков приводит к сращиванию трабекул и образованию многочисленных полостей, а также предотвращает процессы уплотнения миокарда и препятствует формированию компактного слоя в данном случае, поэтому миокард этого типа ЛЖ напоминает некомпактный миокард, т.е. появление фиброэластоза именно на стадии губчатого миокарда приводит к сохранению трабекулярного миокарда в эмбриональном виде, что подтверждается абсолютным отсутствием сетчатого расположения трабекул при щелевидно-гипертрофическом типе ЛЖ, где фиброэластоз не встречался. Таким образом, можно предположить, что фиброэластоз при IV и V типах препятствует разделению трабекул, и предотвращает последующие процессы уплотнения компактного миокарда (IV тип) и фиксирует патоморфологическую картину той стадии эмбриогенеза, на которой он возник.

Таким образом, фиброэластоз при IV и V типах сращивает не только трабекулы, но и эндокардиальные подушки

будущих митральных клапанов, что, по всей вероятности, является объяснением наименьшего размера диаметра МК при лакунарном типе ЛЖ среди всех типов фиброэластозов и связано с более ранним появлением фиброэластоза в эмбриональном периоде; т.е. при появлении фиброэластоза до уплотнения миокарда - до 4 недели гестации, возникает лакунарный тип ЛЖ, о чем свидетельствует значительное преобладание трабекулярного миокарда, возникновение фиброэластоза во время уплотнения миокарда (5-6 неделя гестации) – тип ЛЖ лакунарно-цилиндрический, и после уплотнения миокарда (7-8 неделя гестации) формируется ЛЖ цилиндрического типа. Данное предположение подтверждается структурой фиброзированного эндокарда, соединительная ткань которого у плодов V типа была более «зрелой», чем у плодов с цилиндрической формой желудочка. Такое возможно только при более раннем появлении фиброэластоза в морфогенезе сердец с СЛГС.

Морфометрические индексы ЛЖ I типа (МЖИ $0,13 \pm 0,03$ ед; ИРПж $81,3\% \pm 5,7$; при норме $1,96 \pm 0,31$ ед; $57,1\% \pm 2,02$, соответственно) свидетельствуют о преимущественном преобладании ПЖ и практическом отсутствии доли ЛЖ. Подобные изменения не наблюдались больше ни в одном сердце с гипоплазированным ЛЖ, объяснением чему, по всей вероятности, является смещение МЖП влево на 4-6 неделях внутриутробного развития. Следовательно, тип гипоплазии ЛЖ СЛГС, возникающий при этом – щелевидно-гипопластический ЛЖ. По мнению некоторых авторов [1], именно смещение будущей межжелудочковой перегородки в эмбриогенезе и является причиной возникновения СЛГС.

Однако, смещением МЖП влево в эмбриогенезе нельзя объяснить появление II типа, так как значения долей ЛЖ и ПЖ в сердцах незначительно отличались от таковых в группе сравнения (МЖИ $1,69 \pm 0,23$ ед; ИРПж $49,7\% \pm 6,4$). Стеноз АК ($0,06 \pm 0,03$ см) или его атрезия при уменьшенном диаметре МК до $0,63 \pm 0,14$ см против $0,89 \pm 0,24$ см в группе сравнения, вероятнее всего связаны со смещением перегородки артериального тункуса влево. В результате чего и образуется ЛЖ II типа. Смещение только перегородки конотрункуса объясняет наибольшую сохранность миокарда и наименьшую степень гипоплазии ЛЖ этого типа.

Выводы. Гипоплазия ЛЖ всегда сопровождалась патологией клапанов сердца (атрезией или стенозом аортального и митрального клапанов), гипоплазия ЛЖ обусловлена либо смещением в эмбриогенезе перегородок межжелудочковой или конотрункуса, либо появлением фиброэластоза.

Патоморфологический тип с фиброэластозом эндокарда при СЛГС зависит от стадии эмбрионального развития миокарда, на которой появляется фиброэластоз: до уплотнения миокарда (до 4 недели гестации) – лакунарный тип ЛЖ, во время уплотнения (5-6 недель гестации) лакунарно-цилиндрический тип ЛЖ, и после уплотнения (спустя 7-8 недель внутриутробного развития) – цилиндрический тип ЛЖ.

Смещение МЖП влево в эмбриогенезе на 4-5 неделях внутриутробного развития приводит к возникновению атрезии атриовентрикулярного отверстия и АК, а также щелевидно-гипопластического типа ЛЖ при СЛГС. Смещение только перегородки конотрункуса приводит к появлению щелевидно-гипертрофического типа ЛЖ при СЛГС.

Практические рекомендации. В зависимости от выявленного на УЗИ типа строения ЛЖ решается вопрос врачебной тактики: прерывать беременность, делать фетальную аортальную вальвулопластику или сохранять беременность с последующей коррекцией в период новорожденности.

Однако, не принимая во внимание наличие разных типов с фиброэластозом, увеличивается количество ошибок пренатальной УЗ диагностики в определении типа ЛЖ (особенно при идентификации I и V типов), при том, что прогноз отличается кардинально.

Для первого этапа хирургической коррекции новорожденных (процедуры Норвуда) подходит только один из описанных пяти типов ЛЖ – I, благодаря наименьшим размерам ЛЖ и функционально сохранному ПЖ. Для внутриутробной коррекции фетальной аортальной вальвулопластики подходят желудочки II типа с наименьшей степенью гипоплазии ЛЖ и нормальной структурой миокарда. Процедуру Норвуда в данном случае применять нецелесообразно, именно в связи с большими размерами ЛЖ, при исключении которого из кровотока он становится балластной массой для единственного работающего ПЖ. При ЛЖ III, IV, V типах с гистологическими признаками фиброэластоза и дисплазии миокарда оперативное вмешательство прогностически неблагоприятно: процедуры Норвуд ввиду функциональной несостоятельности ПЖ, а фетальной вальвулопластики – в связи с фиброэластозом, препятствующим пространственному росту структур гипоплазированного миокарда после устранения клапанной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрикосов АИ. Частная патологическая анатомия. Серце и сосуды; М-Л: Медгиз; 1947. 574с.
2. Axt-Flidner R, Graupner O, Kawecky A, Degenhardt J, Herrmann J. Evaluation of right ventricular function in fetuses with hypoplastic left heart syndrome using tissue Doppler techniques. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015;45:670-677.
3. Cole CR, Eghtesady P. The myocardial and coronary histopathology and pathogenesis of hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young.* 2016;26(1): 19–29.
4. Crucean A, Alqahtani A, Barron DJ, Brawn WJ, Richardson RV, O'Sullivan, Anderson RH, Henderson DJ and Chaudhry B. Re-evaluation of J. hypoplastic left heart syndrome from a developmental and morphological perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017; 12:138.
5. Hasan BS, Keane JF, Tworetzky W, Lock JE, Marshall AC. Postnatal angiographic appearance of left ventricular myocardium in fetal patients with aortic stenosis having in-utero aortic valvuloplasty. *Am. J. Cardiol.* 2009;104:1271-1275.
6. Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult.* Wiley-Blackwell; 2016. 928 p
7. Malik S, Bird TM, Jaquiss RDB, MorrowWR, Robbins JM. Comparison of in- hospital and longer -term outcome of hybrid and Norwood stage I palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J.Thorac Cardiovasc Surg.*2015;450:474-80.e2
8. Pedra CA. Fetal interventions for congenital heart disease in Brazil. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:399-405.
9. Savchuk T, Zakharova V, Leshchenko I. Hypoplastic left heart syndrome: pathological types of left ventricle. The scientific method. 2017;3:27-37.
10. Varghese J, Hammel JM, Ibrahimiyeh AN, Siecke R, Biselou Moukagna KS, Kutty S. Outcomes related to immediate extubation after stage 1 Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Apr;157(4):1591-1598. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.153. Epub 2018 Nov 24.

SUMMARY

HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME: MORPHOGENESIS OF PATOMORPHOLOGICAL TYPES OF THE LEFT VENTRICLE

Savchuk T.

Bogomolets national medical university, department of pathological anatomy №2, Kyiv, Ukrainian

The purpose of the study was to investigate the morphogenesis of the left ventricle in the hypoplastic left heart syndrome (HLHS). There are five types of hypoplastic left ventricles were identified: with a slit-like shape and hypoplasia of LV wall, with a slit-like cavity shape and wall hypertrophy and types with endocardial fibroelastosis (with a cylindrical cavity shape, with lacunar cavities and lacunar-cylindrical cavity of the left ventricle), as a result of differences in the wall structure, cavity shape, presence or absence of endocardial fibroelastosis. The analysis of morphometric data of pathomorphological types of the left ventricle in the HLHS revealed the possible ways of their morphogenesis. Left displacement of interventricular septum in embryogenesis at 4-5 weeks of intrauterine development is associated with the occurrence of atresia of the left atrioventricular orifice and aortic valve and the appearance of a slit-like shape and hypoplasia of LV wall in the HLHS. The displacement of only the conotruncus septum leads to the appearance of a slit-like shape of cavity and hypertrophy of LV wall in the HLHS. The pathomorphological types with endocardial fibroelastosis in the HLHS depends on the stage of embryogenesis of myocardium at which fibroelastosis appears: before the myocardial compaction (up to 4th week of gestation) – the lacunar shape of LV cavity with thin compact layer of myocardium; during the compaction of myocardium (5-6th week of gestation) – the lacunar-cylindrical shape of LV cavity and after compaction (after 7-8th week of fetal development) – a cylindrical shape of LV cavity.

Keywords: hypoplastic left heart syndrome, pathomorphological types of the left ventricle, morphogenesis.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ГИПОПЛАЗИИ СЕРДЦА: МОРФОГЕНЕЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Савчук Т.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра патологической анатомии №2, Киев, Украина

Целью исследования явилось изучение морфогенеза левого желудочка при синдроме левосторонней гипоплазии сердца (СЛГС). В результате различий в строении стенки, в форме полости, наличия или отсутствия фиброэластоза эндокарда выделены пять типов гипоплазированных левых желудочков: с щелевидной формой полости и гипоплазией стенки, с щелевидной формой полости и гипертрофией стенки и типы с фиброэластозом эндокарда (с цилиндрической формой полости, с лакунарными полостями и лакунарно-цилиндрической полостью левого желудочка). Анализ морфометрических данных патоморфологических типов левого желудочка при СЛГС позволил установить возможные пути их морфогенеза.

Смещение межжелудочковой перегородки влево на 4-5 неделе внутриутробного развития приводит к возникновению аргезии левого предсердно-желудочкового отверстия и аортального клапана и возникновению гипоплазии левого желудочка с щелевидной формой полости и гипоплазией стенки. Смещение только перегородки конотрункуса приводит к появлению гипоплазированного левого желудочка с щелевидной формой полости и гипертрофией стенки. Патоморфологический тип с фиброэластозом эндокарда при СЛГС зависит от стадии эмбрионального развития миокарда, на которой появляется фиброэластоз: до уплотнения миокарда (до 4 недели гестации) – гипоплазированный левый желудочек с множественными лакунарными полостями и тонким компактным слоем миокарда; во время уплотнения миокарда (5-6 недель гестации) – левый желудочек с лакунарными полостями в верхушечной и средней частях левого желудочка и цилиндрической полостью в его основании, и после уплотнения (после 7-8 недель внутриутробного развития) – левый желудочек с цилиндрической формой полости.

რეზიუმე

გულის მარცხენამხრივი ჰიპოპლაზიის სინდრომი: მარცხენა პარკუჭის პათომორფოლოგიური ტიპების მორფოგენეზი

ტ.საჭეუკი

ა. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, პათოლოგიური ანატომიის №2 კათედრა, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მარცხენა პარკუჭის მორფოგენეზის შეფასება გულის მარცხენამხრივი ჰი-

პოპლაზიის სინდრომის დროს. კედლის შენებიდან, ღრუს ფორმიდან, ენდოკარდიუმის ფიბროელასტოზის არსებობა/არარსებობიდან გამომდინარე, გამოიყო ჰიპოპლაზიური მარცხენა პარკუჭის ხუთი ტიპი: ნაპრალისებრი ფორმის ღრუთი და კედლის ჰიპოპლაზიით, ნაპრალისებრი ფორმის ღრუთი და კედლის ჰიპერტროფიით, ენდოკარდიუმის ფიბროელასტოზის ტიპებით (მარცხენა პარკუჭის ღრუს ცილინდრული, ლაკუნური და ლაკუნურ-ცილინდრული ფორმით). მარცხენა პარკუჭის პათომორფოლოგიური ტიპების მორფომეტრიული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე დადგენილია მათი მორფოგენეზის შესაძლო გზები. პარკუჭთაშუა ძვიდის ცდომა მარცხნივ მუცლადყოფნის მე-4-5 კვირაზე იწვევს მარცხენა წინა-გულ-პარკუჭოვანი ხვრელის და აორტის სარქველის ატრეზიის, ასევე, მარცხენა პარკუჭის ჰიპოპლაზიის განვითარებას ნაპრალოვანი ფორმის ღრუსა და კედლის ჰიპოპლაზიით. მხოლოდ კონტრუნკუსის ძვიდის ცდომა იწვევს ჰიპოპლაზიური მარცხენა პარკუჭის განვითარებას ნაპრალოვანი ფორმის ღრუთი და კედლის ჰიპერპლაზიით. ენდოკარდიუმის ფიბროელასტოზი გულის მარცხენამხრივი ჰიპოპლაზიის სინდრომის დროს დამოკიდებულია მიოკარდიუმის ემბრიონული განვითარების სტადიაზე, როდესაც ფიბროელასტოზი ჩნდება: მიოკარდიუმის შემჭიდროვებაამდე - გესტაციის 4 კვირაამდე, ჰიპოპლაზიური მარცხენა პარკუჭი მრავალი ლაკუნური ღრუთი და მიოკარდიუმის თხელი კომპაქტური შრით; მიოკარდიუმის შემჭიდროვების დროს (გესტაციის მე-5-6 კვირა) - მარცხენა პარკუჭი ლაკუნური ღრუებით მის მწვერვალსა და შუა ნაწილებში და ცილინდრული ღრუთი მის ფუქეში; მიოკარდიუმის შემჭიდროვების შემდეგ - გესტაციის მე-7-8კვირა, მარცხენა პარკუჭი ღრუს ცილინდრული ფორმით.

ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ НАРУШЕНИЙ РИТМА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Байдурин С.А., Блялова Д.Б., Бекенова Ф.К., Ткачев В.А., Ахметжанова Ш.К.

НАО «Медицинский университет Астана, Казахстан»

За последние годы болезни системы кровообращения (БСК) в Республике Казахстан имеют тенденцию к неуклонному росту. По данным статистики заболеваемость БСК повысилась с 2273,1 до 2463 на 100 тыс. населения. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы чаще выявляется эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), приводящие к хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9]. Так, развитие ХСН отмечается у 4/5 больных с ЭАГ и у 2/3 больных ИБС [2].

По данным Американской Ассоциации Сердца, ХСН названа основной причиной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и расценивается как эпидемия [23]. Распространенность ХСН увеличивается с возрастом особенно среди лиц старше 60 лет в связи с наличием большого количества факторов риска и сопутствующей патологии у лиц пожилого возраста [4,6,7,11]. По дан-

ном ряда исследований частота ХСН составляет 11,7% с вариабельностью в разных регионах в пределах от 7 до 17% [14,15]. Вместе с тем, всеобщее старение населения на планете и увеличение частоты случаев ХСН в этой возрастной группе населения требуют оптимального решения [11,13].

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одной из актуальных проблем современной кардиологии. Различные аспекты НРС — клинические, электрофизиологические, молекулярно-генетические, лабораторно-иммунологические, гормонально-метаболические, интенсивно изучаются во всех странах мира [21,25,27]. В настоящее время доказан рост распространенности НРС, негативное их влияние на течение ИБС, ЭАГ, инфаркта миокарда. Аритмии сердца считаются независимым предиктором сердечной недостаточности, различных тромбоэмболических осложнений и внезапной сердечной смерти [8,10,24,26]. За последние 30

лет отмечен резкий рост заболеваемости, особенно в экономически развитых странах. По прогнозам ВОЗ в 2025 г. распространенность аритмий сердца и обращаемость за неотложной помощью, прежде всего из-за фибрилляции предсердий, повысится в 4 раза [12,28].

Известно, что одной из крупнейших происшествий на планете является авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), которая принесла многочисленные как экологические, так и людские потери. Специалисты всего мира по сей день устраняют последствия этой самой крупной техногенной катастрофы. В ликвидации последствий аварии на ЧАЭС участвовало в 1986-89 гг. 31 743 казахстанцев. По данным ежегодной статистики, из них живы 4500 человек, что составляет 14% [1].

Известно, что ионизирующее излучение влияет на все органы и системы организма, включая систему кровообращения. Данные литературы, касающиеся аварии на ЧАЭС указывают, что многие участники ликвидации последствий аварии погибли от острой лучевой болезни, однако десятки тысяч ликвидаторов подвергались облучению в дозах 110-130 мЗв и погибли в разные сроки, преимущественно, от сердечно-сосудистой патологии [20,22].

Данные по риску возникновения ССЗ у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС довольно противоречивы [3,19,18]. Имеются сведения, свидетельствующие о высокой частоте ХСН у ЛПА на ЧАЭС в сравнении с другими категориями населения [3,5,16,17].

Целью исследования явились изучение и анализ некоторых электрофизиологических показателей при хронической

сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде.

Материал и методы. С целью оценки функциональных особенностей течения ХСН у лиц пожилого возраста в условиях Центрального клинического госпиталя для ветеранов Великой Отечественной Войны и инвалидов в кардиологическом отделении обследовано 50 пациентов пожилого возраста (65-74 лет), участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Поскольку у ликвидаторов нет сведений о полученных дозах радиации, обследуемые пациенты были условно разделены на 4 группы в зависимости от срока пребывания в экологически неблагоприятной зоне: I группа апрель-июнь 1986 г. - 8 (16%) пациентов; II июнь-декабрь 1986 г. -14 (28%); III 1987-1989 гг. -17 (34%) и IV группа 1990-91 гг. -11 (22%) пациентов. Все пациенты находились на базисной терапии. Для изучения кардиогемодинамики у этой категории больных использованы следующие электрофизиологические методы исследования: ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, Суточное мониторирование АД, ЭхоКГ.

При анализе электрофизиологических исследований (ЭФИ) использованы программы MSeExcel и Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. Проведены ЭФИ пациентов с учетом сроков пребывания в зоне ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

В таблице 1 показана высокая частота встречаемости гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и нарушения ритма сердца. Следует отметить, что фибрилляция предсердий (ФП) чаще встречается у пациентов I группы ($p<0,001$) и II группы ($p<0,05$). Эктопические ритмы обнаружены, пре-

Таблица 1. Данные ЭКГ и ХМ ЭКГ у исследуемых лиц

Показатели ЭКГ, ХМ ЭКГ по группам	I группа 1986 г. (апрель-июнь)	II группа 1986 г. (июнь-декабрь)	III группа 1987-89 гг.	IV группа 1989-91 гг.
ГЛЖ	100 %	100 %	88,2 %	72,7 %
фибрилляция предсердий	25±9%*	14±6%**	9±8%	0±6%
желудочковые экстрасистолы	93±1%	73±3%*#	35±4%	36±6%
синусовая тахикардия	38±8%#	18±5%	7±7%	0±9%
синусовая брадикардия	27±7%*	25±9%*	14±6%	14±6%
АВ блокады 1-2 ст.	27±7%**	25±9%	14±6%	14±6%

примечание: *- $p<0,001$ - сравнение с III группой; # - $p<0,001$ - сравнение с IV группой;

** - $p<0,05$ - сравнение с III группой; ## - $p<0,05$ сравнение с IV группой

Таблица 2. Данные ЭхоКГ у исследуемых лиц

Показатели ЭхоКГ	I группа 1986 г. (апрель-июнь)	II группа 1986 г. (июнь-декабрь)	III группа 1987-89 гг.	IV группа 1989-91 гг.
Конечный диастолический размер (КДР)	4,94±0,5**#	4,45±0,3##	4,45±0,16	4,08±0,09
Конечный систолический размер (КСР)	3,95±0,5**##	3,49±0,3##	3,29±0,15	3,03±0,13
Конечный диастолический объем (КДО)	186,00±47*#	118,43±20	97,29±5,5	92,64±7,2
Конечный систолический объем (КСО)	83,00±26**##	57,79±14,7	40,18±2,4	35,55±2,8
Ударный объем (УО)	91,00±22**##	63,29±6,3	64,06±7,1	51,91±8
Фракция выброса (ФВ)	49,00±4,4	56,64±1,3	59,47±0,9	60,18±1,3
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)	127±13,5	126±10,8*	114±3,3	115±5,5

примечание: *- $p<0,001$ - сравнение с III группой; # - $p<0,001$ - сравнение с IV группой;

** - $p<0,05$ - сравнение с III группой; ## - $p<0,05$ сравнение с IV группой

имущественно, у пациентов I-II групп ($p < 0,05$). Отмечаются также нарушения проводимости импульса у всех пациентов ($p < 0,05$). Синдром слабости синусового узла наблюдался в I и II группах ($p < 0,001$). В III и IV группах ГЛЖ и аритмии выявлены с меньшей частотой. Необходимо отметить, что вышеприведенные изменения наблюдались у лиц, участвовавших в ЛПА в период с апреля по декабрь 1986 года, т.е. в первый год после аварии.

Изучены показатели ЭхоКГ у обследуемых лиц с учетом времени пребывания в экологически неблагоприятной зоне.

По данным ЭхоКГ диастолическая дисфункция левого желудочка, для диагностики которой применяли импульсную доплерографию, встречалась, преимущественно, у лиц I-II групп, что достоверно подтверждается изменением соотношения скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ и высокими показателями КДР, КДО и КСО в I-II группах. Из таблицы явствует, что ИММЛЖ превышает свою норму во всех исследуемых группах, однако самые высокие показатели зафиксированы в I-II группах, которые принимали участие в ЛПА на ЧАЭС в 1986 году. Таким образом, выявлены статистически значимые различия в показателях ЭХОКГ между I, II и III, IV группами.

Таким образом, электрофизиологические исследования выявили высокую частоту встречаемости нарушений ритма и статистически достоверные различия в некоторых показателях во всех группах пациентов пожилого возраста с ХСН, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Статистически значимыми оказались показатели в I и II группах, находившихся в неблагоприятной зоне с апреля по декабрь 1986 года.

Тем не менее, необходимо учитывать, что в отдаленном периоде после аварии на ЧАЭС у лиц пожилого возраста, участвовавших в ликвидации последствий аварии имеются возрастные изменения, а также другие негативные влияния окружающей среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алматинцы-ликвидаторы катастрофы на Чернобыльской АЭС вспомнили трагические события// Журнал «Forbes Kazakhstan» электронный ресурс. - 2018.
2. Арутюнов Г.П. Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов. – М.: ГЭОТАР; 2015.
3. Белихина Т.И., Мансарина А.Е., Кошпесова Г.К. и другие Анализ показателей болезней системы кровообращения среди лиц Восточно-Казахстанской области участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и их потомков// Наука и здравоохранение. -2014.- №6.-С. 31-33.
4. Белозорова Е. А., Зуйкова А. А., Страхова Н. В. Анализ факторов риска у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью //Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – №. 66. – С. 101-108.
5. Бялова Д.Б, Байдури С.А., Казымбет П.К. Особенности клинического течения и функциональные характеристики эссенциальной артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца и у лиц пожилого возраста участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде//Астана Медициналык журналы. - 2018. - №1.-С. 245-251.
6. Вдовенко Д.В., Либиц Р.А. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса//Россий-

- ский кардиологический журнал. - 2019.- № 2.-С. 26-30.
7. Горшунова Н. К., Медведев Н. В. Инвалитивная дисфункция миокарда как плацдарм для формирования структурных изменений сердца и нарушений кровообращения //Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №. 3. – С. 148-148.
8. Миронова С.В., Полянская Е.А., Суровцева М.В. Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от цистатин-С обусловленной скорости клубочковой фильтрации // Российский кардиологический журнал. - 2018.-№ 1.-С. 14-20.
9. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 7(81). – С. 379–472.2
10. Полянская Е.А., Миронова С.В., Козиолова Н.А. Влияние вариабельности ритма сердца на течение хронической сердечной недостаточности и функции почек у больных с фибрилляцией предсердий // Российский кардиологический журнал. - 2018.- № 1.-С.7-13.
11. Темникова Е.А. Хроническая сердечная недостаточность у лиц старшего возраста// Лечащий врач. – 2013.- №10.-С.- 81-84.
12. Шахворостова С. А., Молчанова Г. Г. Аритмии у больных старческого возраста, направленных на санаторно-курортное лечение //Терапевт. – 2013. – №. 4. – С. 15-20.
13. Шестакова М. В. и др. Когнитивные функции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2014. – Т. 114. – №. 6. – С. 70-73.
14. Шурупова А. Д. и др. Разработка алгоритма диагностики хронической сердечной недостаточности //Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16. – №. 3. – С. 622-625.
15. Acute and Chronic Heart Failure. ESC Clinical Practice Guidelines. EHJ.- 2016; 37 (27).-P. 2129-200.
16. Bazyka OD, Belyi DO. Cardiovascular diseases and systolic function of left ventricle in clean up workers of Chernobyl accident (based on 30 years follow up)// Probl Radiac Med Radiobiol.- 2017.-№22.-P. 292-305.
17. Blyalova D.B., Baydurin S.A., Kazymbet P.K, Abdulin A.A. Clinical and functional features of Coronary heart disease in combination with Essential hypertension in elderly persons involved in the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant// 4-th Asian Congress of Radiation Research.- Astana.- 2017.- 73.
18. Buzunov VO, Prikaschikova KY, Gubina IG, Kostiuik GV, Tereschenko SO. Radiation dose- and sex-dependent cardiovascular mortality in residents of contaminated areas after the Chornobyl NPP accident, 1988-2010 observation period//Probl Radiac Med Radiobiol.- 2013.- № 18.-P. 50-8.
19. Buzunov VO, Prykaschikova KY, Yaroshenko ZS, Kostiuik GV, Gubina IG. Morbidity of the circulatory system diseases of residents from radioactively contaminated areas. Analysis of the effect of chronic low/dose ionizing radiation// Probl Radiac Med Radiobiol.- 2018.-№ 23.- P. 107-119.
20. Chumak AA, Pleskach GV. Analysis of some risk factors for myocardial infarction in a cohort of the Chornobyl clean-up workers (according to the data of Clinical and Epidemiological Registry)// Probl Radiac Med Radiobiol.- 2013.-№ 18.-P. 289-98.
21. Karnik AA, Gopal DM, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Growing and Important Problem// Cardiol Clin. - 2019. - №37 (2). – P. 119-129.
22. Kashcheev VV, Chekin SY, Maksoutov MA, Tumanov KA, Menyaylo AN, Kochergina EV, Kashcheeva PV, Gorsky AI,

- Shchukina NV, Karpenko SV, Ivanov VK. Radiation-epidemiological Study of Cerebrovascular Diseases in the Cohort of Russian Recovery Operation Workers of the Chernobyl Accident// Health Phys.- 2016.- № 111(2).- P. 192-7.
23. Longjian L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem // Cardiology Clinics. – 2014. – Vol. 32. – P. 1–8.
24. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease — Double trouble// Adv medical science.- 2017.- №14: 63(1).-P. 30-35.
25. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms// Front Public Health.- 2017.-№ 5.-P. 258.
26. Steinberg BA, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Heart Failure: In This Challenge Lies Opportunity//Cardiol Clin.- 2019.- № 37(2).-10.1016.
27. Sugumar H, Nanayakkara S, Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Ling LH, Kistler PM. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions// Cardiol Clin.- 2019.- №37(2).-P. 131-138.
28. Thio CHL, Roon AM, Lefrandt JD, et al. Heart rate variability and its relation to chronic kidney disease: Results from the PRE-VEND Study// Psychosom Medicine.- 2018.- № 10.- P. 1097.

SUMMARY

INDICATORS OF CARDIOHEMODYNAMICS OF RHYTHM DISTURBANCES IN ELDERLY PEOPLE WITH CHRONIC HEART FAILURE

Baidurin S., Blyalova D., Bekenova F., Tkachev V., Akhmetzhanova Sh.

Medical University Astana, Kazakhstan

The aim of our study was to study and analyze the electrophysiological indicators of rhythm disturbances in heart failure in elderly people who participated in the elimination of the consequences of the Chernobyl accident in the distant period.

In order to assess the functional features, 50 elderly patients (65-74 years old) who participated in the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident were examined. Patients were divided into 4 groups depending on the length of stay in an environmentally disadvantaged zone: group I (April-June 1986) - 8 (16%) people; 2 (June-December 1986) -14 (28%); 3 (1987-1989) -17 (34%) and group 4 (1990-91gg) -11 (22%) people. All patients were on basic therapy. To study cardiogemodynamics in this category of patients, the following electrophysiological research methods were performed: ECG, XM ECG, SMAD, EchoCG. When analyzing electrophysiological studies, the MS-Excel and Statistica programs were used.

The examined patients showed a high incidence of left ventricular hypertrophy and cardiac arrhythmias. So in the 1st and 2nd groups, atrial fibrillation, sinus tachy and bradycardia, AV blockade of 1-2 degrees were reliably detected. In groups 3 and 4, left ventricular hypertrophy and arrhythmias were detected with a lower frequency. It should be noted that these changes were observed in individuals participating in the LPA from April to December 1986, i.e. in the first year after the accident.

According to echocardiography, diastolic dysfunction of the left ventricle was found mainly in individuals of 1-2 groups. High high indices of KDR, BWW and KSO in 1-2 groups are noted. LVMI exceeds its norm in all studied groups.

Thus, statistically significant differences of some indicators

are revealed with electrophysiological research methods in all groups of elderly patients with heart failure participating in the liquidation of the Chernobyl accident, as well as the high incidence of rhythm disturbances in patients with Chernobyl nuclear power plants.

Keywords: chronic heart failure, cardiac arrhythmias, old age, liquidators of the consequences of the Chernobyl accident.

РЕЗЮМЕ

ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ НАРУШЕНИЙ РИТМА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Байдурин С.А., Блялова Д.Б., Бекенова Ф.К., Ткачев В.А., Ахметжанова Ш.К.

НАО «Медицинский университет Астана, Казахстан»

Целью исследования явился анализ электрофизиологических показателей нарушений ритма при хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленном периоде.

С целью оценки функциональных особенностей обследовано 50 пациентов пожилого возраста (65-74 лет), участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от срока пребывания в экологически неблагоприятной зоне: I группа - апрель-июнь 1986 г. - 8 (16%) пациентов; II - июнь-декабрь 1986 г. - 14 (28%); III - 1987-1989 гг. - 17 (34%) и IV группа - 1990-91 гг. - 11 (22%) пациентов. Все пациенты находились на базисной терапии. Для изучения кардиогемодинамики у этой категории больных проведены следующие электрофизиологические методы исследования: ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, Суточное мониторирование АД, ЭхоКГ. Обработка полученных данных проведена с использованием программы MSExcel и Statistica 8.0.

У обследуемых пациентов выявлена высокая частота встречаемости гипертрофии левого желудочка и нарушения ритма сердца. Так в I и II группах достоверно выявлены фибрилляция предсердий, синусовые тахи- и брадикардии, АВ блокады I- II степени. В III и IV группах гипертрофия левого желудочка и аритмии выявлены с меньшей частотой. Необходимо отметить, что данные изменения наблюдались у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии в период с апреля по декабрь 1986 г., т.е. в первый год после аварии.

По данным ЭхоКГ диастолическая дисфункция левого желудочка встречалась преимущественно у лиц I-II групп: отмечаются высокие показатели конечного диастолического размера, конечного диастолического объема, конечного систолического объема. Индекс массы миокарда левого желудочка превышает свою норму во всех исследуемых группах.

Таким образом, электрофизиологические исследования выявили высокую частоту встречаемости нарушений ритма и статистически достоверные различия в некоторых показателях во всех группах пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью, участвующих в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

რეზიუმე

გულის რიტმის დარღვევების კარდიოჰემოდინამიკური მახვენებლები ხანდაზმულ პაციენტებში გულის ქრონიკული უკმარისობით

ს.ბაიდურინი, დ.ბლიალოვა, ფ.ბეკენოვა, ვ.ტაკაჩოვი, შ.ახმეტქანოვა

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის რიტმის დარღვევების ელექტროფიზიოლოგიური მახვენებლების ანალიზი შორეულ პერიოდში გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს ხანდაზმული ასაკის პაციენტებში, რომლებიც მონაწილეობდნენ ჩერნობილის ატომურ ელექტროსადგურზე (ჩაეს) ავარიის შედეგების ლიკვიდაციაში.

ფუნქციური თავისებურებების შეფასების მიზნით გამოკვლეულია ჩაეს-ზე ავარიის შედეგების ლიკვიდაციაში მონაწილე ხანდაზმული ასაკის (65-74 წ.) 50 პაციენტი. პაციენტები, ეკოლოგიურად არაკეთილსაიმედო ზონაში ყოფნის ვადის მიხედვით, დაიყო 4 ჯგუფად: I ჯგუფი - 1986 წლის აპრილი-ივნისი - 8 (16%) პირი, II - 1986 წლის ივნისი-დეკემბერი - 14 (28%), III - 1987-1989 წწ. - 17 (34%), IV ჯგუფი - 1990-1991 წწ. - 11 (22%). ყველა პაციენტი იღებდა ბაზისურ თერაპიას. ამ კატეგორიის პაციენტების კარდიოჰემოდინამიკის შესწავლისათვის ჩატარებულია ელექტროფიზიოლოგიური კვლევები: ელექტროკარდიოგრაფია,

ელექტროკარდიოგრაფია ჰოლტერ-მონიტორინგით, არტერიული წნევის დღეღამური მონიტორინგი, ექოკარდიოგრაფია. ელექტროფიზიოლოგიური კვლევების ანალიზისათვის გამოყენებულია პროგრამები MSeXcel და Statistica 8.0.

ყველა პაციენტში მაღალი სისხლით გამოვლინდა მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია და გულის რიტმის დარღვევები. ასე, I და II ჯგუფებში სარწმუნოდ გამოვლინდა წინაგულის ფიბრილაცია, ტაქი- და ბრადიკარდია, ატრიოვენტრიკულური ბლოკადები - I და II ხარისხის. III და IV ჯგუფებში მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია და არიტმია გამოვლინდა ნაკლები სისხლით. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული ცვლილებები გამოვლინდა პირებში, ვინც ჩაეს-ზე ავარიის ლიკვიდაციაში მონაწილეობდა 1986 წლის აპრილიდან დეკემბრამდე, ე.ი. ავარიის შემდეგ პირველ წელს. ექოკარდიოგრაფიულად მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დისფუნქცია გამოვლინდა უპირატესად I და II ჯგუფის პაციენტებში. აღინიშნება საბოლოო დიასტოლური ზომის, საბოლოო დიასტოლური მოცულობის და საბოლოო სიასტოლური მოცულობის მაღალი მახვენებლები. მარცხენა პარკუჭის მიოკარდიუმის მასა ყველა გამოკვლეულ ჯგუფში აღემატება ნორმას.

ამრიგად, გულის ქრონიკული უკმარისობით ხანდაზმულ პაციენტებში, რომლებიც მონაწილეობდნენ ჩაეს-ზე ავარიის შედეგების ლიკვიდაციაში კვლევის ელექტროფიზიოლოგიური მეთოდების გამოყენებით დადგენილია ზოგიერთი მახვენებლის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება და გულის რიტმის დარღვევების მაღალი სისხირე.

ВЛИЯНИЕ АРИТМИЙ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

¹Смагулова А.К., ^{1,2}Абдрахманов А.С., ¹Айнабекова Б.А., ²Бакытжанұлы А., ¹Омралина Е.Т.

¹НАО «Медицинский университет Астана», кафедра внутренних болезней №2; ²АО «Национальный научный кардиохирургический центр», отделение интервенционной аритмологии, Нур-Султан, Казахстан

Нарушения ритма сердца и проводимости встречаются у женщин во время беременности. Частота развития аритмий среди беременных за двенадцатилетний период увеличилась на 58% ($p < 0.001$) [13] и составила 68 случаев на 100 000 госпитализаций. Наличие аритмии у беременной женщины характеризуется увеличением частоты осложненного течения гестации, и родов (36.5%) и повышением риска смертности (5.9%) в сравнении с общей женской популяцией [13]. Любая нормально протекающая беременность характеризуется физиологическими и структурными изменениями в организме женщины, что способствует как возникновению аритмий, так и прогрессированию имеющихся нарушений ритма сердца [10]. Так, увеличение объема циркулирующей крови на 30-45%, повышение растяжения миокарда вследствие гиперволемии и чувствительности миокарда к адренергическим стимулам, изменение гормонального фона во

время беременности проявляет проаритмогенный эффект [2,8]. Наличие структурных заболеваний сердца увеличивает риск развития аритмии во время беременности (9,3%) [9]. Течение беременности и родов на фоне известных структурных заболеваний сердца у женщины является достаточно хорошо изученной темой и характеризуется высоким риском развития осложнений у беременной женщины (16%) в дородовом (73%), во время родов (4%) и в послеродовом периодах (32%) [12]. Так, повышается число случаев тромбоэмболических осложнений в сравнении с общей популяцией (1:50 и 1:1000-2000), высок риск развития эклампсии, кровотечений при родах, материнской смертности. Что касается акушерских и неонатальных осложнений, наблюдаются выкидыши, преждевременные роды, низкий вес новорожденных, развитие мальформаций [5,6,12]. Результаты подобных исследований позволили сформировать пред-

кторы неблагоприятных событий у женщин с заболеваниями сердца во время беременности и родов, включающими пять общих факторов (предыдущие кардиальные события или аритмии, низкий функциональный класс или цианоз, высокий риск клапанной патологии/обструкции выводного тракта левого желудочка, системная дисфункция желудочков, отсутствие предыдущих кардиальных вмешательств) и четыре специфических предиктора (механические клапаны, высокий риск поражения аорты, легочная гипертензия, заболевания коронарных артерий), а также один фактор оказания медицинской помощи (поздний учет по беременности) [12].

Данные об особенностях течения аритмий у женщин без структурных заболеваний сердца немногочисленны и, в основном, представлены описанием серии клинических случаев [1,11]. Определение тактики ведения беременности и лечения аритмий у женщин во время гестации характеризуется определенными трудностями, связанными с ограниченным количеством данных относительно эффективности и безопасности применения лекарственных средств в данной когорте пациентов [3,15]. Применение интервенционных методов лечения аритмий у беременных женщин ограничено отрицательным эффектом ионизирующего облучения на организм матери и плода, однако, с разработкой систем электроанатомического трехмерного картирования сердца появилась возможность выполнения оперативного лечения без применения флюороскопического контроля [4,7].

Таким образом, изучение особенностей манифестации, диагностики и лечения различных нарушений ритма сердца и проводимости у беременных женщин без структурной патологии сердца имеет высокую значимость для оптимизации тактики ведения данных пациентов во время гестации.

Цель исследования - изучить особенности влияния различных видов аритмий на течение и исходы беременности у женщин без структурной патологии сердца.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование 72 беременных женщин с различными видами нарушений сердечного ритма и проводимости, находившихся под наблюдением и лечением врача кардиоло-

га в период с января 2015 г. по декабрь 2018 г. Критериями включения явились: установленный диагноз аритмии, подписанное информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие структурной патологии сердца у беременной женщины. Данное исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрено Локальным Этическим комитетом. Все беременные женщины обследованы: проводился общеклинический осмотр. Проведен общий анализ крови и мочи, определяли уровень электролитов и гормонов щитовидной железы, выполнены электрокардиография (ЭКГ), мониторинг ЭКГ по Холтеру, эхокардиография, ультразвуковое исследование плода.

Переменными для анализа были основные клинические параметры пациенток (возраст, срок гестации, акушерские данные), вид аритмии, сопутствующие заболевания. При анализе исходов беременности учитывали продолжительность беременности, вид родоразрешения, рост и вес плода, оценку новорожденного по шкале Апгар, наличие осложнений.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 20.0 (IBM, USA). Количественные переменные представлены Медианой (Me) и квантилями (Q_{25} ; Q_{75}), качественные переменные – абсолютными числами и долями (%). Для сравнительной оценки средних значений применялся критерий Манна-Уитни. Для определения наличия связи между качественными переменными применялся критерий χ^2 и критерий Фишера. Для сравнения трех и более выборок применялся критерий Краскел-Уоллиса. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина равная $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Общее количество наблюдений составило 72 случая различных видов аритмий у беременных женщин в возрасте от 18 до 39 лет. Медиана возраста пациенток составила 28 лет (25;32), срок гестации на момент включения в исследование - 23,5 (17,25; 28,75) недель. Основные клинические характеристики пациенток представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Количество пациенток (n)	72
Возраст (лет), Me (Q1;Q3)	29 (25;32)
Первобеременные, n (%)	22 (31)
Повторнобеременные, n (%):	50 (69)
Вторая беременность, n (%)	18 (25)
Третья беременность, n (%)	13 (18)
Четвертая беременность и больше, n (%)	19 (26)
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	47 (65)
Артериальная гипертензия, n (%)	4 (6)
Ожирение, n (%)	2 (3)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	2 (3)
Анемия, n (%)	39 (54)
Впервые возникшая аритмия во время беременности, n (%)	40 (56)
Манифестация симптомов аритмии во время беременности:	
В I триместре, n (%)	18 (25)
Во II триместре, n (%)	50 (69)
В III триместре, n (%)	4 (6)

Согласно полученным данным, среди исследованных беременных женщин с нарушениями ритма сердца, большинство было повторнوبرеменных (69%). Они имели различные сопутствующие заболевания (65%), среди них наиболее часто встречалась анемия легкой ($n=36$, 50%) и средней ($n=3$, 4%) степени. Во всех случаях значение показателей электролитного обмена было в пределах нормы, в трех клинических случаях отмечалось отклонение в показателях уровня гормонов щитовидной железы, обнаружены антитела к тиропероксидазе: 46,23 IU/mL, 48,51 IU/mL, 130,7 IU/mL, не имевшем статистически значимой связи с возникновением аритмий ($p>0,05$).

Нарушения ритма сердца в 56% случаев впервые возникли во время данной беременности. Анализ особенностей манифестации аритмий во время беременности выявил, что наиболее часто симптомы появляются во втором триместре гестации - на 16 (13;21) неделе. Особенности манифестации аритмий во время беременности, по всей вероятности, следует объяснять гемодинамической адаптацией организма женщины. Согласно данным Mahendru A.A. et al. [8], наибольшее увеличение объема сердечного выброса наблюдается на 16 неделе гестации; в обзоре литературы по изучению течения беременности Koichiro Niwa [9] отмечает максимальное значение данного показателя на 20-24 неделе гестации, что обуславливает наибольший проаритмогенный эффект именно во втором триместре беременности.

По результатам ЭКГ и мониторинга ЭКГ по Холтеру у исследованных беременных женщин установлены следующие виды нарушений ритма сердца и проводимости: наджелудочковая тахикардия ($n=32$, 44%), экстрасистолия ($n=29$, 40%), желудочковая тахикардия ($n=4$, 6%), брадикардия ($n=7$, 10%). В группу беременных с наджелудочковой тахикардией вошли пациентки с атриовентрикулярной узловой реинтри тахикардией ($n=13$, 18%), синдромом Вольфа - Паркинсона - Уайта ($n=11$, 15%), предсердной тахикардией ($n=8$, 11%). В группе беременных женщин с экстрасистолиями наиболее часто встречались желудочковые эктопические очаги возбуждения ($n=22$, 30%), предсердные экстрасистолии выявлены в 7 (10%) случаях. Брадиаритмии представлены атрио-вентрикулярной блокадой III степени во всех случаях. По результатам эхокардиографии ни у одной из исследованных женщин не выявлена структурная патология сердца.

Таким образом, у беременных женщин наиболее часто встречались наджелудочковая тахикардия и экстрасистолия, 44% и 40%, соответственно. Полученные в данном исследовании результаты о видах аритмий у беременных женщин согласуются с данными обзора литературы, выполненного Wiśniowska-Smiałek S et al., в котором указывается широкая распространенность наджелудочковых тахиаритмий (24 на 100000 госпитализаций) и экстрасистолий (предсердные экстрасистолии 57%, желудочковые - 50%) среди беременных женщин без структурных заболеваний сердца, в то время как желудочковые тахикардии являются более редким осложнением (2 случая на 100000 госпитализаций) [14].

Для дальнейшего анализа клинической картины и особенностей течения беременности пациентки были распределены на группы в зависимости от установленного вида аритмии: первую группу составили женщины с наджелудочковой тахикардией ($n=2$), вторую группу - беременные с экстрасистолиями ($n=29$), третью группу - пациентки с желудочковой тахикардией ($n=4$) и четвертую группу - жен-

щины с брадикардией ($n=7$). Данные представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ показал, что, несмотря на имеющиеся тенденции более ранних сроков манифестации брадиаритмий во время беременности, статистически значимых различий не обнаружено. Необходимо обратить внимание на тенденцию возникновения желудочковой тахиаритмии, преимущественно, у первобеременных женщин, в то время как наджелудочковая тахикардия чаще регистрировалась у повторнوبرеменных женщин. У всех исследованных беременных с аритмиями присутствовали жалобы на нарушение самочувствия. Отмечается одинаковое присутствие таких жалоб как общая слабость ($p=0,268$) и одышка при физической нагрузке ($p=0,201$) у беременных во всех группах. Несмотря на схожесть симптомов тахиаритмий, в исследуемых группах выявлено различие в клинических проявлениях. Такие симптомы как перебои в работе сердца встречались у большего количества пациенток в группе с желудочковой тахикардией (50%), учащенные сердцебиения - у пациенток с наджелудочковой и желудочковой тахикардией (97% и 100% соответственно), в группе пациенток с брадиаритмиями наблюдались жалобы, преимущественно, на головокружение (71%) ($p<0,05$).

Оценка особенностей течения данной беременности в исследуемых группах выявила, что у трети пациенток в группе беременных с атриовентрикулярной блокадой третьей степени присутствовал гипертонус миометрия ($p=0,001$); в одном случае выявлена единственная артерия в пуповине ($p=0,036$). Полученные результаты подтверждаются данными литературы о более неблагоприятном течении беременности на фоне тяжелых брадиаритмий [8,14].

Тактика дальнейшего ведения беременных женщин с аритмиями определялась видом и тяжестью нарушения ритма сердца и проводимости. При наличии малосимптомного течения заболевания и стабильных гемодинамических показателей беременным проводилось динамическое наблюдение с контролем состояния плода и мониторинга ЭКГ по Холтеру ($n=12$, 17%). При выраженной клинической картине заболевания и неэффективности вагусных проб пациенткам назначалась медикаментозная терапия ($n=52$, 72%). Во всех случаях назначались кардиоселективные β -блокаторы в минимальной дозе. При неэффективности консервативной терапии и сохранении тяжело переносимых симптомов аритмии, проводилось коллегиальное определение дальнейшей стратегии ведения беременной. В 22 (31%) случаях рекомендовано проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования с дальнейшей катетерной аблацией очага аритмии без применения флюороскопии. Все процедуры интервенционного лечения аритмий выполнялись путем построения трехмерной модели сердца с помощью электроанатомических навигационных систем без применения флюороскопического контроля. Во всех случаях оперативного лечения процедура аблации прошла успешно, осложнений со стороны матери и плода не отмечено. Эти данные схожи с опубликованными работами о результатах успешного лечения сложных случаев аритмий у беременных женщин без применения флюороскопии [4,7,14]. В одном случае желудочковой тахикардии тяжелого течения потребовалась имплантация кардиовертер-дефибриллятора. Всем пациенткам четвертой группы ($n=7$, 100%) с атриовентрикулярной блокадой 3 степени, сопряженной с высоким риском развития осложнений со стороны матери и плода, выполнена имплантация электрокардио-

стимулятора. Учитывая, что все женщины с брадиаритмией на момент проведения операции были во втором триместре беременности, когда процесс органогенеза плода является завершённым, данная тактика лечения была наиболее оптимальной в плане безопасности для плода.

Дальнейшее течение беременности было благоприятным во всех случаях. Исходы беременности представлены в таблице 3.

Согласно представленным в таблице 3 данным, во всех случаях наблюдались срочные роды живым доношенным

Таблица 2. Клиническая картина и течение беременности у женщин с разными видами аритмий

Переменные	I группа (n=32)	II группа (n=29)	III группа (n=4)	IV группа (n=7)	p
Основные данные					
Возраст, Me(Q1;Q3)	29 (24;32)	29 (26;36)	22,5(18,5;28)	27 (23;35)	0,064
Первобеременные, n (%)	4 (12,5)	12 (41)	3 (75)	3 (43)	0,014
Манифестация аритмии, Me (Q1;Q3) недель	18 (16;22)	16 (9;18)	16 (13;21)	13 (8;21)	0,144
Симптомы аритмии					
Перебои в сердце, n (%)	-	10 (34)	2 (50)	-	0,001
Сердцебиение, n (%)	31 (97)	13 (45)	4 (100)	-	0,000
Общая слабость, n (%)	23 (72)	14 (48)	2 (50)	6 (86)	0,268
Одышка, n (%)	13 (41)	8 (28)	1 (25)	5 (71)	0,201
Головокружения, n (%)	15 (47)	5 (17)	-	5 (71)	0,006
Чувство нехватки воздуха, n (%)	9 (28)	5 (17)	1 (25)	-	0,328
Урежение пульса, n (%)	-	-	-	1 (14)	0,270
Снижение АД, n (%)	2 (6)	1 (3)	-	-	0,850
Боли в грудной клетке, n (%)	4 (13)	2 (7)	-	1 (14)	0,582
Пресинкопе, n (%)	2 (6)	1 (3)	-	-	0,850
Синкопе, n (%)	5 (16)	3 (10)	1 (25)	-	0,624
Течение данной беременности					
Нарушение МПК, n (%)	4 (13)	3 (10)	-	-	0,692
Гипертонус миометрия, n (%)	-	-	-	2 (29)	0,001
Маловодие, n (%)	3 (9)	1 (3)	-	-	0,658
Многоводие, n (%)	1 (3)	1 (3)	-	-	0,850
Склонность к макросомии, n (%)	-	1 (3)	-	-	0,641
Единственная артерия в пуповине, n (%)	-	-	-	1 (14)	0,036

МПК – маточно-плацентарный кровоток

Таблица 3. Исходы беременности у женщин с различными видами аритмий

Переменные	I группа (n=32)	II группа (n=29)	III группа (n=4)	IV группа (n=7)	p
Продолжительность беременности, Me(Q1;Q3) недель	39 (37,5;39)	39 (38;40,5)	39 (38;40)	39 (38;39)	0,143
Вид родов:					
Вагинальные, n (%)	24 (75)	22 (76)	2 (50)	6 (86)	0,626
Кесарево сечение, n (%)	8 (25)	7 (24)	2 (50)	1 (14)	0,649
Объем кровопотери при родах, Me(Q1;Q3) мл	250 (175;405)	300 (200;500)	300 (200;400)	250 (200;450)	0,621
Вес новорожденного, Me(Q1;Q3), граммы	3378 (3023;3917,5)	3460 (3016,5;4020)	3430 (3300;3650)	3334 (2870;3530)	0,884
Рост новорожденного, Me(Q1;Q3), см	53 (50,5;55)	54 (51;56,5)	53 (51;54,5)	52 (51;53,5)	0,748
Оценка по Апгар Me(Q1;Q3), баллы	8,9 (7,8;9)	8,9 (7,8;8,9)	8,9 (8,9;8,9)	8,9 (7,9;9)	0,621

плодом. Независимо от вида аритмии у беременной женщины родоразрешение чаще наступало естественным путем – вагинальные роды были в 54 (75%) случаях. В большинстве случаев (n=12, 67%) показаниями для оперативного родоразрешения являлось гинекологическое состояние (наличие рубца на матке вследствие предыдущего родоразрешения путем кесарева сечения). Осложнений ни у матери ни у ребенка незафиксировано. Все новорожденные имели высокий балл оценки жизнеспособности по Апгар, без каких-либо физиологических отклонений.

Полученные в проведенном исследовании результаты благоприятных исходов беременности у женщин без структурной патологии сердца при наличии различных видов аритмий согласуются с данными Natália Stela Sandes Ferreira et al. и Nadine Sauvé et al., описывающих успешные результаты лечения нарушений ритма сердца в данной когорте пациентов [1,11].

Выводы. 1. Во время беременности у женщин без структурной патологии сердца в 56% случаев впервые могут возникнуть различные виды аритмий, манифестирующие, преимущественно, во втором триместре - на 16 (13;21) неделе гестации.

2. Наиболее частыми видами аритмий у беременных женщин без структурной патологии сердца являются наджелудочковая тахикардия (44%) и экстрасистолия (40%), более редко встречаются желудочковая тахикардия (6%) и брадикардия (10%).

3. Беременность у женщин без структурной патологии сердца на фоне аритмий при условии оказания своевременной квалифицированной медицинской помощи характеризуется относительно благоприятным течением и исходом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferreira N, Barros T, Gismondi R Supine frequent ventricular extrasystoles in a pregnant woman without structural heart disease. *Case Rep Med* 2016; 6213198. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6213198>
2. Fu Q Hemodynamic and electrocardiographic aspects of uncomplicated singleton pregnancy, Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018 P. L. M. Kerkhof, V. M. Miller (eds.), Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1065, https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_26
3. Halpern D, et al. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *JAAC* 2019;73(4):457-76 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>
4. Kaspar G, Sanam K, Gundlapalli S, Shah D Successful fluoroscopy-less radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia during pregnancy. *Clin Case Rep* 2018;6:1334–1337 <https://doi.org/10.1002/ccr3.1623>
5. Kinsella C, et al. Delivery outcomes in women with congenital heart disease: results from the Cuban National Programme for pregnancy and heart disease. *Journal of Congenital Cardiology* 2019;3:4 <https://doi.org/10.1186/s40949-019-0025-6>
6. Lauren E, et al. Maternal comorbidities and complications of delivery in pregnant. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2181–91
7. Liu W, et al. Non-fluoroscopic radiofrequency ablation of left atrial appendage tachycardia during early pregnancy. *Braz J Cardiovasc Surg* 2019;34(4):495-8 [doi: 10.21470/1678-9741-2018-0370](https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0370)
8. Mahendru A, et al. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from pre-conception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014;32:849–56.

9. Niwa K Adult congenital heart disease with pregnancy. *Korean Circ J* 2018;48(4):251-276 <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0070>

10. Ouzounian J, Elkayam U Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin* 2012; 30:317–329 [doi:10.1016/j.ccl.2012.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.05.004)

11. Sauvé N, Rey E, Cumyn A Atrial fibrillation in a structurally normal heart during pregnancy: a review of cases from a registry and from the literature. , 2017. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(1):18-24 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2016.09.076>

12. Silversides C, et al. Pregnancy outcomes in women with heart disease The CARPREG II Study. *JAAC* 2018; 71 (21):2419-30

13. Vaidya V, et al., Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation* 2017;135: 619-621

[doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026681)

14. Wiśniowska-Śmiałek S, Leśniak-Sobelga A, Kostkiewicz M, Podolec P Arrhythmias in pregnancy (RCD code: VII-V). *Journal of Rare Cardiovascular Diseases* 2016; 2 (6): 177–180 [doi: http://dx.doi.org/10.20418%2Fjrcd.v2i6.208.g128](http://dx.doi.org/10.20418%2Fjrcd.v2i6.208.g128)

15. Yaksh A, Lisette JME van der Does, Lanters E, Natasja MS de Groot Pharmacological therapy of tachyarrhythmias during pregnancy. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2016;5(1):41–4 [doi http://dx.doi.org/10.15420/AER.2016.1.2](http://dx.doi.org/10.15420/AER.2016.1.2)

SUMMARY

IMPACT OF ARRHYTHMIAS ON PREGNANCY COURSE AND OUTCOMES IN WOMEN WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE

¹Smagulova A., ^{1,2}Abdrakhmanov A., ¹Ainabekova B., ²Bakytzhanuly A., ¹Omralina Y.

¹NpJSC «Astana medical university», Department of Internal Diseases №2; ²JSC «National research center for cardiac surgery», Interventional Arrhythmology Department Nur-Sultan, Kazakhstan

The aim of the study was to observe the influence of different type of arrhythmias on pregnancy course and outcomes in women without structural heart disease.

72 pregnant women without structural heart disease with different type of cardiac arrhythmias had been studied.

The most common types of arrhythmias were supraventricular tachycardia (44%, the 1st group) and premature contractions (40%, the 2nd group). Less frequently diagnosed ventricular tachycardia (6%, the 3dgroup) and bradyarrhythmia (10%, the 4th group). A more unfavorable course of pregnancy was in the 4th group: myometrial hypertonicity (29%, p=0,001), the only artery of the fetal mbilical cord (14%, p=0,036). Median pregnancy duration was 39 (38;39,5) in all groups. Vaginal delivery was in 54 (75%) cases, Cesarean delivery – in 18 (25%) cases. Birth weight and 5 minute Apgar's score were 3378 (3023;3917,5) and 8,9 (7,8;9) in the 1st group, 3460 (3016,5;4020) and 8,9 (7,8;8,9) – in the 2nd group, 3430 (3300;3650) and 8,9 (8,9;8,9) – in the 3dgroup, 3334 (2870;3530) and 8,9 (7,9;9) – in the 4th group (p>0,05). There were no maternal and neonatal death.

The most common type of arrhythmias in pregnant women without structural heart disease were supraventricular tachycardia (44%) and premature beats (40%). It is associated by good pregnancy course and outcomes in cases qualified management.

Keywords: arrhythmias, pregnancy, women without structural heart disease.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ АРИТМИЙ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

¹Смагулова А.К., ^{1,2}Абдрахманов А.С., ¹Айнабекова Б.А.,
²Бакытжанұлы А., ¹Омралина Е.Т.

¹НАО «Медицинский университет Астана», кафедра внутренних болезней №2; ²АО «Национальный научный кардиохирургический центр», отделение интервенционной аритмологии, Нур-Султан, Казахстан

Цель исследования - изучить особенности влияния различных видов аритмий на течение и исходы беременности у женщин без структурной патологии сердца.

Обследовано 72 беременных женщин без структурной патологии сердца с различными аритмиями.

Наиболее частыми видами аритмий были наджелудочковая тахикардия (44%, I группа) и экстрасистолия (40%, II группа), более редко встречались желудочковая тахикардия (6%, III группа) и брадикардия (10%, IV группа). Более неблагоприятное течение беременности отмечалось в IV группе: гипертонус миометрии у 29%, (p=0,001), единственная артерия в пуповине у 14% (p=0,036). Медиана продолжительности гестации составила 39 (38;39,5) недель во всех группах. В 54 случаях (75%) произошли вагинальные роды, Кесарево сечение выполнено у 18 (25%). Вес новорожденных и оценка по Апгар составили: 3378 (3023;3917,5) и 8,9 (7,8;9) в I группе, 3460 (3016,5;4020) и 8,9 (7,8;8,9) – во II группе, 3430 (3300;3650) и 8,9 (8,9;8,9) – в III группе, 3334 (2870;3530) и 8,9 (7,9;9) – в IV группе (p>0,05). Случаев материнской и младенческой смертности не отмечено.

Наиболее частыми видами аритмий у беременных женщин без структурной патологии сердца являются наджелудочковая тахикардия (44%) и экстрасистолия (40%), характеризующиеся благоприятным течением и исходом при квалифицированном лечении.

რეზიუმე

არითმიების გავლენა ორსულობის მიმდინარეობასა და გამოსავალზე ორსულებში გულის სტრუქტურული პათოლოგიის გარეშე

¹ს.სმაგულოვა, ^{1,2}ა.აბდრახმანოვი, ¹ბ.აინაბეკოვა,
²ა.ბაკიტჯანული, ¹ე.ომრალინა

¹ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა №2 კათედრა; ²კარდიოქირურგიის ეროვნული სამეცნიერო ცენტრი, ინტერვენციული არითმოლოგიის განყოფილება, ნურ-სულტანი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არითმიის სხვადასხვა სახის გავლენის შეფასება ორსულობის მიმდინარეობასა და გამოსავალზე ორსულებში გულის სტრუქტურული პათოლოგიის გარეშე. გამოკვლეულია 72 ორსული გულის სტრუქტურული პათოლოგიის გარეშე და არითმიის სხვადასხვა სახით.

არითმიის ყველაზე ხშირ ტიპს წარმოადგენდა სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია (44%, I ჯგუფი) და ექსტრასისტოლია (40%, II ჯგუფი), უფრო იშვიათს - პარაკოვანი ტაქიკარდია (6%, III ჯგუფი) და ბრადიკარდია (10%, IV ჯგუფი). ორსულობის ყველაზე არაკეთილსაიმედო მიმდინარეობა აღინიშნა IV ჯგუფში: მიომეტრიუმის ჰიპერტონუსი – 29% (p=0,001), ერთადერთი არტერია ჰიპლარში – 14% (p=0,036). გესტაციის ხანგრძლივობის მედიანამ ყველა ჯგუფში შეადგინა 39 (38;39,5) კვირა. 54 შემთხვევაში (75%) განვითარდა ვაგინური მშობიარობა, 18 (25%) შემთხვევაში ჩატარდა საკეისრო კვეთა. ახალშობილების წონა და შეფასება აპგარის შკალის მიხედვით იყო: I ჯგუფში - 3378 (3023; 3917,5) და 8,9 (7,8; 9), II ჯგუფში - 3460 (3016,5; 4020) და 8,9 (7,8; 8,9), III ჯგუფში - 3430 (3300; 3650) და 8,9 (8,9; 8,9), IV ჯგუფში - 3334 (2870; 3530) და 8,9 (7,9; 9) (p>0,05). დედისა და ახალშობილის სიკვდილობას ადგილი არ ჰქონია. ორსულებში გულის სტრუქტურული პათოლოგიის გარეშე არითმიის ყველაზე ხშირ სახეს სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია (44%) და ექსტრასისტოლია (40%) წარმოადგენს, რასაც კვალიფიციური მკურნალობის შემთხვევაში აქვს კეთილსაიმედო მიმდინარეობა და გამოსავალი.

IMPACT OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION ON MARKERS OF MATRIX DEGRADATION AND ENDOTHELIAL-DEPENDENT MEDIATORS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Minukhina D., Zaikina T., Koteliukh M., Titova G., Zolotaikina V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Acute myocardial infarction (AMI) occupies a special place in the structure of coronary heart diseases, remaining one of the leading causes of mortality all over the world [1]. It well known that the presence of concomitant diabetes mellitus (DM) type 2 is related to a high frequency of complications such as repeated episodes of myocardial ischemia, left ventricular dysfunction and thromboembolic complications [2].

Its negative tendency is caused by a great number of meta-

bolic disorders associated with diabetes mellitus, such as hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, oxidative stress, which ultimately lead to matrix degradation, formation of pro-coagulant status, endothelial damage [3-5]. These processes as predictors of unfavorable course of acute myocardial infarction are actively studying currently [6,7]. However, the active search for valid markers that could characterize pathogenetic links of acute myocardial damage is not completed.

Matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-14 (TIMP-4) are the components of extracellular matrix that control matrix organization of tissues, differentiation of cardiomyocytes and angiogenesis [8]. TIMP-4 is able to balance increased levels of MMP-13, this way protecting the heart from remodeling after AMI [9].

sVE-cadherin is a molecule of cellular adhesion that regulates intercellular permeability for molecules with high molecular weight [10]. Having released from damaged endotheliocytes, sVE-cadherin transforms into endothelial microparticles that are able to support intravascular inflammation and enhance procoagulation status [11]. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an end-product of L-arginine that acts as a competitor of L-arginine for NO production in the vessels and other tissues and leads to the development of endothelial dysfunction [12]. It was shown that increased level of ADMA is associated with more intense atherosclerotic progression [13].

Implementation of percutaneous coronary intervention allowed to improve a short and long-term prognosis for patients with AMI, but with the exception of patients with concomitant diabetes mellitus type 2 [14]. This issue prompts us to perform this research.

Aim of study is to assess an impact of percutaneous coronary intervention on markers of matrix degradation (MMP-13, TIMP-4) and endothelial-dependent mediators (sVE-cadherin, ADMA) in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus type 2.

Material and methods. 110 patients with acute myocardial infarction were enrolled in the study. They were divided in 2 groups depending on the presence of concomitant diabetes mellitus type 2: 1 group – 70 patients with concomitant diabetes mellitus type 2; 2 group – 40 patients without concomitant disturbances of carbohydrate metabolism. Each group was divided into two subgroups depending on whether they performed PCI or not.

Acute myocardial infarction was diagnosed according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine №455 dated 02.07.2014 "Unified clinical protocol of emergent, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical aid and medical rehabilitation of the patients with acute coronary syndrome with elevated ST segment" on the basis of clinical, echocardiographic and biochemical criteria.

At days 1 and 10-14 of AMI the participants were taken 20 mL blood samples under the basal conditions, MMP-13 blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay ELISA kit (RayBiotech, Norcross, USA), TIMP-4 blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay ELISA kit (R&DSystems,

Minneapolis, USA), sVE-cadherin blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay ELISA kit (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria), ADMA blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay ELISA kit (Immunodiagnostik, Austria), according to the manufacturer's instruction, and all these were performed with Automated EIA Analyzer "LabLine-90" (Austria). The data were processed statistically with IBM SPSS Statistics software: the mean arithmetic mean (M) and standard error of the mean (m) were calculated, for estimated probability and validity of the obtained data. For the assessment of the differences between parametric indicators two-factor dispersion analysis (ANOVA) were used. For the estimation of non-parametric – the Kruskal-Wallis H test were used.

Results and discussion. Analyzing the levels of MMP-13, measured at the first day of AMI, we revealed its elevation in both groups of patients, more intense in patients with concomitant diabetes mellitus (65,6±2,5 pg/ml and 47,9±3,8 pg/ml accordingly; p <0,05). In difference to MMP-13, levels of TIMP-4 were significantly higher in patients without carbohydrate disturbances (1518,0±136,0 pg/ml and 1540,0±113,0 pg/ml accordingly; p <0,05) and (18,64±1,28 ng/ml and 20,12±1,48 ng/ml accordingly; p <0,05). These findings confirm that occurrence of AMI leads to the disorganization of matrix structure in the myocardium. Presence of diabetes mellitus contributes to the raising of MMP-13 and lowering of TIMP-4 caused by an influence of insulin resistance and hyperglycemia through the activation of oxidative stress. Their harmful impact can result in the remodeling of the left ventricle and occurrence of the heart failure after AMI.

Considering higher levels of sVE-cadherin and ADMA in patients with DM2 (1,79±0,03 ng/ml and 1,04±0,03 mcmol/l) in comparison with patients without carbohydrate disturbances (1,47±0,03 ng/ml and 0,5±0,02 mcmol/l), it becomes obvious that diabetes mellitus is tightly connected with endothelial dysfunction that, in turn, worsens a prognosis of patients with AMI.

The studied indicators MMP-13 and TIMP-4 do not obey the normal distribution, that is why we used non-parametric Kruskal-Wallis H test. Kruskal-Wallis H test is aimed at comparing two or more independent samples of equal or different sample sizes by the measurement of exact distribution of H.

On the 10-14th day after AMI levels of the MMP-13 reduced (table 2) and TIMP-4 increased (table 3) in all fourth groups of patients. Performing of PCI in diabetic patients contributed to the significant lowering of MMP-13 (sum-rank 276,000 and 1796,000 accordingly; p <0,0005), as well as in non-diabetic patients (sum-rank 244,000 and 610,000 accordingly; p <0,0005).

Table 1. Integrated assessment of parameters measured at the 1st day of AMI depending on the presence of concomitant diabetes mellitus type 2

Value	Patients with AMI+DM2, n=70		p
	1	2	
MMP-13, pg/ml	65,6±2,5	47,9±3,8	<0,05
TIMP-4, pg/ml	1518,0±136,0	1540,0±113,0	<0,05
sVE-cadherin, ng/ml	1,79±0,03	1,47±0,03	<0,05
ADMA, mcmol/l	1,04±0,03	0,5±0,02	<0,05

note – p <0,05 is statistically significant

Table 2. Assessment of MMP-13 measured on the 10-14th day of AMI depending on the presence of concomitant diabetes mellitus type 2 and performed PCI

	Number of patients	Sum-Rank	Average- Rank	p
DM+PCI	15	276,000	23,00000	<0,0005
DM+noPCI	55	1796,000	59,86667	<0,0005
noDM+PCI	15	244,000	16,26667	<0,0005
noDM+noPCI	25	610,000	32,10526	<0,0005

note: $H=50,79455$; $p<0,05$ is statistically significant

Table 3. Assessment of TIMP-4 measured on the 10-14th day of AMI depending on the presence of concomitant diabetes mellitus type 2 and performed PCI

	Number of patients	Sum-Rank	Average- Rank	p
DM+PCI	15	355,000	29,58333	<0,0005
DM+noPCI	55	926,000	30,86667	<0,0005
noDM+PCI	15	872,000	58,13333	<0,0005
noDM+noPCI	25	773,000	40,68421	<0,0005

note: $H=17,58328$; $p<0,05$ is statistically significant

Table 4. Assessment of sVE-cadherin measured on the 10-14th day of AMI depending on the presence of concomitant diabetes mellitus type 2 and performed PCI

	Sum of squares (SS)	Degrees of freedom (df)	Mean squares (MS)	F-value	p
DM	0,28061	1	0,28061	15,1859	<0,01
PCI	0,16312	1	0,16312	8,8276	<0,01
DM+PCI	0,11817	1	0,11817	6,3953	<0,05
mistake	2,23586	121	0,01848		

note: $p<0,05$ is statistically significant

Table 5. Assessment of ADMA measured on the 10-14th day of AMI depending on the presence of concomitant diabetes mellitus type 2 and performed PCI

	Sum of squares (SS)	Degrees of freedom (df)	Mean squares (MS)	F-value	p
DM	2,702329	1	2,702329	55,05730	<0,01
PCI	0,027352	1	0,027352	0,55727	>0,05
DM+PCI	0,202029	1	0,202029	4,11613	<0,05
mistake	6,184348	126	0,049082		

note: $p<0,05$ is statistically significant

Performing of PCI in diabetic patients promoted to the significant increasing of TIMP-4 (sum-rank 355,000 and 926,000 accordingly; $p<0,0005$), as well as in non-diabetic patients (sum-rank 872,000 and 773,000 accordingly; $p<0,0005$).

Analysis of previous scientific data confirms obtained results. In recent years it was established that MMP-13, a proteolytic endopeptidase, that is tightly linked to the inflammatory response. Inflammation caused by plaque rupture and ischemia leads to the production of a great number of chemokines and cytokines, which stimulate MMP-13 for further wound healing reaction. But overexpression of MMP-13 and insufficient production of TIMP-4 lie in the base of left ventricle remodeling after AMI [15]. Hedström E., Furenes E.B. et al. have demonstrated convincing decline of MMP-13 and increasing of TIMP-4 within 48 hours after urgent PCI procedure as a result of adequate restoration of blood flow and extinction of the inflammatory response caused by ischemia and plaque rupture [16,17].

Moreover, Kuliczkowski W. et al. has assumed that misbalance of the extracellular matrix components after PCI procedure might be a marker of no-reflow phenomenon [18].

The studied indicators sVE-cadherin and ADMA obey the normal distribution that is why we used two-factor dispersion analysis.

Considering data, presented in table 4, it was shown that performing of PCI led to significant reduction of sVE-cadherin in diabetic (SS=0,11817; $p<0,05$) and non-diabetic (SS=0,16312; $p<0,01$) patients.

Results, presented in table 5, demonstrate that performing of PCI did not have any influence on the decreasing of ADMA levels in non-diabetic patients (SS=0,027352; $p>0,05$) with preserved impact in diabetic patients (SS=0,202029; $p<0,05$).

Timely revascularization in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus on the ADMA levels once again confirms its positive effect on endothelial function, despite its mixed origin caused by insulin resistance, hyperglycemia, oxidative stress. These assumptions have found an approval in researches of Sibal L., Yong P. J. and authors [19,20]. They remarked that these pathogenetic links can be eliminated by PCI that will contribute to the improvement of a short and long-term prognosis for patients with AMI.

Conclusion. Taking all the arguments, mentioned above, into account, we can conclude that performing PCI led to the improvement of myocardial matrix organization regardless of the presence of diabetes mellitus. It might result in prevention of left ventricle remodeling after acute myocardial infarction. In difference to the components of matrix structure, performing of PCI did not have a significant impact on endothelial function in diabetic patients, despite preserved positive effect in non-diabetic patients.

REFERENCES

1. Gabriel Syeg, Stefan K. James et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of acute myocardial I infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012; 33:2569-2619.
2. Taylor K. S., Heneghan C. J., Farmer A. J. et al. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care data base. *Diabetes Care.* 2013; 36 (8): 2366-2371.
3. Cristina M. Sena, Ana M. Pereira, Raquel Seica. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease.* 2013; 1832: 2216-2231.
4. Geddings J. E., Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2014; 111 (4): 570-574.
5. Das S., Maiti A. Matrix metalloproteinases in subjects with type 2 diabetes mellitus: Pattern of MMP-2 and MMP-9 profile in diabetes mellitus type-2. *Patients American international journal of research in formal, Applied & Natural Sciences.* 2013; 3 (1): 57-60.
6. Gaber R., Ibrahim W. S., Nofal H. El-sayed, Mahran D. S. Value of serum tenascin-C in patients with acute myocardial infarction. *Alexandria Journal of Medicine.* 2016. [Electronic resource]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajme.2015.09.003>.
7. Jung C., Sorensson P., Saleh N. et al. Circulating endothelial and platelet derived microparticles reflect the size of myocardium at risk in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2012; 221 (1): 226-331.
8. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007; 87 (4): 1285-1342.
9. Fan D., Takawale A., Lee J. et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis& Tissue repair.* 2012; 15 (5). [Electronic resource].
10. Rautou P. E., Vion A. C., Amabile N. Microparticles, vascular function and atherothrombosis. *Circ. Res.* 2011;109 (5): 593-606.
11. Agonni A., Andriantsitohaina R., Martinez M. C. Microparticles as biomarkers of vascular dysfunction in metabolic syndrome and its individual components. *Curr. Vasc. Pharmacology.* 2014; 12 (3): 483-492.
12. Xuan C., Tian Q.W., Li H. et al. Levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: A meta-analysis based on 4713 participants. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2016; 23(5):502-10.
13. Hsu C.-P., Hsu P.-F., Chung M.-Y. et al. Asymmetric dimethylarginine and long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: relation with the glycemic control. *Cardiovascular Diabetology.* 2014; 13(156): 9p.
14. Jarosław G., Tomasz Dryja, Zdzisława Kornacewicz-Jach et al. A comparison of the outcome in diabetic and non-diabetic patients with prolonged ST-segment elevation myocardial infarction subjected to primary coronary angioplasty on the basis of the Western Pomerania. Database for the year 2003. *Folia Cardiol.* 2006;13(6):486-493.
15. Kristine Y. DeLeon-Pennell et al. The circular relationship between matrix metalloproteinase and inflammation following myocardial infarction. *IUBMB Life.* 2015; 67(8): 611-618.
16. Hedström E., Aström-Olsson K., Ohlin AK. et al. Initial results of inflammatory response, matrix remodeling, and reactive oxygen species following PCI in acute ischemic myocardial injury in man. *J Invasive Cardiol.* 2011; 23: 371-376.
17. Furenes EB, Arnesen H., Solheim S. et al. The profile of circulating metalloproteinases after PCI in patients with acute myocardial infarction or stable angina. *Thromb Res.* 2009; 124: 560-564.
18. Kuliczowski W., Urbaniak J., Hallén J., Woźniak M. et al. Matrix metalloproteinases and the activity of their tissue inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiologia Polska.* 2013; 71 (5): 453-463.
19. Sibal L., Agarwal S.C., Home P. D. et al. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Reviews.* 2010; 6(2): 82-90.
20. Yong P. J., Koh C. H., Shim W. Endothelial microparticles: missing link in endothelial dysfunction? *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013; 20 (3): 496-512.

SUMMARY

IMPACT OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION ON MARKERS OF MATRIX DEGRADATION AND ENDOTHELIAL-DEPENDENT MEDIATORS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Minukhina D., Zaikina T., Koteliukh M., Titova G., Zolotaikina V.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Aim of study – assess an impact of percutaneous coronary intervention on markers of matrix degradation (MMP-13, TIMP-4) and endothelial-dependent mediators (sVE-cadherin, ADMA) in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus type 2.

110 patients with AMI were enrolled in the study, 70 patients had concomitant diabetes mellitus type 2. They were additionally divided into two subgroups depending on the treatment (percutaneous coronary intervention or conservative therapy).

According to the obtained results, misbalance of extracellular matrix degradation markers (MMP-13, TIMP-4) and endothelial dysfunction (sVE-cadherin, ADMA) were revealed in patients with acute myocardial infarction. Performing of PCI procedure contributes to the significant lowering of MMP-13, sVE-cadherin, ADMA and increasing of TIMP-4 in diabetic patients.

It was established that performing of percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus type 2 contributes to the maintenance of extracellular matrix that prevents myocardium remodeling and improvement of endothelial function.

Keywords: matrix degradation, endothelial-dependent mediators, acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, percutaneous coronary intervention.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА УРОВНИ МАРКЕРОВ ДЕГРАДАЦИИ МАТРИКСА И ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫХ МЕДИАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Минухина Д.В., Заикина Т.С., Котелюх М.Ю.,
Титова А.Ю., Золотайкина В.И.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Украина*

Цель исследования – оценка влияния чрескожного коронарного вмешательства на маркеры деградации экстрацеллюлярного матрикса – матриксные металлопротеиназы-13 (ММП-13), тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП-4), эндотелий-зависимые медиаторы - sVE-кадгерин, асимметричный диметиларгинин (АДМА) у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом типа 2.

В исследовании приняли участие 110 больных острым инфарктом миокарда, 70 из них с сопутствующим сахарным диабетом типа 2. Больные разделены на подгруппы в зависимости от тактики лечения (чрескожное коронарное вмешательство или консервативная терапия).

Выявлен дисбаланс маркеров деградации экстрацеллюлярного матрикса (ММП-13, ТИМП-4) и эндотелиальной дисфункции (sVE-кадгерин, АДМА) у пациентов с острым инфарктом миокарда. Чрескожное коронарное вмешательство способствует значительному снижению уровня ММП-13, АДМА, sVE-кадгерина и повышению ТИМП-4 у пациентов с СД2.

Установлено положительное влияние чрескожного коронарного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом типа 2 на поддержание экстрацеллюлярного матрикса, что способствует предупреждению ремоделирования миокарда и сохранению эндотелиальной функции.

რეზიუმე

ტრანსდერმული კორონარული ჩარევის გავლენა მატრიქსის დეგრადაციის მარკერებისა და ენდოთელიუმ-დამოკიდებული მედიატორების დონეზე პაციენტებში მიოკარდიუმის ინფარქტით და შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2

დ.მინუხინა, ტ.ზაიკინა, მ.კოტელიუხი, ა.ტიტოვა,
ვ.ზოლოტაიკინა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტრანსდერმული კორონარული ჩარევის გავლენის შეფასება ექსტრაცელულური მატრიქსის დეგრადაციის მარკერებზე - მატრიქს მეტალოპროტეინაზას (მმპ-13), ქსოვილის მატრიქს მეტალოპროტეინაზას ინჰიბიტორები (ქმპი-4) დეგრადაციის მარკერებსა და ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ მედიატორებზე - sVE -კადრეგინი, ასიმეტრიული დიმეტარგინინი (ადმა) პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2.

კვლევაში ჩართული იყო 110 პაციენტი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით, რომელთაგან 70-ს თანდართული ჰქონდა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. მკურნალობის ტაქტიკის მიხედვით (ტრანსდერმული კორონარული ჩარევა თუ კონსერვატიული თერაპია), ისინი დაიყო ქვეჯგუფებად.

კვლევის შედეგების მიხედვით, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მქონე პაციენტებში გამოვლინდა ექსტრაცელულური მატრიქსის (მმპ-13, ქმპი-4) დეგრადაციის და ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ მედიატორების (sVE-კადრეგინი, ადმა) მარკერების დისბალანსი. ტრანსდერმული კორონარული ჩარევის განხორციელება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ხელს უწყობს მმპ-13-ის, ადმა-ის, sVE-კადრეგინის დონის მნიშვნელოვან შემცირებას და ქმპი-4-ის მატებას. პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2 დადგენილია ტრანსდერმული კორონარული ჩარევის დადებითი გავლენა ექსტრაცელულური მატრიქსის შენარჩუნებაზე, რაც ხელს უწყობს მიოკარდიუმის რემოდელირების თავიდან აცილებას, ასევე, ენდოთელიური ფუნქციის შენარჩუნებას.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

Кукес В.Г., Чебышев Н.В., Павлова Л.И., Беречкидзе И.А., Дегтяревская Т.Ю., Бадридина Л.Ю.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

Лекарственные средства группы статинов имеют доказанную клиническую эффективность и все более широко применяются для первичной и вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это связано с включением препаратов данной группы в современные клинические рекомендации помощи больным сахарным диабетом старше 40 лет вне зависимости от наличия факторов риска. Терапию статинами должны получать и более молодые пациенты с множественными факторами риска, а зарубежные клинические рекомендации предусматривают назначение статинов даже для пациентов с низким уровнем сосудистого риска.

Растущий объем потребления статинов закономерно может сопровождаться увеличением частоты возникновения нежелательных реакций на эти лекарственные препараты, которые не включены в текст инструкции по применению, включая серьезные реакции, приводящие к госпитализации [2,7].

Статья содержит описание двух случаев клинического наблюдения серьезных нежелательных реакций на статины из нашей практики.

Случай 1: пациент К., 68 лет, поступил в стационар с жалобами на общую слабость, выраженные боли в мышцах нижних конечностей, затрудняющее передвижение, повышение температуры тела до субфебрильной и чувство слабости.

Ухудшение самочувствия отмечает в течение последних двух месяцев, когда постепенно стали нарастать слабость и боли сначала в мышцах бедер, затем в икроножных мышцах. За неделю до госпитализации перестал самостоятельно передвигаться. Из анамнеза известно, что в течение 23 лет страдает артериальной гипертензией и несколько раз был госпитализирован. 26 месяцев назад обнаружен высокий уровень холестерина (общий холестерин 8.5 ммоль) и назначен аторвастатин по 20 мг в сутки, после чего появились вышеуказанные жалобы. Аторвастатин был отменен.

По результатам миографического исследования, проведенного амбулаторно, выявлены достоверные признаки прогрессирующего первичного мышечного поражения. Отмечался также умеренный лейкоцитоз 12,0–17,3 тыс/мл, повышение СОЭ до 25–34 мм/час, умеренное повышение фибриногена до 528 мг%, концентрация статинов – 85 мг/мл. Уровень миоглобина в сыворотке крови 5238 нг/мл в сочетании с клинической картиной и результатами миографического исследования позволило предположить миопатию с развитием статининдуцированного рабдомиолиза.

Обсуждение: среди подобных миопатий выделяют миалгию – миопатия без повышения уровня креатининфосфокиназы (КФК) в плазме крови; миозит – миопатия с повышением уровня КФК; рабдомиолиз – миопатия с повышением уровня КФК более чем в 10 раз. Если при приеме статинов в течение 1 года на 1 миллион назначений рабдомиолиз встречается у 0,15% пациентов, то другие формы статининдуцированной миопатии могут встречаться у 33% пациентов (из них у 6% – миозиты).

Разработан алгоритм персонализации применения статинов в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по SLCO1B1*5 с учетом распределения ге-

нотипа в российской популяции: генотип ТТ – 61%, ТС – 32,5%, СС – 6,5% больных. У носителей СС и СТ генотипов отмечается не только повышение риска миопатии при применении статинов в высоких дозах, но и недостаточная эффективность статинов, поэтому у этой категории пациентов при недостижении целевых значений холестерина ЛПНП и применении в максимально безопасных дозах рекомендуется не увеличивать дозу статина, а комбинировать его с блоком всасывания холестерина – эзетимибом [10].

Данному пациенту проведено фармакогенетическое исследование на носительство определенного полиморфизма гена транспортера органических анионов SLCO1B1, участвующего в выведении аторвастатина в желчь. Наличие указанного полиморфизма может привести к избыточному накоплению статинов в плазме крови, что может стать причиной статиновой миопатии. Больной оказался носителем «дикого» аллеля, что не могло вызвать нарушение функции транспортера и являться причиной рабдомиолиза у данного пациента.

Второй причиной побочных действий или недостаточной терапевтической эффективности статинов является полиморфизм генов, отвечающих за синтез ферментов, обеспечивающих их метаболизм. В число этих ферментов входят семейство цитохромов P450 (CYP), глутатион-S-трансфераза, N-ацилтрансфераза. Мутации в генах, кодирующих эти ферменты, могут приводить к повышению или снижению их активности. Метаболизм статинов осуществляется, в основном, цитохромом CYP3A4, флувастатина – преимущественно CYP2C8 [9].

Для выявления возможной причины миопатии у больного была исследована активность цитохрома CYP3A4, метаболизирующего статины в печени. Методом ВЭЖХ-МС количественно определено в моче соотношение концентраций 6-бета-гидрокортизола и кортизола, которое составило 0,15, при нормальных значениях – от 0,9 до 3,0. Результаты пробы свидетельствуют, что активность CYP3A4 снижена, что могло привести к накоплению аторвастатина и развитию миопатии. Больному отменен аторвастатин и назначен антиоксидант этоксидол, являющийся неспецифическим активатором изоформ CYP3A4 и CYP2C8 цитохрома P-450 [6]. Состояние больного улучшилось, выраженность симптомов миопатии уменьшилась. При повторном исследовании активности изофермента CYP3A4, отношение концентрации 6-бета-гидрокортизола к кортизолу составило 3,1 (в пределах нормы).

Третьей причиной миопатии у больного могла быть способность статинов одновременно блокировать синтез холестерина и коэнзима Q10 (CoQ10). Снижение концентраций обоих веществ в крови является особенностью действия данной группы препаратов.

CoQ10 – это соединение, находящееся в ассоциации с митохондриальными ферментами и помогающее им вырабатывать энергию для функционирования клеток с особенно высокими метаболическими потребностями клетки сердечной мышцы, печени и поджелудочной железы. CoQ10 выполняет также функции антиоксиданта. Миопатия может быть вызвана дисфункцией митохондрий вследствие

недостаточности CoQ10. В этом случае становится понятен положительный эффект Этоксидола, являющегося антиоксидантом.

В связи с появлением у пациента во время последней госпитализации дизурического синдрома проведено КТ-обследование мочевого пузыря, выявившее злокачественную опухоль. Больной был прооперирован. Статины в терапевтических дозах индуцируют активность теломеразы [3,12,18,22]. Теломераза синтезируется в большинстве клеток человека независимо от их теломеразной активности. Соматические клетки в основном лишены теломеразной активности. Особенности различных клеток в зависимости от теломер и теломеразной активности проявляются после принудительной экспрессии гена hTERT, так называемой теломеризации. РНК-компонент теломеразы экспрессируется в большинстве клеток человека независимо от теломеразной активности, поэтому после трансфекции в клетки человека гена hTERT в них появляется теломеразная активность [4,5,8,11,19]. Клетки получают способность поддерживать длину теломер. Такие клетки стали называть теломеризованными. Тесты показали, что теломеризованные клетки не приобретают свойств злокачественных клеток. Наличие теломеразной активности не нарушает механизмы регуляции роста клеток. Теломераза не является причинным фактором канцерогенеза, а лишь позволяет опухолевым клеткам достигать поздних злокачественных стадий. Однако, увеличение активности этого гена может создать предпосылки для малигнизации. Особенно серьезные опасения возникают при трансдукции гена hTERT, так как экспрессия этого гена способна усиливать экспрессию других генов, участвующих в пролиферации клетки, а также, предположительно, неактивного гена hTERT клетки хозяина [4,5,8,11,19]. Таким образом, увеличение активности этого гена может создать предпосылки для малигнизации. Необходимость в выработке надежных критериев безопасности применения активаторов теломеразы и трансдукции гена hTERT требует дальнейшего изучения.

Теломеразная активность является маркером активно делящихся клеток и одним из наиболее универсальных маркеров рака. Поскольку клетки примерно 80% опухолей человека обладают теломеразной активностью, можно утверждать, что теломеразная активность — наиболее общий маркер рака. Это послужило появлению работ, посвященных определению активности теломеразы для разработки методов неинвазивной диагностики рака. Наши коллеги с кафедры урологии ПМГМУ им И.М. Сеченова разрабатывают неинвазивный метод диагностики рака мочевого пузыря с помощью определения активности теломеразы в клеточном осадке мочи [1].

Ведется поиск методов блокады теломеразы различными способами блокирования катализируемого ею процесса — поддержания длины теломер. Во-первых — это прямое ингибирование: либо каталитической субъединицы (hTERT), либо РНК-компоненты теломеразного комплекса (hTERC). Во-вторых — блокирование связывания теломер с теломеразой. Имеющиеся данные о структуре и функции теломеразы анализируются для создания искусственных регуляторов теломеразы: ингибиторов и активаторов.

Поскольку больной получал статины, которые могут активизировать теломеразу, возникает предположение — нет ли взаимосвязи между применением статинов и возникновением рака мочевого пузыря.

Анализируя данные литературы о влиянии статинов на

теломеразную активность и клиническое состояние больного нельзя судить о взаимосвязи между применением статинов и возникновением рака мочевого пузыря, но нельзя и исключить. Можно лишь гипотетически предполагать о наличии связи между применением статинов и манифестацией каких-либо признаков опухолевого процесса.

Случай 2: пациентка П., 62 г., после острого инфаркта миокарда получала ацетилсалициловую кислоту 100 мг вечером, тикагрелол 90 мг утром и вечером, карведилол 6,25 мг утром и вечером, эналаприл 2,5 мг утром, аторвастатин 80 мг вечером, омега-3 20 мг вечером, спиронолактон 25 мг утром.

На 14-й день терапии у пациентки развились сыпь и диарея. На 19-й день — субфебрилитет до 37,7°, чувство горечи во рту, тошнота, отвращение к пище. На 30-й день — пациентка была госпитализирована в стационар.

Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 1888 ед/л, аспаратаминотрансфераза (АсАТ) — 1758 ед/л, мочевины — 3,9 ммоль/л, креатинин — 68 мкмоль/л, холестерин общий — 2,7 ммоль/л, ЛПНП — 1,54 ммоль/л, билирубин общий — 24,6 мкм/л, билирубин прямой — 6,15 мкм/л, гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ) — 740 ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 577 ед/л. Аторвастатин отменён. В условиях стационара проводилась инфузионная терапия (Гепамерц, Гептрал). Улучшение состояния на вторые сутки, анализ крови: АсАТ — 120 ед/л, АлАТ — 469 ед/л. Больная переведена в Центр персонализированной медицины (ЦПМ).

При генотипировании у больной выявлен генотип *c.521TT* по полиморфному маркеру *SLCO1B1*5*, что указывает на низкий риск развития поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры при стандартном дозировании статинов. При поступлении в ЦПМ: холестерин общий — 7,15 ммоль/л, ЛПНП — 4,9 ммоль/л. Тактика ведения: антиоксидантная терапия с последующим присоединением низкоинтенсивной терапии статином (Розувастатин 5 мг и Эзетимиб 10 мг). Результат: АлАТ — 23 ед/л, АсАТ — 25 ед/л, общий холестерин снизился до 6,5 ммоль/л, ЛПНП — 4,0 ммоль/л.

Повышение активности энзимов АлАТ и АсАТ наблюдается у 1-5% больных с гипертрансаминаземией и является дозозависимым эффектом статинов. Гепатотоксичность статинов — это присутствие в клинической картине признаков закона Хая: повышение уровня трансаминаз в 3 раза выше и более верхней границы нормы, повышение уровня общего билирубина в 2 и более раза выше верхней границы нормы, отсутствие других причин для изменений в биохимии крови. При наличии всех трех признаков вероятность гепатотоксичности высокая.

Заключение: повышение активности печёночных ферментов, гепатотоксичность и статининдуцированная миопатия — это наиболее частые нежелательные реакции на статины, которые обычно являются серьезными и предвиденными, поскольку информация о них включена в текст инструкции по применению. Большинство публикаций, посвященных описанию клинических исследований побочного действия статинов, заканчиваются фразой: «более крупные и долгосрочные клинические исследования необходимы для подтверждения этих выводов и оценки их клинических последствий». Результаты клинических исследований, оценивающих влияние статинов на теломеры и теломеразу, указывают на то, что длина теломер лейкоцитов ассоциируется со старением сосудистых клеток, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В процессе укорочения теломер участвуют атерогенез, артериальная гипертензия, окислительный стресс и воспаление. Источе-

ние теломер в белых кровяных клетках более тесно связано с эндотелиальным повреждением и атеросклерозом, что со старением и является значимым диагностическим маркером биологического старения сердечно-сосудистой системы, а изменения длины теломер могут отражать эффективность проводимой терапии [16,20,21]. Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, патологии печени, злокачественных новообразований и постоянно растущее число пациентов, которые получают статины - необходимы крупномасштабные исследования по выявлению нежелательных побочных эффектов статинов у пациентов различных возрастных и этнических групп, а также пациентов с заболеваниями ССС и онкологической патологией [6,13-15,17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.П., Зезеров Е.Г., Глухов А.И., Поляковский К.А., Винаров А.З. Теломераза как диагностический опухолевый маркер при простатической интраэпителиальной неоплазии и раке простаты. Вопросы урологии и андрологии. 2017; 2(5): 1116. <https://doi.org/10.20953/2307-6631-2017-2-11-16>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2017;20(1S):1-112. <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>.
3. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Геропротективные свойства статинов: влияние на активность теломеразы и длину теломер. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 2 (27): 6873. <http://noatogo.ru/ru/nao/jurnal>
4. Егоров Е.Е. Теломеры, теломераза, канцерогенез и мера здоровья. Клиническая онкогематология. 2010; 2(3): 184197.
5. Коваленко Н.А., Жданов Д.Д., Коваленко Ф.Ф. Возможности и эффекты активации теломеразы. Молекулярная биология. 2013; 4(47): 544557.
6. Кукус В.Г., Шумянцева В.В., Булко Т.В., Арчаков А.И. Влияние антиоксидантного препарата Этоксидола на электрохимическое восстановление цитохромов P450 изоформы CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия 2013; 3: 8-9.
7. Олефир Ю.В., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Лепяхин В.К., Крашенинников А.Е., Шубникова Е.В. Оценка отчетности по фармаконадзору в России. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018;6(4):150-154. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-150-154>.
8. Рубцова М.П., Василькова Д.П., Нарайкина Ю.В., Донцова О.А. Особенности процессинга теломеразных РНК дрожжей и человека. Acta Naturae. 2016; 8(4):1625.
9. Сивков А.С., Сивков С.И., Кукус В.Г., Романов Б.К. Клиническая эффективность и побочные эффекты статинов: современный взгляд на проблему. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2013; 4: 721. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21104480>.
10. Сычев Д.А., Корж А.В., Грачев А.В., Князева Г.П. Частота генотипов по аллельному варианту SLC11B1*5, ассоциированному с высоким риском развития миопатий при применении статинов, у российских пациентов с гиперлипидемиями. Биомедицина. 2011; 4: 135137. <http://www.scbmt.ru/mag/2011/2011-04.pdf>
11. Bennaceur K., Atwill M., Al Zhrany N., Hoffmann J., Kevaney B., Breault D., Richardson G., von Zglinicki T., Saretzki G., Spyridopoulos I. Atorvastatin induces T cell proliferation by a telomerase reverse transcriptase (TERT) mediated mechanism. Atherosclerosis. 2014;236(2):312-320. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.020>.
12. Boccardi V., Barbieri M., Rizzo M.R., Marfella R., Esposito A., Marano L., Paolisso G. A. new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. FASEB J. 2013;27(9):3879-85 <https://doi.org/10.1096/fj.13-232066>.
13. Caro-Maldonado A., Camacho L., Zabala-Letona A., Torrano V., Fernández-Ruiz S., Zamacola-Bascaran K., Arreal L., Valcárcel-Jiménez L., Martín-Martín N., Flores J.M., Cortazar A.R., Zúñiga-García P., Arruabarrena-Aristorena A., Guillaumond F., Cabrera D., Falcón-Perez J.M., Aransay A.M., Gomez-Muñoz A., Olivan M., Morote J., Carracedo A. Low-dose statin treatment increases prostate cancer aggressiveness. Oncotarget. 2017;9(2):1494-1504. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22217>.
14. Dawe D.E., Ye X., Czaykowski P., Jassal D., Singh H., Skarsgard D., Aprikian A., Mahmud S.M. The effect of statin use on the incidence of prostate cancer: a population-based nested case-control study. Int J Cancer. 2018; 2:190-198. <https://doi.org/10.1002/ijc.31295>.
15. Desai P., Wallace R., Anderson M.L., Howard B.V., Ray R.M., Wu C., Safford M., Martin L.W., Rohan T., Manson J.E., Simon M.S. An analysis of the association between statin use and risk of endometrial and ovarian cancers in the Women's Health Initiative. Gynecol Oncol. 2018 Mar;148(3):540-546. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.01.006>.
16. Haendeler J., Hoffmann J., Diehl J.F., Vasa M., Spyridopoulos I., Zeiher A.M., Dimmeler S. Antioxidants inhibit nuclear export of telomerase reverse transcriptase and delay replicative senescence of endothelial cells. Circ Res. 2004;94(6):768-775. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000121104.05977.F3>.
17. Hamada T., Khalaf N., Yuan C., Babic A., Morales-Oyarvide V., Qian Z.R., Nowak J.A., Ng K., Kraft P., Rubinson D.A., Stampfer M.J., Giovannucci E.L., Fuchs C.S., Ogino S., Wolpin B.M. Statin use and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies. J Gastroenterol. 2018; 53(8):959-966. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1430-x>.
18. Janić M., Lunder M., Cerkovnik P., Prosenec Zmrzljak U., Novaković S., Šabovič M. Low-Dose Fluvastatin and Valsartan Rejuvenate the Arterial Wall Through Telomerase Activity Increase in Middle-Aged Men. Rejuvenation Res. 2016; 19(2):115-119. <https://doi.org/10.1089/rej.2015.1722>.
19. Mohammad A. Jafri, Shakeel A. Ansari, Mohammed H. Alqahatani and Jerry W. Shay Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies Genome Medicine. 2016; 8: 69. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0324-x>.
20. Mohammed Amin Kashef and Gregory Giugliano Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). Glob Cardiol Sci Pract. 2016;(4): 201635. <https://globalcardiologyscienceandpractice.com/index.php/gcsp/article/view/81/81>.
21. Olivieri F., Mazzanti I., Abbatecola A.M., Recchioni R., Marcheselli F., Procopio A.D., Antonicelli R. Telomere/Telomerase system: a new target of statins pleiotropic effect? Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(2):216-224. <https://doi.org/10.2174/157016112799305076>.
22. Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Plokhova E.V., Pykhtina V.S., Kruglikova A.S., Kokshagina N.V., Sharashkina N.V., Agaltsov M.V., Kashtanova D.A., Vygodin V.A., Ozerova I.N., Skvortsov D.A., Vasilkova D., Boytsov S.A. Atorvastatin Therapy Modulates Telomerase Activity in Patients Free of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. Front Pharmacol. 2016;7:347. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00347>.

SUMMARY

CLINICAL CASE: THE SIDE EFFECTS OF STATINS

Kukes V., Chebyshev N., Pavlova L., Berechikidze I.,
Degtyarevskaya T., Badrididina L.

Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

The clinical studies, conducted in recent years, suggest that statins increase the activity of telomerase and by that decelerate speed of telomerase shortening. Thus, on one hand, it reduces a risk of cardiovascular diseases development, decelerate aging, but on the other hand, increasing the activity of telomerase, lead to expression rising of gene hTERT, that can make prerequisites for malignancy. That's why, it's necessary to study the subject and develop reliable criteria for safety use of activators-telomerase.

Keywords: statins, telomeres, telomerase, gene hTERT.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

Кукес В.Г., Чебышев Н.В., Павлова Л.И., Беречикидзе И.А.,
Дегтяревская Т.Ю., Бадридина Л.Ю.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

Клинические исследования, проведенные в последнее время, показали, что статины увеличивают активность

теломеразы и, тем самым, замедляют скорость укорочения теломер. Таким образом, с одной стороны, уменьшают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, замедляют старение, а с другой, увеличивая активность теломеразы, ведут к повышению экспрессии гена hTERT, что может создать предпосылки для малигнизации. Поэтому необходимо более глубокое изучение и выработка надежных критериев безопасности применения активаторов теломеразы.

რეზიუმე

სტატინების გვერდითი ეფექტები: კლინიკური შემთხვევა

ვ.კუკესი, ნ.ჩებიშევი, ლ.პავლოვა, ი.ბერეჩიკიძე,
ტ.დეგტიარევსკაია, ლ. ბადრიდინოვა

მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთის ფედერაცია

ბოლო პერიოდში ჩატარებულ კლინიკური კვლევებიდან ირკვევა, რომ სტატინები ზრდიან ტელომერაზას აქტივობას და ამით ამცირებენ ტელომერების დამოკლების სინქარეს. ამდენად, სტატინები, ერთი მხრივ, ამცირებენ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების რისკს და ანელებენ დაბერებას, მეორე მხრივ კი – ზრდიან რა ტელომერაზას აქტივობას, იწვევენ hTERT გენის ექსპრესიის ზრდას, რაც ქმნის მალიგნიზაციის წინაპირობებს. ამიტომ აუცილებელია ტელომერაზების აქტივატორების დრმა გაკვლევა და სანდო კრიტერიუმების შემუშავება მათი გამოყენების უსაფრთხოებისათვის.

RISK-FACTORS OF CORONARY ARTERY DISEASE (REVIEW)

^{2,3}Kantaria M., ^{1,3,4}Buleishvili M., ¹Kipiani Nina V., ^{1,2}Ormotsadze G., ¹Sanikidze T.

¹Tbilisi State Medical University; ²Davit Aghmashenebeli University of Georgia;

³N. Kipshidze Central University Clinic; ⁴Georgian National University SEU, Tbilisi, Georgia

Coronary artery disease (CAD) is the principal cause of mortality and morbidity worldwide. Cardiovascular diseases are growing radically with an estimation of 12 million people dying each year, mainly in developing countries [53-55]. The widespread prevalence of CAD is accompanied by the intensive inclusion of cardiac surgery throughout the world [18,43].

CAD is a complex chronic inflammatory disease that includes a group of cardiovascular disorders characterized by low blood and oxygen supply to the heart muscle, mainly caused by remodeling and narrowing of the coronary arteries, due to plaque formation (atherosclerosis) on their inner wall [4]. There are various clinical manifestations of CAD, including stable angina, acute coronary syndrome, and sudden

cardiac death. In the treatment of CAD and the prevention of their complications, intervention on the coronary arteries is usually recommended [22,36,50]. The listed documents provide a recommendation for coronary revascularization. However, it is not easy making an unambiguous decision on the need for myocardial revascularization in a particular patient. Understanding the causes of the disturbance of coronary artery conduction will provide a new perspective for improving patient treatment outcomes.

In this review, with the aim of improving the treatment outcomes of patients with CAD, requiring percutaneous coronary intervention and/or coronary artery bypass grafting, risk factors of developing coronary syndrome are discussed.

Atherosclerosis is the main etiopathogenic process that causes CAD, and its progression is related to an interaction between environmental (such as smoking, diet, physical activity and etc.) and genetic factors (family history of heart disease), that modulate risk of the disease (older age, male gender, hypercholesterolemia, and high blood pressure, diabetes mellitus, obesity, smoking habit) both individually and through interaction [10]. Although clinical ischemic cardiovascular events usually appear after the fifth-sixth decade of life, this process starts earlier, even during fetal development [32].

The risk factors of CAD may be divided into non-modifiable and modifiable risk factors [28]. The non-modifiable risk factors include age, male sex, and genetics which cannot be altered; they are less determining in terms of risk factor management [19].

CAD is a principal cause of death of people over 65 years and with increasing age, the proportion of deaths increases significantly [8]. Although the initial manifestation of CAD is delayed in women by about ten years, it progressively increases in the subsequent years after menopause [41, 42, 53]. It is predicted that the global aging population will maintain CAD as a predominant cause of death worldwide [7]. Epidemiological studies indicate that a family history of myocardial infarction, as well as increased Ca²⁺ level, an increase in the carotid artery intima-media thickness are a risk factor for CAD [16, 21, 37, 51, 52].

The modifiable risk factors which can in principle be altered, prevented or controlled by medical and lifestyle interventions are hypertension, hypercholesterolemia, physical inactivity, diabetes, obesity and tobacco smoking [53-55]. Changes in modifiable risk factors reduce the risk of CAD development in about 60% of cases [35].

Hypertension is one of the most traditional risk factors, correlated with an increased probability of developing CAD in various populations [7, 11, 29]; the role of hypertension in the development of CAD can be modulated by various environmental and genetic factors [26, 27]. Smoking is the main factor in the development of CAD, determining the rate of its progression [38]. Nicotine and carbon monoxide contents of cigarettes have damaging effects on arteries, cause loss of their compliance, accumulation of high level of non-esterified fatty acids in the circulating blood and can induce cellular injury, elicit an inflammatory response and set up a background of the atherosclerotic plaque formation [30]. The free radicals generated in process of smoking result in oxidative stress and increase oxidation of low-density lipoproteins (LDL) which trigger the recruitment of monocytes and T-cells to the endothelium; these lead to the activation of macrophages and initiation of the other processes that promote atherosclerosis [17]. The toxins in tobacco smoke lower high-density lipoproteins (HDL), while raising the level of high-density lipoproteins (LDL)-cholesterol in patients' blood [51]. Smoking is associated with a two-to six-fold increase in the risk for myocardial infarction and a three-fold increase in the risk for incident angina in males. There is a clear relationship between CAD and the duration (years) and intensity of smoking, the degree of inhalation, and the age of initiation of smoking [51].

The link between lipid metabolism disorders and CAD has been established by epidemiological studies and long-term outcomes trials that demonstrated that lowering LDL-cholesterol levels significantly reduced the risk of major coronary events [15]. These data suggest that CAD is close related to deposition of lipids in blood vessels walls, and can be considered as a manifestation of a chronic inflammatory response to injury or infection. It was shown that a high level of LDL-cholesterol in the blood is the principal cause of injury to the artery and vascular smooth muscle cells [30], ad-

hesion leukocytes to vascular endothelium, further accumulation of lipids which result in foam cells formation and atherosclerotic plaque development. Elevated plasma cholesterol levels have been established as risk factors for CAD, and the prevention of CAD and its complications for almost 25 years was focused on lowering of the blood cholesterol, particularly the LDL-cholesterol level. However, the mechanisms of atherogenesis are complex and imply an important role of both lipids and inflammation in the development of atherosclerosis plaques. Today atherosclerosis is discussed as an inflammatory disease. Markers of systemic inflammation, such as soluble adhesion molecules, C reactive protein, circulating bacterial endotoxin, soluble human heat-shock protein (HSP) 60, and antibodies to mycobacterial HSP 65, may predict an increased risk of atherosclerosis [16, 25]. According to the National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III) guidelines [48] lipid-lowering modes of therapy also reduce inflammation, which may reduce the risk of cardiovascular events, even for individuals with LDL-cholesterol levels in the normal range.

One of the risk factors of CAD is diabetes (especially type 2 diabetes mellitus). Diabetes mellitus and metabolic syndrome elevate the risk of cardiovascular death 2- to 4-fold and reduce life expectancy by 5 to 10 years [10, 39]. Patients with diabetes have two to the four-fold likelihood of developing CAD [3].

Obesity, as an independent progenitor of the multiple atherogenic processes of the metabolic syndrome, is a predictor of CAD [23]. Obesity is associated with an increase in both oxidative stress and the pro-inflammatory effects of certain cytokines. Interleukin-6, produced in adipocytes, stimulates the production of C-reactive protein and endothelial dysfunction by decreasing nitric oxide (NO•) content, leading to vasoconstriction and increasing vascular resistance [1, 36, 38, 45]. Co-morbidities are common among patients with CAD and are associated with an increased risk of myocardial infarction, stroke and, etc. [40].

Lifestyle - diet, quality of food consumed, physical activity, is a key determinant of energy expenditure and thus is fundamental to energy balance and weight control. Physical activity improves endothelial function, which enhances vasodilatation and vasomotor function in the blood vessels [9], contributes to glycaemic control, improved blood pressure, lipid profile and insulin sensitivity [24]. Other factors as psychosocial, symptoms of depression, low socioeconomic status, as well as indicators of chronic inflammation are also important [20].

Low socioeconomic status, lack of social support, social isolation, stress at work and in family life, negative emotions including depression and hostility have been shown to influence both the risk of contracting CAD and the worsening of clinical course and prognosis in patients. Psychosocial factors can act as barriers to successful treatment and efforts to improve lifestyles, as well as to enhance the health and well-being of the patients and population, and in themselves contribute to the risk of developing CAD.

Now it is recognized that during the progression of the atherosclerotic lesions, systemic inflammation of blood vessel endothelium usually abounds in a widespread, diffuse distribution [42] and atherosclerotic plaques may develop at the same time in multiple arterial beds [5]. This is clinically significant because poly vascular disease is associated with a particularly high risk of major cardiovascular events, and the prognosis worsens as the number of affected arterial beds increases [44, 47]. Stenoses represent only the "tip of the iceberg" of atherosclerosis; the ubiquity of substantial but not-flow-limiting atherosclerotic lesions even in adolescents and young adults [49] is considerable for our current understanding of the pathogenesis of acute coronary syndromes.

Until recently, the presence of myocardial ischemia associated with flow-limiting stenoses determined the therapy of CAD, that aimed the correction of the reduced myocardial blood flow (eg., nitroglycerin, nitrates, β -blocking agents, and calcium channel blockers), reduction of oxygen requirements by influence on parameters, such as heart rate and the inotropic and loading conditions of the heart, and also, increasing the efficiency of energy production by inhibiting free fatty acid oxidation and that promote glucose utilization. The subsequent successes in surgical and percutaneous revascularization represent some of the great therapeutic advances of the last century. Driven by the success of the modern revascularization methods - angiography, gene and cell therapy that target arterial stenoses, give possibility correct blood supply, stimulation of arteriogenesis. However, based on the success of the angiography and revascularization strategies that target arterial stenoses, the risk of CAD events was reviewed as dependent on the degree of stenosis and atherosclerosis was considered as a segmental or focal disease. Based on scientific advances in the pathogenesis of atherosclerosis, this traditional point of view has undergone a radical revision, which provided a new perspective for improving patient treatment outcomes [2]. Traditional angiography provides only estimation of the severity of most lesions, whereas ischemia may result from dynamic obstruction superimposed on fixed stenoses, and lesions can progress rapidly, heralding a poor prognosis [6,34], that probably reflects episodes of acute lesion disruption, thrombosis in situ, that promote sudden increases in the severity of the obstruction [31]. Revascularization cannot protect against future acute thrombotic events; beyond the treatment of flow-limiting lesions, attention should be paid to nonobstructive plaques, all measures must be taken to prevent the formation of the new plaques. Current evidence suggests that measures that modify risk factors of CAD can delay disease progression and even support its regression. All this helps to increase the effectiveness of revascularization and increase the long-term effects of its effects.

The analysis of the literature data makes strong evidence that for the successful treatment of CAD combining optimal revascularization strategies with long-term measures of risk reduction in lifestyle, often in combination with pharmacological measures, is needed. Numerous primary and secondary prevention trials have shown that management of modifiable risk factors (reduction in LDL-cholesterol level, decrease in blood pressure, discontinuation of smoking) reduces death rates, myocardial infarction, stroke, and other cardiovascular events, including the need for revascularization. Refined guidelines for the primary and secondary prevention of atherosclerosis account for modifiable and nonmodifiable, and other emerging risk factors of CAD [13,14,19].

REFERENCES

1. American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 1997; 113(6): 898-918.
2. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cine angiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med.* 1979; 91:350-356.
3. Barnett AH. The importance of treating cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2008; 5(1): 9-14.
4. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ Res* 2014;114:1852-1866.
5. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-189.
6. Brusckhe AV, Kramer J Jr, Haque IU, Detrano RC, Goormastic M. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J.* 1989;117:296-305.
7. Buleishvili M, Lobjanidze N, Ormotsadze G, Enukidze M, Machavariani M, Sanikidze T. Estrogen related mechanisms of hypertension in menopausal women. *Georgian Med News* 2016; 6(255):45-51.
8. Christus T, Shukkur AM, Rashdan I, Koshy T, Alanbaei M, et al. Coronary artery disease in patients aged 35 or less - a different beast? *Heart Views* 2011; 12(1): 7-11.
9. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23(2): 251-259.
10. Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. The epidemic of the 20(th) century: ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2019; 169.
11. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for 1the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; 39: 3021-3104.
12. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; 178.
13. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *European Heart Journal* 2018; 39: 763-821.
14. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice). *European Heart Journal* 2016; 37: 2315-2381.
15. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; 178.
16. Gamkrelidze M, Mamamtavrishvili N, Bejtitashvili N, Sanikidze T, Ratiani L. Role of oxidative stress in pathogenesis of atherosclerosis. *Georgian Med News.* 2008; 10(163):54-7.
17. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Turner M.B. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Heart disease and stroke statistics* 2013.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
19. Guy G, Backer D Risk factors and prevention of cardiovascular. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2008; 13(2): 83-99.
20. Hoseini K, Sadeghian S, Mahmoudian M, Hamidian R, Abbasi A Family history of cardiovascular disease as a risk factor for coronary artery disease in adult offspring. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2008; 70(2): 84-87.
21. Joseluis I Obesity and cardiovascular disease. *The Journal of Lancaster General Hospital* 2009; 4(4): 130-133.
22. Kantaria Murman, Vazha Agladze, Pavle Machavariani, Maka Buleishvili, Nino Otarishvili, Ekaterine Sagirashvili, Tamar Sanikidze. Percutaneous Intervention of Left Main Coronary Artery Chronic Total Occlusion. *Journal of Clinical Case Reports and Images* 2019; 1(3): 19.

23. Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes. (Lond)* 2005; 29(8): 881-893.
24. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation*. 2001;103:1064-1070.
25. Kvarackhelia G, Kverenchkhiladze R, Buleishvili M, Sharashenidze G, Sanikidze T, Ormotsadze G. Screening level environmental health risk assessment by health data in some small areas of upper imereti (chiatura district). *Georgian Med News* 2017; 9(270):145-152.
26. Kvaratskhelia G, Tikaradze E, Buleishvili M, Sharashenidze G, Ormotsadze G, Sanikidze T. The structure and risk of chronic morbidity in some villages of the upper imereti region of west georgia and their molecular and cytogenetic markers. *Georgian Med News* 2018; 10(283):97-103.
27. Levy R. I., Declining Mortality in Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1981;1:312-325.
28. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-1913.
29. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (2): 456S-460S.
30. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-268.
31. Mecchia D, Lavezzi AM, Mauri M, Matturri L. Feto-placental atherosclerotic lesions in intrauterine fetal demise: role of parental cigarette smoking. *Open Cardiovasc Med J*. 2009;3:51-56.
32. Moise A, Theroux P, Taeymans Y, Waters DD, Lesperance J, Fines P, Descoings B, Robert P. Clinical and angiographic factors associated with progression of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3: 659-667.
33. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Taskforce on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34(38): 2949-3003.
34. Mora S., Cook N., Buring J.E., Ridker P.M., Lee I.M. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007; 116(19): 2110-2118.
35. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation*. 2003; 108:1772-1778.
36. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation* 2004; 110(15): 2150-2156.
37. Piano MR, Benowitz NL, Fitzgerald GA, Corbridge S, Heath J, et al. Impact of smokeless tobacco product on cardiovascular disease: Implications for policy, prevention, and treatment: a policy statement from the American heart association. *Circulation* 2010; 122(15): 1520-1544.
38. Rana JS, Dunning A, Achenbach S, Al Mallah M, Budoff MJ, et al. Differences in prevalence, extent, severity, and prognosis of coronary artery disease among patients with and without diabetes undergoing coronary computed tomography angiography: Results from 10,110 individuals from the confirm (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes): An International multicenter registry. *Diabetes Care* 2012. 35(8): 1787-1794.
39. Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 144364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2:172-183.
40. Ratiani L, Khorava M, Dgebuadze M, Zhvania N, Sanikidze T. The role of estrogens in pathogenesis of age-related arterial hypertension. *Georgian Med News*. 2012; 7-8(208-209):71-6.
41. Ratiani L, Parkosadze G, Cheishvili M, Ormotsadze G, Sulakvelidze M, Sanikidze T. *Georgian Med News*. Role of estrogens in pathogenesis of age-related disease in women of menopausal age. 2012; 2(203):11-6.
42. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4:256.
43. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2000;101:598-603
44. Sikharulidze MD, Dzhnashia NG, Sanikidze TV, Gogeshvili SG. The role of oxidative stress in pathogenesis of obesity. *Georgian Med News*. 2006; 6(135):123-6.
45. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-1206.
46. Subherwal S, Bhatt DL, Li S et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:541-549.
47. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III final report). *Circulation*. 2002; 106(25):3143-421.
48. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705.
49. Walter FM, Emery J () Perceptions of family history across common diseases: A qualitative study in primary care. *Fam Pract* 2006, 23(4): 472-480.
50. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACT guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACT). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014; 35(37): 2541-2619.
51. Woodward M, Lam T, Barzi F, Patel A, GU D, et al. (2005) Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. *Int J Epidemiol* 34(5): 1036-1045.
52. World Health Organization. Cardiovascular disease. Retrieved March 20th, 2013 from <http://www.who.int/ncd/cvd/>
53. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> [accessed 19 June 2017].
54. World Health Organization. Cancer. 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>
55. Zlot AI, Valdez R, Han Y, Silvey K, Leman RF (2010) Influence of family history of cardiovascular disease on clinicians

preventive recommendations and subsequent adherence of patients without cardiovascular disease. *Public Health Genomics* 2010; 13(7-8): 457-466.

SUMMARY

RISK-FACTORS OF CORONARY ARTERY DISEASE (REVIEW)

^{2,3}Kantaria M., ^{1,3,4}Buleishvili M., ¹Kipiani Nina V.,
^{1,2}Ormotsadze G., ¹Sanikidze T.

¹Tbilisi State Medical University; ²Davit Aghmashenebeli University of Georgia; ³N. Kipshidze Central University Clinic; ⁴Georgian National University SEU, Tbilisi, Georgia

The treatment of coronary arteries disease (CAD) and the prevention of their complications, intervention on the coronary arteries is usually recommended.

In this review, with the aim of improving the treatment outcomes of patients with CAD, requiring percutaneous coronary intervention and/or coronary artery bypass grafting, risk factors of developing coronary syndrome are discussed.

Understanding the causes of the disturbance of coronary artery conduction will provide a new perspective for improving patient treatment outcomes. Revascularization cannot protect against future acute thrombotic events; for the successful treatment of CAD combining optimal revascularization strategies with long-term measures of risk reduction in lifestyle, often in combination with pharmacological measures, is needed. Numerous primary and secondary prevention trials have shown that management of modifiable risk factors (reduction in LDL-cholesterol level, decrease in blood pressure, discontinuation of smoking) reduces death rates, myocardial infarction, stroke, and other cardiovascular events, including the need for revascularization. Refined guidelines for the primary and secondary prevention of atherosclerosis account for modifiable and non-modifiable, and other emerging risk factors of CAD.

Keywords: coronary arteries disease.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР)

^{2,3}Кантария М.А., ^{1,3,4}Булеишвили М.Л.,
¹Кипиани Нина В., ^{1,2}Ормоцадзе Г.Л., ¹Саникидзе Т.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Университет Грузии им. Давида Агмашенебели; ³Центральная университетская клиника им. Н. Кипшидзе; ⁴Грузинский Национальный Университет СЕУ, Тбилиси, Грузия

При лечении и профилактике заболеваний коронарных артерий и их осложнений рекомендуется чрескожное коронарное вмешательство и/или их шунтирование.

В обзоре с целью улучшения результатов лечения пациентов с заболеваниями коронарных артерий, требующих чрескожного коронарного вмешательства и/или шунтирования коронарной артерии, обсуждаются факторы риска развития коронарного синдрома.

Изучение причин нарушения проводимости коронарной артерии предоставит новую перспективу для улучшения результатов лечения пациентов. Реваскуляризация не может защитить от будущих острых тромботических явлений; для успешного лечения заболеваний коронарных артерий необходимо сочетание оптимальных стратегий реваскуляризации с долгосрочными мерами снижения рисков в образе жизни, желательно совместно с фармакологическими мерами. Многочисленные исследования первичной и вторичной профилактики показали, что управление модифицируемыми факторами риска (снижение уровня холестерина, артериального давления, прекращение курения) понижает число случаев смертности, инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений.

Рекомендации по первичной и вторичной профилактике атеросклероза учитывают модифицируемые и немодифицируемые, а также другие факторы риска заболеваний коронарных артерий.

რეზიუმე

კორონარული არტერიის დაავადების რისკ-ფაქტორები (მიმოხილვა)

^{2,3}მ.კანტარია, ^{1,3,4}მ.ბულეიშვილი, ¹ნინა ვ. კიპიანი,
^{1,2}გ.ორმოცაძე, ¹თ.სანიკიძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²დავით აღმაშენებლის სახ. უნივერსიტეტი; ³ნ.კიფშიძის სახ. ცენტრალურ საუნივერსიტეტო კლინიკა; ⁴საქართველოს ეროვნული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კორონარული არტერიის დაავადებების მკურნალობისა და პროფილაქტიკის ჩატარებისას, რეკომენდებულია კორონარული არტერიების ინტერვენცია. მიმოხილვაში, კორონარული არტერიის დაავადებების მკურნალობის მიზნით, განიხილება კორონარული სინდრომის განვითარების რისკ ფაქტორები.

კორონარული არტერიის დისფუნქციის მიზეზების გაცნობიერება წარმოადგენს პაციენტის მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესების წინაპირობას. რევასკულარიზაციას არ შეუძლია დაიცვას პაციენტი მომავალი მწვავე თრომბოზული მოვლენებისგან; კორონარული არტერიების დაავადებების წარმატებული მკურნალობა მოითხოვს რევასკულარიზაციის ოპტიმალური სტრატეგიებისა და რისკის შემცირების გრძელვადიან ერთობლივ პროფილაქტიკურ ღონისძიებებს, ხშირად ფარმაკოლოგიური ღონისძიებებთან ერთად. პირველადი და მეორადი პროფილაქტიკის მრავალრიცხოვანმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მოდიფიცირებული რისკ-ფაქტორების მართვა (ქოლესტერინის დაქვეითება, არტერიული წნევის შემცირება, მოწვევის შეწყვეტა) აქვეითებს სიკვდილიანობის, მიოკარდიუმის ინფარქტის, ინსულტის და გულ-სისხლძარღვთა სხვა გართულებების, მათ შორის რევასკულარიზაციის საჭიროების შემთხვევების სისხირს. ათეროსკლეროზის პირველადი და მეორადი პროფილაქტიკისთვის რეკომენდაციების გათვალისწინებით, აუცილებელია კორონარული არტერიის დაავადებების მოდიფიცირებული და არამოდიფიცირებული, აგრეთვე სხვა რისკ ფაქტორების გათვალისწინება.

CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF ISCHEMIC STROKE: GLOBAL TRENDS AND REGIONAL DIFFERENCES

Muratova T., Khramtsov D., Stoyanov A., Vorokhta Yu.

Odessa National Medical University, Ukraine

Clinical epidemiology is a medical discipline investigating and controlling the distribution and determinants of disease. It studies the patterns of incidence and prevalence of any health conditions, which allows predicting their course and outcomes for each individual patient using the best evidence based on clinical studies [1,2]. Clinical epidemiology of cerebrovascular diseases is developing rapidly. Epidemiological studies conducted at the regional and national levels are used for the development of preventive programs, as well as for optimizing stroke care [3].

The efforts of specialists in clinical epidemiology of stroke are focused on studying the absolute risk of disease occurrence and searching clinical markers of its progression and recurrence [1,3]. Risk markers can include genetic characteristics, environmental factors, molecular biomarkers, medical imaging results, or any other clinical, instrumental, or laboratory tests [4]. However, in the field of angioneurology there is still a lack of basic clinical and epidemiological studies [3].

Thrift A. et al. (2017) analyzed data from various national registries [5]. It has been shown that stroke incidence and mortality correlate with the age of patients in all regions of the world with a tendency to higher incidence of strokes among men (with the exception of some Caribbean islands where women prevail). When comparing the frequency of detection of ischemic stroke, the highest numbers are recorded in the countries of the former Soviet Union (Belarus - 200-400 cases per 100,000 population [5,6], Ukraine - 280-290 cases per 100,000 population [5,7], Moldova - 370-390 cases per 100,000 population [8], Russia - 460-590 cases per 100,000 population [9], Kazakhstan - 250-370 cases per 100,000 population [10]), the lowest levels are recorded in Australia (91 cases per 100,000 population among men and 61 - among women) and in Pakistan (95 cases per 100,000 population) [5]. The relatively low prevalence of stroke in some third world countries is apparently due to diagnostic defects and an imperfect medical care system [5,11].

The frequency of thrombolysis in ischemic stroke varies not only at the level of different countries but also within them [5, 12]. The world leaders in this indicator are Estonia, Finland, Austria, Great Britain, the USA, Canada and Japan. Over the past decade, the incidence of systemic thrombolysis has increased several times, from 6.0% to 9.5% in Germany, from 1.8% to 12.2% in the United Kingdom, from 2.2% to 7.0% - in Sweden, from 0.9% to 5.7% in Poland and from 0.4% to 5.9% in Israel. The lowest levels in the frequency of thrombolysis are recorded in Romania (0.1% of the total number of strokes) and in Ukraine (0.03%) [5]. In Asia, the incidence of thrombolysis is generally lower than in Europe and North America. Thus, in China this indicator does not exceed 2.5%, in India and Pakistan - less than 1% [5,13]. The lowest levels of thrombolytic therapy have been reported in Africa; the situation is somewhat better in Latin America [5,11].

Unfortunately, despite some progress in the application of modern revascularization technologies, the real practice of using thrombolysis is far from the initial expectations of experts even when applied to economically developed countries of the world [5, 14]. Thus, in Germany only 60% of potential candidates for thrombolysis received thrombolytic therapy, while in Italy and

Portugal the rate of thrombolysis coverage of candidates did not exceed 42%. In the Netherlands and France, only a third of potential candidates receive rtpA. The situation is slightly better in the UK, where in 2014 81% of the total number of candidates underwent thrombolysis [5]. Obstacles to the wider introduction of emergency drug revascularization are defects in the provision of care at the prehospital stage, lack of infrastructure, and unavailability of the drug due to its high cost [5,12-14].

Certain hopes are pinned today on endovascular interventions, which allow providing assistance outside the therapeutic window for systemic thrombolysis [15]. However, their effectiveness is sufficient only in patients with proximal occlusion of the large arteries of the brain, that is, no more than 7% of the total number of ischemic strokes [5,15]. In addition, this method of therapy is widespread mainly in economically developed countries [3,15].

The epidemiology of recurrent strokes described in a relatively small number of publications [16-18]. The frequency of stroke occurrence in the first three months after a cerebral infarction is assessed as 14.5–18.3%. Existing data could be divided into three main domains. The first domain is represented by the researches assessing the effectiveness of modern methods of secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation [16]. The second domain is related to the studies on the effectiveness of revascularizing surgical interventions on the large brachiocephalic vessels [17]. Finally, there are studies on the prevention of cryptogenic (ESUS) strokes [18]. Published data do not allow us to draw unambiguous conclusions about the frequency of recurrent strokes in the various regions of the world, however, in general, the number of repeated strokes is higher in third world countries and in the post-Soviet space [5-11,16-18].

The aim of the study was to assess the epidemiology of clinical variants of ischemic stroke in the different countries of the world.

Material and methods. The primary information search with a depth of 15 years was performed in the databases EMBASE, PubMed, OVID, EBSCOhost, ProQuest, Google Scholar, IRBIS, РИИЦ (RISC). Search keywords: ischemic stroke, epidemiology, secondary prevention, treatment, diagnosis. Additionally, a search was made for RCTs dedicated to the treatment and diagnosis of acute stroke in the ClinicalTrials database. A total of 106,301 publications were analyzed, then 167 publications were selected which best met the search criteria. Subsequently, a content analysis of the articles was conducted with the selection of information corresponding to different geographical regions (Western and Eastern Europe, countries of the former Soviet Union, the Middle East, Southeast Asia, Australia and Oceania, North America, Latin America, Africa), and groups of countries based on their GDP (economically developed countries, middle-income countries, lower middle income and low income). The total number of references cited in the article is reduced to 30 titles. Statistical processing is performed by the method of frequency analysis.

Results and discussion. At the beginning of 2019, there were 847 RCTs in the world dedicated to the diagnosis and treatment of acute stroke [19]. Most of them were done in Europe, USA and China (Fig.)

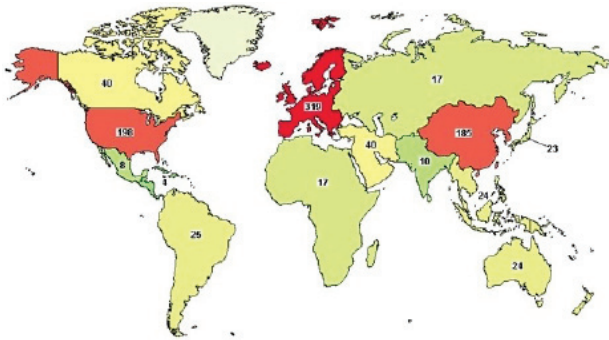


Fig. RCT devoted to stroke in the world (www.clinicaltrials.gov) [19]

Unfortunately, it is impossible to use these data directly to estimate the frequency of ischemic stroke in different countries of the world. In this regard, we analysed the selected publications to identify the peculiarities of stroke epidemiology in various countries of the world.

The most comprehensive data were obtained during the Global Burden of Disease Study 2013 [20-23]. According to Feigin et al. (2016), more than 90% of all cases of stroke are associated with modifiable risk factors, which in particular include nutrition, physical activity, bad habits, work and rest, blood pressure, glycemia and cholesterolemia, the presence of arrhythmia, level of environmental pollution [20]. The highest levels of the frequency of potentially preventable cases of stroke are recorded in post-Soviet countries [5-10]. Ukraine is not an exception [7,24].

According to official statistics, cerebrovascular diseases in Ukraine are the second most common cause of death (100-110 thousand deaths, about 14% of all deaths), 100-110 thousand strokes occur annually (more than a third of them are in people of working age), 30-40% of stroke patients die within the first 30 days and up to 50% within 1 year of the onset of the disease, 20-40% of survivors become dependent on outside care (12.5% of primary disability), and only about 10% return to a full life [24]. According to the Ministry of Health, the highest stroke prevalence rates were recorded in the Dnieper, Donetsk, Zaporizhzhya, Kharkov, Kiev and Odessa regions, and the lowest - in the Lviv and Ivano-Frankivsk regions. Ukraine ranks 45th among the countries of the world in terms of mortality from stroke (18.81 cases per 100 thousand of the population) [20, 24].

When analyzing the prevalence of various forms of stroke in different countries of the world, it was found that the cardioembolic variant occurs with different frequencies, on average, in 12-31% of cases, and recurrent cardioembolic stroke occurs in Japan with a frequency of 8.8% [25], and in Russia and other post-Soviet countries- 15-25% [26].

It should be noted that approximately two thirds of cardioembolic strokes are accompanied by hemorrhagic transformation, and the cause of mixed infarctions in most (95%) cases is cardioembolism [16]. In this case, hemorrhagic transformation of the ischemic focus, as a rule, is not accompanied by a significant deterioration in the patient's condition, since necrotic tissue is already impregnated. However, intracranial hemorrhage is also possible with extensive cardioembolic strokes due to occlusion of the carotid arteries, with infarction in the zone of vascularization of the posterior cerebral arteries, which arose secondarily with inclination of the temporal lobes, as well as with development of venous thrombosis. The size of cerebral infarction resulting from embolism is usually more significant than thrombotic infarction even when the same cerebral vessel is

involved. This is explained by the speed of development of embolic stroke (so compensatory blood supply to the affected area does not have enough time to be developed), as well as, possibly, by developing spasm of the vessel in response to the penetration of "foreign" tissue into its lumen [1,2,16].

Stenotic lesions of the carotid arteries cause stroke in 15% of cases. Well-timed implementation of carotid endarterectomy significantly reduces the risk of recurrent stroke, with the best results for patients with severe stenosis (70% - 99%), while performing surgical revascularization with less severe stenosis (50-69%) gives a lower reduction in relative risk (4.6% vs 15.9%), and endarterectomy for clinically insignificant atherosclerotic plaques is unreasonable [17].

According to Mikitey O.V. (2015) the frequency of repeated ischemic strokes is from 5 to 31% of all vascular diseases of the brain, and their frequency in the first month after the initial stroke reaches 7-8%, during the first year - from 6 to 20%. After a stroke, every third patient has a repeated stroke within five years [27]. The frequency of repeated strokes is determined by the clinical variants of the primary stroke: for POCI the frequency of repeated strokes is 20-25%, for TACI and PACI - 17%, for LACI - 9% [3,16-18,28].

According to [27], it was found that recurrent strokes occur more often in the same arteries as the primary strokes. Moreover, the localization is most likely to coincide for POCI. At the same time, the frequency of the coincidence does not exceed 60%.

In recent years, researchers have showed increased interest in the problem of secondary prevention of cryptogenic stroke. Since 2014, the term "embolic stroke of undetermined source" (ESUS) has been used in specialized literature to indicate the likely embolic mechanism of a cerebrovascular incident. The frequency of ESUS is estimated at 2.3-6.8%, with recurrent strokes occurring in such patients in 7-11% of cases within 3-6 months after the initial stroke. Antiplatelet therapy is currently used to prevent cryptogenic embolic stroke, and a number of RCTs is being conducted to evaluate the effectiveness and safety of oral anticoagulants in ESUS [18, 29].

In general, global trends in the clinical epidemiology of ischemic stroke are associated with the aging of the population, increased role of comorbid pathology and the progress of medical technologies improving the detection of small strokes and provide emergency revascularization in stroke. The observed regional differences occur due to the different levels of socio-economic development and the resource base of national health systems, differences in the compliance of the applied secondary prevention schemes, and also depend on the availability of national registers and large epidemiological studies.

Inadequate and untimely medical care at the prehospital and early hospital stages, the ineffective implementation of modern methods of diagnosis and treatment (conservative and surgical) in hospitals, according to the approved clinical protocols, as well as staff shortages lead to the fatal consequences of stroke and various degrees of disability. The consequence of the development of scientific research in the field of stroke was the opportunity to implement the concept of "time is the brain". It formed a new attitude towards stroke with recognition that stroke treatment requires emergency hospitalization, and that medical care should be provided in the "therapeutic window" from the moment of its occurrence in specialized stroke units where multidisciplinary team of trained specialists is available. Such multidisciplinary team includes neurologists, nurses, specialists of physical and occupational rehabilitation, speech therapists, psychologists, social workers and so on. Timely implementation of secondary prevention measures significantly reduces the risk

of recurrent strokes and helps to improve the quality of life of patients who have had stroke [16-18,30].

Conclusion. 1. At the beginning of 2019, there were 847 RCTs in the world dedicated to the diagnosis and treatment of acute stroke, most of which were performed in Europe, the USA and China.
2. 90% of all cases of stroke in the world are associated with modifiable risk factors.
3. The highest incidence rates of ischemic stroke are registered in the developing nations and post-Soviet countries.
4. The frequency of recurrent strokes is determined by the clinical variants of the primary stroke: for POCl, the frequency of repeated strokes is 20–25%, for TACI and PACI - 17%, for LACI - 9%, and in most cases of recurrent strokes they occur in the same cerebral artery as the primary ones.
5. Global trends in the clinical epidemiology of ischemic stroke are associated with the aging of the population, increasing role of comorbid pathology and the progress of medical diagnostic and treatment technologies.
6. The observed regional differences could be explained by the various levels of socio-economic development and the resource base of national health systems, differences in the compliance of the applied secondary prevention, as well as by the availability of national registers and large epidemiological studies.

REFERENCES

1. Stroke: Epidemiology, Evidence and Clinical Practice 2nd Edition / Shah Ebrahim, Rowan Harwood Oxford University Press; 2 edition 1999; 343.
2. Clinical Epidemiology: Principles, Methods, and Applications for Clinical Research 2nd Edition / by Diederick E. Grobbee (Author), Hoes NY Jones & Bartlett Learning; 2 edition 2014; 472.
3. Management of Cerebrovascular Disorders: A Comprehensive, Multidisciplinary Approach 1st ed. 2019 Edition / by Alejandro M. Spiotta (Editor), Raymond D. Turner (Editor), M. Imran Chaudry (Editor), Aquilla S. Turk Springer; 1st ed. 2019; 719.
4. Молекулярна епідеміологія / за ред. акад. НАМН України В. М. Запорожана. О.: Одес. держ. мед. ун-т, 2010; 314.
5. Thrift A., Thayabaranathan T., Howard G., Howard V., Rothwell P. et al. Global stroke statistics // International Journal of Stroke. - 2017, Vol. 12(1) 13–32doi: 10.1177/1747493016676285
6. Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2014; 3 (47): 17-20.
7. Сучасні принципи діагностики та лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Клінічні рекомендації, засновані на доказах. / ред. М.Є. Поліщука. К.: 2018; 208.
8. Bernic V., Groppa S., Friptuleac G., Efremova D. Evaluarea particularităților de răspândire a accidentelor vasculare cerebrale în Republica Moldova // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale 2017; 1(53): 29-32.
9. Клинико-эпидемиологические исследования - перспективное направление изучения цереброваскулярной патологии (сообщение первое) Суслина З.А., Варакин Ю.Я. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009; 3(3): 4-11.
10. Утеулиев Е.С., Коньсбаева К.К., Жангалиева Д.Р., Хабиева Т.Х. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта (обзорная статья) // Вестник КазНМУ 2017; 4:122-125.
11. Lloyd-Sherlock P. Stroke in developing countries: epidemiology, impact and policy implication. // Development Policy Review. 2010; 28(6): 693-709.
12. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, delZoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. // Cochrane Database Syst Rev. 2014;7(7):CD000213doi: 10.1002/14651858.
13. Gong J, Zhang Y, Gao H, et al. Choices Regarding Thrombolysis Are Modified by the Way to Transfer the Messages. // Front Neurol. 2017;8:589doi: 10.3389/fneur.2017.00589
14. Wu C, Wu D, Chen J, Li C, Ji X. Why not Intravenous Thrombolysis in Patients with Recurrent Stroke within 3 Months? // AgingDis. 2018;9(2):309-316.
15. Hankey GJ. Stroke. // Lancet. 2017 Feb 11;389(10069):641-654doi: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
16. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. // Vasc Health Risk Manag. 2015 Aug 7;11:437-50doi: 10.2147/VHRM.S63791.
17. Morris DR, Ayabe K, Inoue T, Sakai N, Bulbulia R, Halliday A, Goto S. Evidence-Based Carotid Interventions for Stroke Prevention: State-of-the-art Review. // J Atheroscler Thromb. 2017 Apr 3;24(4):373-387doi: 10.5551/jat.38745.
18. Diener HC, Bernstein R, Hart R. Secondary Stroke Prevention in Cryptogenic Stroke and Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS). // Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 Sep;17(9):64 doi: 10.1007/s11910-017-0775-5.
19. Clinical Trials Database. www.clinicaltrials.gov
20. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, Mensah GA, Norrving B, Shiu I, Ng M, Estep K, Cercy K, Murray CJL, Forouzanfar MH; Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. // Lancet Neurol. 2016 Aug;15(9):913-924. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
21. Feigin VL, Norrving B, Global Burden of Stroke. // Circ Res. 2017 Feb 3;120(3):439-448. doi: 10.1056/NEJMoa1804492.
22. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, Barker-Collo S, Moran AE, Sacco RL, Truelsen T, Davis S, Pandian JD, Naghavi M, Forouzanfar MH, Nguyen G, Johnson CO, Vos T, Meretoja A, Murray CJ, Roth GA; GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. // Neuroepidemiology. 2015;45(3):161-76 doi: 10.1159/000441085.
23. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. // Neurology. 2013 Jan 15;80(3 Suppl 2):S5-12. doi: 10.1212/WNL.0b013e318276239.
24. Українська База Медико-Статистичної Інформації <http://medstat.gov.ua/ukr/news.html?id=242>.
25. Yasaka M, Koretsune Y, Takita A, Iwashita M, Yamaguchi T. Recurrent Stroke and Bleeding Events after Acute Cardioembolic Stroke - Analysis Using Japanese Healthcare Database from Acute-Care Institutions. // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Apr;27(4):1012-1024.
26. Дамулин И.В., Андреев Д.В., Сальпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; (1):80–86.
27. Микитей О. М. Особливості розвитку факторів ризику у пацієнтів з повторним ішемічним інсультом. // Східно-європейський неврологічний журнал. 2015. № 2. С. 27-30.
28. Isabel C, Calvet D, Mas JL. Stroke prevention. Presse Med. 2016 Dec;45(12 Pt2):e457-e471doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.009
29. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. // Stroke. 2017 Apr;48(4):867-872doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414.
30. Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic

Stroke: Strategies for Prevention. // Am Fam Physician. 2017 Oct 1;96(7):436-440.

SUMMARY

CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF ISCHEMIC STROKE: GLOBAL TRENDS AND REGIONAL DIFFERENCES

Muratova T., Khramtsov D., Stoyanov A., Vorokhta Yu.

Odessa National Medical University, Ukraine

The aim of the study was to assess the epidemiology of clinical variants of ischemic stroke in the different countries of the world.

The depth of information search is 15 years, it was performed in the databases EMBASE, PubMed, OVID, EBSCOhost, ProQuest, Google Scholar, IRBIS, PИИЦ (RISC). 30 articles were selected for further analysis. There was found that at the beginning of 2019, there were 847 RCTs in the world dedicated to the diagnosis and treatment of acute stroke, most of which were performed in Europe, the USA and China. 90 % of all cases of stroke in the world are associated with modifiable risk factors. The highest incidence rates of ischemic stroke are registered in the developing nations and post-Soviet countries. The frequency of recurrent strokes is determined by the clinical variants of the primary stroke: for POCS, the frequency of repeated strokes is 20–25%, for TACS and PACS - 17%, for LACS - 9%, and in most cases of recurrent strokes they occur in the same cerebral artery as the primary ones. Global trends in the clinical epidemiology of ischemic stroke are associated with the aging of the population, increasing role of comorbid pathology and the progress of medical diagnostic and treatment technologies. The observed regional differences could be explained by the various levels of socio-economic development and the resource base of national health systems, differences in the compliance of the applied secondary prevention, as well as by the availability of national registers and large epidemiological studies.

Keywords: stroke, epidemiology, secondary prevention, treatment, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ГЛОБАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Муратова Т.Н., Храмцов Д.Н., Стоянов А.Н., Ворохта Ю.Н.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилась оценка эпидемиологии клинических вариантов ишемического инсульта в разных странах мира.

Глубина поиска информации составляет 15 лет, она проводилась в базах данных EMBASE, PubMed, OVID, EBSCOhost, ProQuest, GoogleScholar, IRBIS, PИИЦ (RISC). 30 статей отобраны для дальнейшего анализа. Обнаружено, что в начале 2019 г. в мире насчитывалось 847 рандомизированных клинических исследований, посвященных диагностике и лечению острого инсульта, большинство из них проводились в Европе, США и Китае. 90% всех случаев инсульта в мире связаны с модифицируемыми факторами риска. Самые высокие показатели заболеваемости ишеми-

ческим инсультом зарегистрированы в развивающихся и постсоветских странах. Частота повторных инсультов определяется клиническими вариантами первичного инсульта: для ПОС частота повторных инсультов составляет 20–25%, для ТАС и ПАС - 17%, для ЛАС - 9%, а в большинстве случаев рецидивирующие инсульты происходят в той же мозговой артерии, что и первичные. Глобальные тенденции в клинической эпидемиологии ишемического инсульта связаны со старением населения, возрастающей ролью сопутствующей патологии и развитием медицинских диагностических и лечебных технологий.

Наблюдаемые региональные различия могут быть объяснены различными уровнями социально-экономического развития и ресурсной базой национальных систем здравоохранения, различиями в соответствии применяемой вторичной профилактики, а также наличием национальных регистров и крупных эпидемиологических исследований.

რეზიუმე

იშემიური ინსულტის კლინიკური ეპიდემიოლოგია: გლობალური ტენდენციები და რეგიონული განსხვავებები

ტ.მურატოვა, დ.ხრამცოვი, ა.სტოიანოვი, ი.ვოროხოტა

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იშემიური ინსულტის კლინიკური ვარიანტების ეპიდემიოლოგიის შეფასება მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყანაში. ინფორმაციის ძიების სიღრმემ შეადგინა 15 წელი. ძიება ჩატარდა მონაცემთა ბაზებში EMBASE, PubMed, OVID, EBSCOhost, ProQuest, GoogleScholar, IRBIS და RISC. შემდგომი ანალიზისათვის შეირჩა 30 სტატია.

დადგენილია, რომ 2019 წლის დასაწყისისათვის მსოფლიოში მიმდინარეობდა 847 რანდომიზებული კლინიკური კვლევა მწვავე ინსულტის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საკითხებში; მათი უმეტესობა ჩატარდა ევროპაში, აშშ-სა და ჩინეთში. მსოფლიოში ინსულტის ყველა შემთხვევის 90% დაკავშირებულია რისკის მოდიფიცირებად ფაქტორებთან. იშემიური ინსულტით ავადობის ყველაზე მაღალი მაჩვენებლები დარეგისტრირდა განვითარებად და პოსტსაბ-ტოთა ქვეყნებში. განმეორებითი ინსულტის სისშირე დამოკიდებულია პირველადი ინსულტის კლინიკურ ვარიანტებზე: POCS-თვის მეორადი ინსულტის სისშირე შეადგენს 20–25%-ს, TACS-სა და PACS-თვის – 17%-ს, LACS-თვის – 9%-ს. შემთხვევათა უმეტესობაში განმეორებითი ინსულტი ვითარდება ტვინის იმავე არტერიაში, სადაც პირველადი.

იშემიური ინსულტის კლინიკური ეპიდემიოლოგიის გლობალური ტენდენციები დაკავშირებულია მოსახლეობის დაბერებასთან, თანმხლები დაავადების მზარდ როლთან და სამედიცინო სადიაგნოსტიკო და სამკურნალო ტექნოლოგიების განვითარებასთან.

გამოვლენილი რეგიონული განსხვავებანი შეიძლება აიხსნას სოციალ-ეკონომიკური განვითარების და ჯანდაცვის ეროვნული სისტემების რესურსების სხვადასხვა დონით, განსხვავებით მეორადი პროფილაქტიკის გამოყენებაში, ასევე, მასშტაბური ეპიდემიოლოგიური კვლევების ეროვნული რეგისტრების არსებობით.

THE EFFECTIVENESS OF MELATONIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE

Petrova A., Kondratiuk V., Karpenko O., Ostashevska T., Krasiuk E.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The problem of effective treatment of a patient with high cardiovascular risk is a complex task of modern medicine. Mortality from cardiovascular disease takes first place among the causes of mortality and disability worldwide, in spite of medical level. Recently, there has been a progressive increase in the number of patients with chronic kidney disease (CKD), the risk of mortality in which is much higher than in patients of the general population due to a combination of cardiovascular risk factors (hypertension, proteinuria, decrease in glomerular filtration rate, hyperuricemia, cardiac remodeling, and cardiac remodeling, etc. [23]. Arterial hypertension (AH) as a cause of fatal cardiovascular events is compared with a noninfectious epidemic, more and more often becomes resistant to AH, and its prevalence of CKD is in 2-3 times higher than in the general population [24,29].

In patients with terminal renal insufficiency, prior to initiation of renal replacement therapy, hypertension exceeds 90%. There is a close connection between hypertension and CKD: on the one hand, the development and progression of CKD lead to increased of arterial hypertension (BP), on the other hand, the presence of hypertension is associated with a significant deterioration in the prognosis of patients with CKD. Therefore, the search for new approaches to optimize the treatment of hypertension in patients with CKD by studying all possible pathogenetic mechanisms of hypertension is an urgent task today [15].

AH in a patient with CKD is a multifactorial condition in which the pathogenesis plays by the violation of the dynamic equilibrium between the pressor and depressor mechanisms of neurohumoral regulation of cardiovascular system activity in general and the regulation of blood pressure [4,8,16]. A special place in the complex system of mechanisms of neurohumoral regulation of blood pressure belongs to melatonin, which reduces the activity of the pressor mechanisms of neuroendocrine regulation, regulates the tone of blood vessels through specific M-receptors of the endothelium, limits the vasoconstrictor effects of noradrenaline, vasopressin, endothelin-I and other biologically active substances, improves the state of baroreflex regulation and exhibits powerful antioxidant properties [11].

It is well-known that in physiological conditions the secretion of melatonin by neuroendocrine epiphysis cells occurs mainly at night during sleep, coinciding with the physiological nocturnal decrease of blood pressure [2,3,17]. A number of studies show that with insufficient production of melatonin, the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) occurs, decreases baroreflex activity, increases platelet aggregative ability, decreases fibrinolytic activity of the blood, increases vascular tone, which contributes to the adverse daily profile of blood pressure and the development of cardiovascular complications [5,6,9,10,25]. Unfavorable daily profiles of blood pressure (non-dipper or night-picker) are manifestations of circadian rhythm disturbances in the body due to serum melatonin deficiency, vegetative dysfunction, RAAS hyperactivity, sodium-dependent mechanism of hypertension, hyperuricemia on various multiorgan messages in CKD [7,18,26].

The time index (TI) of hypertension (a period of elevated BP during the day) has been suggested by some authors for predicting the risk of cardiovascular events in patients [30]. An inde-

pendent predictive value of the value of pressure load regarding to the development of myocardial remodeling has been established. The speed of the morning rise (SMR) in blood pressure is important indicator, as it is known that the morning period is considered to be a time of cardiovascular catastrophes [32-34]. This is due to the physiological activation of sympatho-adrenal and renin angiotensin aldosterone system (RAAS), which leads to increased vascular tone, decreased fibrinolytic properties of blood with the development of myocardial infarction, stroke in the morning, so the speed of the morning rise (SMR) in blood pressure in the period from 4:00 to 10:00 a.m. is considered as a starting mechanism for the development of complications [20].

Nocturnal hypertension is a risk factor for cardiovascular events, but its causes have not been fully learned. Insufficient reduction (less than 10%) or increase in blood pressure at night (adverse daily blood pressure profile) is associated with a higher risk of cardiovascular events. There are excessive activation of sympatho-adrenal and RAAS, increasing the aggregation capacity of platelets, decreases fibrinolytic activity of the blood, increases vascular tone, which contributes to the development of cardiovascular complications in such patients at night and early in the morning on the background of insufficient production of melatonin by the epiphysis and low concentration of hormones in the blood [19,21,22].

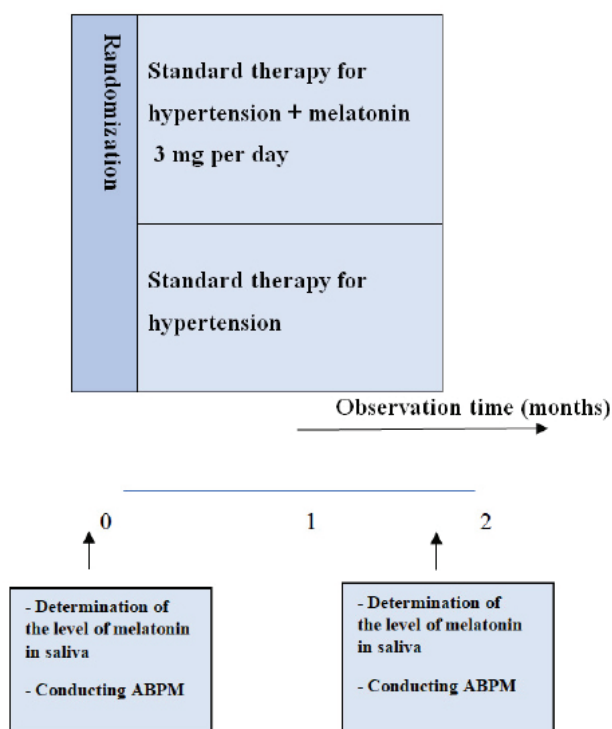
It is believed that changes in blood pressure at night are more important and informative in predicting the development of cardiovascular complications than blood pressure in the daytime [27]. It was found that with an increase of systolic blood pressure (SBP) at night to 10 mm Hg. mortality risk increased to 21% [31] during conduction of the Dublin Outcome Study. In the analysis of the degree of nocturnal decrease in blood pressure and the nature of the distribution of the diurnal profile, it was found that the patients of the control group were characterized by half the number of people with physiological distribution of the BP and a moderate increase of people with unfavorable types of diurnal profile. The non-prognostic types of diurnal profile are : non-dipper and night-peakers, because insufficient reduction of blood pressure in the night period is associated with a high incidence of stroke, more frequent development of left ventricular myocardial hypertrophy [4,13,14].

There is no consensus on targeted blood pressure and clear recommendations for the correction of hypertension in patients undergoing hemodialysis, with the exception of some ERA-ED-TA and ESH-2017 reconciliation documents [28]. In addition, in dialysis patients with hypertension, the variability of blood pressure and the relationship with blood melatonin levels have not been studied sufficiently.

Objective - to study the efficacy of melatonin in the complex treatment of hypertension of patients with CKD of 5 stage with disruption of melatonin-forming function of the epiphysis (MFE).

Material and methods. The study included 60 patients of CKD at 5 stage: men - 25, women - 35, who were treated at the Kyiv Center of Nephrology and Dialysis, who had hypertension and MFE disorders.

Research design is presented on Pic. 1.



Pic. 1. Research design

The characteristics of the surveyed groups are presented in Table 1.

Patients received chronic program hemodialysis 3 times a week on a continuous basis, which was 12 h/week. The duration of the dialysis session was 240 minutes; blood flow rate — 319±38 ml/min, with using bicarbonate dialysis solution. Kt/v ranged from 1,2 to 1,85. In all patients vascular access was presented by an arterio-venous fistula. The flow rate of the dialysis solution was 500 ml/min. Interdialysis weight gain was 3,3±0,3% of dry weight. The level of sodium in the dialysis solution was installed according to the level of sodium in the blood in the range 136-140 mmol/l.

Office BP measurements were performed before, during and after the hemodialysis session with the analysis of systolic BP, diastolic BP, pulse BP.

Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) was performed during the day in dialysis period using the portable BP monitor system ABPM-04, Meditech (Hungary) after pre-briefing the patient

in normal physical activity with continuous automatic BP measurement every 15 min daily and every 30 min at night.

The following indicators were analysed: average values of systolic and diastolic blood pressure of day, night, and all day, mean heart rate (HR) of day and night, circadian index (CI) of heart rate, blood pressure variability for daytime and sleep periods, degree of nocturnal decrease in blood pressure. The daily profile of BP was evaluated by the degree of nocturnal decrease of the systolic BP and the diastolic BP with using the commonly used criteria for determining the two-phase rhythm [12].

Measurement index and time index were considered for the study of high BP load indices. The daily rhythm of BP was evaluated on the basis of the determination of nocturnal BP decrease or the daily index (DI) of BP. DI of BP was calculated as the difference between the average values of BP during the periods of wakefulness and sleep.

We used the speed of the morning rise (SMR) in BP to characterize the morning dynamics of the BP, separately for systolic and diastolic BP (RMR BPs and RMR BPd).

A characteristic of the daily profile of BP was conducted according to the degree of reduction of systolic BP (SBP) at night. So patients with sufficient reduction (by 10-20%) were classified as dippers, with insufficient reduction (<10%) - non-dippers, and over-dipper - with excessive reduction (>20%), with nocturnal hypertension - night-peakers.

Verification of the diagnosis, determination of stage and degree of hypertension were performed according to the recommended criteria of 2018 by the European Society for the study of hypertension (ESH) / European Society of Cardiologists (ESC) [1].

Exclusion criteria: Alcohol addiction; excessive consumption of drinks with caffeine (equivalent to >3 cups of coffee per day); use of non-steroidal anti-inflammatory drugs; malignant neoplasms; obesity; treatment with hemodialysis sessions less than 3 times a week (less than 12 hours); Kt/V<1.2; mental disorders; concomitant pathology: endocrinological diseases, rheumatological diseases, myocardial infarction, acute damage of cerebral circulation; severe anemia.

The concentration of melatonin was determined by immunosorbent method with using a commercial set: Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA Kit, Elabscience. Capture was conducted in the daytime at 16:00 and night time from 2:00 to 4:00, with a minimum lighting of 30 lx. Non-stimulated saliva was used, which was collected into capsule like Eppendorf in a volume of 1 ml, which was immediately frozen and stored at -20 ° C. The reference value of melatonin in saliva during the day was <4.9 pg/ml, and at night 52.3-149 pg/ml. Patients in the main group received standard 3 mg of melatonin for standard antihypertensive therapy, which was taken once daily at 22:00.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined persons

Indicator	Main group, n=30	Comparison group, n=30
Men, people, %	12 (40,0%)	13 (43,0%)
Women, people, %	18 (60,0%)	17 (57,0%)
Age, years	48,4±11,6	50,5±17,2
Duration of hypertension, years	9,3±3,09	8,08±2,88
Dialysis experience, months	101,25±58,12	105,77±54,3
Body mass index, kg/m ²	23,7±4,8	23, 8±4,1
Albumin, g/l	41,5±4,2	40,2±3,6
Total cholesterol, mmol/l	5,0±0,9	5,2±1,3
Hemoglobin, g/l	99,8±18,4	101,8±19,0

Statistical analysis of the obtained data was performed by using Statistica SPSS 12.0 for Windows. In the normal distribution, the data are presented as average \pm standard deviation, in other cases - as the median [25-75 percentiles]. Pearson's correlation coefficient was used to assess the significance of intergroup differences. P is assumed to be 0.05 considering testing of hypotheses for the critical level of significance. Spearman's rank correlation was used to assess the degree of correlation of quantitative traits. The study was conducted in accordance with the principles of bioethics.

Results and discussion. The patients of the main and control group were similarly compared by age, sex, disease experience, standard dialysis and antihypertensive therapy, violation of MFE.

Analyzing the incidence of MFE disorders in patients with stage 5 CKD treated with GD and practically healthy individuals, it draws attention to significantly lower rates of MT, both in the daytime and at night in patients. Thus, in patients with terminal renal failure compared with the control group, the level of MT in the daytime was lower by 52,4% ($p<0,001$), and more significantly in the night period by 82,6% ($p<0,001$).

In conducting ABPM in the examined patients, the average night and day indicators of SBP, DBP, time index, pressure variability significantly exceeded the normal values, which are presented in Table 2.

Patients of both groups can be attributed to Non-dipper according to the daily index of SBP and DBP, their number was 90% and the group "Night-peakers" was 10% of pa-

Table 2. ABPM indicators in the surveyed groups at the start of the study

Indicators	The main group, n=30	Comparison group, n=30	norm
Daytime			
Average SBP (mmHg)	174 \pm 19,94	172 \pm 18,73	100-135
Average DBP (mmHg)	91,54 \pm 1,619	92,51 \pm 1,917	60-85
TI SBP (%)	90 [60-90]	90 [60 -90]	<15
TI DBP (%)	80 [50-80]	80 [50 -80]	<15
Variability of SBP (mm Hg)	18	17	<15
Variability of DBP (mm Hg)	13	12	<15
Night time			
Average SBP (mmHg)	183 \pm 15,46	180 \pm 14,96	85-120
Average DBP (mmHg)	104,3 \pm 4,6	99 \pm 4,83	48-70
TI SBP (%)	100 [100 -100]	100 [100 -100]	<15
TI DBP (%)	100 [70 -100]	100 [70 -100]	<15
Variability of SBP (mm Hg)	20	19	<14
Variability of DBP (mm Hg)	16	15	<12
Morning dynamics			
SMR of SBP (mmHg)	25,7 \pm 10,8	22,9 \pm 11,3	<10
SMR of DBP (mmHg)	13,8 \pm 2,6	12,9 \pm 1,7	<6

Table 3. ABPM indicators after 8 weeks of observation

Indicators	The main group, n=30	Comparison group, n=30
	After treatment	After treatment
Daytime		
Average SBP (mmHg)	152 \pm 17,48	168 \pm 17,35*
Average DBP (mmHg)	81 \pm 4,3	83,42 \pm 1,83
TI SBP (%)	80 [50 - 80]	85 [60 -90]
TI DBP (%)	70 [50 - 70]	70 [50 - 80]
Variability of SBP (mm Hg)	16	17
Variability of DBP (mm Hg)	11	12
Night time		
Average SBP (mmHg)	154 \pm 12,3	170 \pm 12,34*
Average DBP (mmHg)	97 \pm 3,8	95 \pm 2,8*
TI SBP (%)	80 [70 - 90]	92 [100 - 100]
TI DBP (%)	70 [50 -70]	85 [70 - 90]
Variability of SBP (mm Hg)	15	19
Variability of DBP (mm Hg)	12	15

notes: * - statistical significance of differences in comparing with patients of the main group ($p<0,05$)

tients. The time index of SBP and DBP at night is significantly increased, which indicates the stable nature of BP at night and is not a transitory phenomenon.

The speed of the morning rise (SMR) by SBP in the main group was 25,7±10,8 mmHg/h, by DBP – 13,8±2,6 mm Hg/h. The SMR in the comparison group was 22,9±11,3 mmHg/h by SBP, and 12,9±1,7 mmHg/h by DBP. Normal limits are significantly exceeded according to the obtained results of SMR and the SBP and the DBP. SMR of SBP and SMR of DBP exceeded the normal values in 2,5 times in the main group and in 2,3 times in the comparison group.

It was found that all high-pressure load values exceed the normal values during daytime, nighttime and in the daytime as a whole according to the results of the ABPM of the examined patients. All measurements of blood pressure during the analysis exceed the target values.

Analysis of hemodynamic parameters on the background of 2-month melatonin treatment and standard therapy revealed a decrease in the average levels of SBP and DBP, which is presented in Table 3.

Variability thresholds of SBP and DBP were recorded, with a statistically significant difference between SBP groups at night (p<0,05) in the analysis of treatment results in the main group. Patients receiving melatonin were characterized by significantly (p<0,05) lower variability of SBP and DBP.

A significant (p<0,05) decrease of average daily systolic blood pressure (SBP) by 12% is noted in patients of the main group

, and average night systolic blood pressure (SBP) by 16% in comparative analysis of SBP in the dynamics on the background of treatment in both groups of patients. These indicators were 0.6% and 5.6% in the comparison group accordingly. The average daily diastolic blood pressure (DBP) decreased by 11.5% in the main group, compared in the comparison group by 5,6%. The average night diastolic blood pressure (DBP) decreased by 7% in the main group.

A decrease was noted in the patients of the main group (p<0,05) by 11% and 12,5%, in the comparison group these indicators decreased by 5% and 12%, respectively, when analyzing the TI of average daily SBP and average daily DBP indicators during the observation period. The decrease of TI during the night period was more pronounced. The average night SBP decreased by 20% in the main group and the average night DBP decreased by 30%. There was only a decrease in the average night DBP by 10% in the comparison group.

The study found that patients in the comparison group had the speed of the morning rise (SMR) of BP in 2,1 times increased compared to the main group of patients.

There is a clear positive effect of combination therapy with melatonin on the daily average and night average decrease of SBP and DBP when compared with the previous achieved level against the background of previously received antihypertensive therapy.

A statistically significant person's growth with dipper daily profile was observed from 14,3% to 44,5% in the overall structure (p<0,05%) on the background of 8 weeks complex therapy

Table 4. Changes in antihypertensive therapy during the study

Number of antihypertensive drugs	At the beginning of the study		After 2 months		P
	Number of patients		Number of patients		
	Main group	Comparison group	Main group	Comparison group	
0	0	0	0	0	p<0,05
1	0	0	0	0	p<0,05
2	2 (6,7%)	1 (3%)	13 (43%)	1 (3%)	p<0,05
3	20 (66,6%)	21 (70%)	14(47%)	21(70%)	p<0,05
4	8 (26,7%)	8 (27%)	3 (10%)	8(27%)	p<0,05
Distribution in general					
Pharmacological group preparations					
ARBs	16	14	15	14	p<0,05
ACE inhibitors	2	6	0	6	p<0,05
CCB	38	29	32	38	p<0,05
Central action	38	29	33	39	p<0,05
Distribution in general					
The total number of prescriptions	94	97	79	97	p<0,05
For 1 patient	3,1	3,2	2,6	3,2	p<0,05

ARBs II – Angiotensin II receptor blockers; ACEinhibitors – angiotensin-converting-enzyme inhibitors;
CCB – Calcium channel blockers

Table 5. The level of melatonin in saliva after treatment

Time of day	The main group (n=30)		Comparison group (n=30)		Reference values pg/ml
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
Daytime (pg/ml)	2,8±1,2	2,7±0,4	3,1±0,3	3,1±0,6*	<4,9
Night time (pg/ml)	20,2±3,7	57,4±1,5	21,5±3,9	22,3±3,7*	52,3-149,4

notes: * - the statistical significance of differences compared to patients in the main group (p<0,05)

with the addition of melatonin. On the contrary the proportion of patients with a non-dipper profile decreased from 44,5% to 27,6%, as the proportion of patients with a daily profile of night-peak BP - from 22,4% to 4,8% ($p < 0,05\%$). There is no statistically significant changes in the structure of nocturnal decrease of BP in the comparison group.

Changes in the composition and amount of antihypertensive therapy, which were revealed during the study are presented in Table 4.

Improving the daily profile and reducing BP was observed in patients of the main group during the study because of the addition of melatonin to standard therapy, which indicating a close relationship of the hormone with circadian rhythms and its effect on hypertension.

Conclusions.

1. Patients with terminal renal failure have the low levels of MT compared to healthy subjects - in the daytime was lower by 52,4% ($p < 0,001$), and more significantly in the night period by 82,6% ($p < 0,001$).

2. According to ABPM, patients with CKD of 5 stage were characterized by pathological changes in circadian rhythm in the form of inadequate reduction of SBP and DBP in the night hours, which has manifestations in the form of a predominance of non-dipper profile types in the overall structure of patients by reducing the number of persons with a dipper profile. The was 90% of patients with a non-dipper profile and 10% of night-peak. TI of hypertension in patients on hemodialysis significantly exceeded the allowable limits. Thus, TI of SBP exceeded the normal indicator by 75%, TI of DBP by 65% in the daytime. The TI of SBP and TI of DBP exceeded the allowable values by 85% at night. The speed of the morning rise of SBP and DBP exceeded almost twice the reference value.

3. The changes in the degree of nocturnal decrease of BP are paying attention assessing the dynamics of the daily profile of BP on the background of treatment. Thus, the number of patients in the «non-dipper» main group decreased from 44,5% to 27,6% ($p < 0,05\%$), like the proportion of patients with the «night-peak» daily profile from 22,4% to 4,8% ($p < 0,05\%$). Besides, a statistically significant person's growth with dipper daily profile of BP was observed by 30,2% on the background of addition of melatonin to the antihypertensive therapy.

4. Against the background of complex treatment, there was a decrease in the patient's need for the dose and amount of antihypertensive drugs to achieve BP targets.

5. Melatonin was well tolerated in the complex treatment of hypertension in patients with CKD of 5 stage, and there were no side effects. Some patients reported improved sleep, increased exercises tolerance.

REFERENCES

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. // *European Heart Journal*. 2018. 39(33): 3021–3104.
- Agarwal R. Pro: ambulatory blood pressure should be used in all patients on hemodialysis. // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015; 30(9): 1432-1437.
- Amaral, F.G.D.; Cipolla-Neto, J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. // *Arch. Endocrinol. Metab*. 2018, 62:472–479.
- Amunts, K., and Zilles, K. Architectonic mapping of the human brain beyond brodman. // *Neuron*. 2015. 88:1086–1107.
- Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018; 45(8):755-766. doi: 10.1111/1440-1681.12942.
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. // *N Engl J Med* 2018; 378:1509–1520.
- Berlin DA, Bakker J. Starling curves and central venous pressure. // *Crit Care*. 2015. 16;19:55.
- Будневский А.В., Овсянников Е.С., Филина Н.В. Роль мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):97-101. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-97-101>
- Cipolla-Neto J, do Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. // *Endocr. Rev*. 2018. 39(6): 990–1028.
- Hardeland, R. Aging, Melatonin, and the Pro- and Anti-Inflammatory Networks. // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. 20:1223.
- Hardeland, R. Taxon- and Site-Specific Melatonin Catabolism. // *Molecules* 2017. 21:2015.
- Hermida R.C., Smolensky M.H., Ayala D.E. et al. Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. // *Clin. Investig. Arterioscler*. 2013. 25(2):74-82.
- Jardine A.G., Agarwal R. Con: Ambulatory blood pressure measurement in patients receiving haemodialysis: a sore arm and a waste of time? // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015; 30(9): 1438-14411.
- K. Kario. Essential manual of 24-hour blood pressure management from morning to nocturnal hypertension. Wiley-Blackwell, London . 2015: 1-138.
- KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney International Supplements Volume 3. Issue 1. January 2013*.
- Kimura G. Hypertension and chronic kidney disease . // *J.Japan.Soc.Intern.Med*. 2011. 100: 784-788.
- Kondratiuk V. E., Petrova A. S., Karpenko O. V. Kharakterystyka melatoninu voriuvalnoi funktsii epifiza u patsientiv z khronichnoiu khvoroboiu nyrok u terminalnii stadii. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, [S.l.]. 2019. 4:94-102, dec. ISSN 2519-2582. doi:<http://dx.doi.org/10.30978/CEES-2019-4-94>.
- Loredo JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. // *Sleep*. 2004;27:1097–1103.
- Nagai M. Sleep disorder and hypertension. // *Nihon Rinsho*. 2012. 70(7):1188-1194.
- Nedogoda S.V., Smirnova V.O., Barykina I.N., Salasyuk A.S., Khripaeva V.Yu., Palashkin R.V., Popova E.A. Vliyanie terapii preparatom melatoninanana funktsii endotelii, arterialnoe davlenie i sosudistuyu zhestkost' upacientov s metabolicheskim sindromom i narusheniyami SNA. // *Arterial'naya gipertenziya*. 2017;23(2):150-159.
- Palman A.D, Rapoport S.I. Melatonin i arterial'naya gipertoniya: ot ponimaniya patogeneza k terapevticheskim vozmozhnostyam // *Klinicheskaya mediczina*. 2014. 8:14-19.
- Pickering T.G. Could hypertension be a consequence of the 24/7 Society? The effects of sleep deprivation and shift work. T.G. Pickering. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2006. 819-822.

23. Potter, G. D. M., Skene, D. J., Arendt, J., Cade, J. E., Grant, P. J., & Hardie, L. J. Circadian rhythm and sleep disruption: Causes, metabolic consequences, and countermeasures. // *Endocrine Reviews*. 2016. 37(6), 584-608.
24. Rao M. V, Qiu Y., Wang C., Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). // *Am. J. Kidney Dis*. 2008. 51 (2):30-37.
25. Reiter RJ, Tan DX, Paredes SD, Fuentes-Broto L. Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. // *Annals of Medicine*. 2010;42(4):276-285.
26. Rimoldi S.F., Scherrer U., Messerli F.H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? // *Eur. Heart J.* – 2013. - Vol.35 (19):1245-1254.
27. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. // *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1998-2038.
28. Sarafi dis P.A., Persu A., Agarwal R. et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). // *Nephrol. Dial. Transplant* 2017;32(4):620-640.
29. Seithikurippu R. Pandi-Perumal, Ahmed S. BaHammam, Nwakile I. Ojike, et al. Melatonin and Human Cardiovascular Disease // *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017 Mar 27;22(2):122-132.
30. Pickering TG, White WB. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. // *J Am Soc Hypertens*. 2008 May-Jun; 2(3):119-24. doi: 10.1016/j.jash.2008.04.002
31. Tomoharu Ida, Tetsuro Kusaba, Hiroshi Kado, Takuya Taniguchi, Tsuguru Hatta, Satoaki Matoba, Keiichi Tamagaki. Ambulatory blood pressure monitoring-based analysis of long-term outcomes for kidney disease progression. 2019. *Scientific Reports* 9:1.
32. Tordjman, S.; Chokron, S.; Delorme, R.; Charrier, A.; Bellissant, E.; Jaafari, N.; Fougereou, C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. // *Curr. Neuropharmacol*. 2017.
33. Touitou Y., Reinberg A., Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. // *Life Sciences*, 2017(173):94-106.
34. Wadei H.M., Textor S.C. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. // *Nat. Rev. Nephrol*. 2012. 8(10):602-609.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF MELATONIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH STAGE 5 CHRONIC KIDNEY DISEASE

Petrova A., Kondratiuk V., Karpenko O., Ostashevskaya T., Krasiuk E.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In recent years, there has been a progressive increase in the number of patients with chronic kidney disease (CKD), whose

mortality risk is significantly higher than in general patients, which is associated with cardiovascular risks. In patients with CKD stage 5D before the start of replacement renal therapy for hypertension exceeds 90%.

The aim - to analyze the efficacy and safety of the use of melatonin in the complex treatment of arterial hypertension (AH) in patients with CKD of 5 stage with impaired melatonin-forming function of the epiphysis (MFE).

60 people (35 women and 25 men) with a chronic kidney disease of 5 stage, which have violated MFE and AH were examined. For all patients in addition to antihypertensive therapy were prescribed the drug melatonin at a dose of 3 mg, which was taken once a day at 22:00 for 8 weeks. For all examined, before and after the course of treatment, were measured blood pressure (BP), Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) and determination of the concentration of melatonin in the salivary immunosorbent method.

The examined patients showed a high frequency of MFE disturbance both in the daytime and at night - respectively, in 52,4% ($p < 0,001$) and 82,6% ($p < 0,001$). The dynamics of the diurnal BP on the background of treatment was due to changes in the degree of nocturnal decrease of BP, the number of patients in the main group with the "non-dipper" profile, decreased from 44,5% to 27,6% ($p < 0,05$), the proportion of patients with a daily profile of BP "night-peakear" from 22,4% to 4,8% ($p < 0,05$). Besides, a statistically significant of the number of persons with a daily profile of BP "dipper" increase in 30,2%. Against the background of complex treatment, there was a decrease in the patient's need for the dose and amount of antihypertensive drugs to achieve BP targets.

Our data show a high incidence of MFE disorders in patients with CKD stage VD, and adding to the antihypertensive therapy of the drug melatonin in patients with CKD of 5 stage is effective and safe.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, hemodialysis, melatonin, ambulatory blood pressure monitoring.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛАТОНИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК VД СТАДИИ

Петрова А.С., Кондратьюк В.Е., Карпенко Е.В., Осташевская Т.Г., Красюк Е.К.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Цель исследования - анализ эффективности и безопасности применения препарата мелатонин в комплексном лечении артериальной гипертензии пациентов с хронической болезнью почек VД стадии с нарушением мелатонинобразующей функции эпифиза.

Обследовано 60 больных, 35 женщин и 25 мужчин с диагнозом хроническая болезнь почек (ХБП) VД стадии с нарушением мелатонинобразующей функции эпифиза (МФЭ) и артериальной гипертензией. Всем больным дополнительно к антигипертензивной терапии назначался препарат мелатонин в дозе 3 мг, который принимали один раз в сутки в 22:00 в течение 8 недель. Всем обследуемым, до и после курса лечения, проводилось измерение артериального давления

(AD), выполнялся суточный мониторинг АД (СМАД) под контролем концентрации мелатонина в слюне иммуноферментным методом.

У обследованных пациентов отмечалась высокая частота нарушения МФЕ как в дневное, так и в ночное время – соответственно у 52,4% ($p<0,001$) и 82,6% ($p<0,001$). Динамика суточного профиля АД на фоне проводимого лечения развивалась за счет изменения степени ночного снижения АД, количество пациентов в основной группе с профилем «non-dipper», снизилось с 44,5% до 27,6% ($p<0,05$), доля пациентов с суточным профилем АД «night-peakear» с 22,4% до 4,8% ($p<0,05$). Отмечен статистически значимый прирост числа лиц с суточным профилем АД dipper на 30,2%. У пациентов основной группы дополнительно отмечалось уменьшение дозы и количества антигипертензивных препаратов.

Полученные в результате исследования данные указывают об эффективности и безопасности добавления к антигипертензивной терапии препарата мелатонин у пациентов с ХБП VД стадии.

რეზიუმე

მელატონინის ეფექტურობა არტერიული ჰიპერტენზიის კომპლექსურ მკურნალობაში პაციენტებში თირკმლების V-დ სტადიის ქრონიკული დაავადებით

ა.პეტროვა, ვ.კონდრატიუკი, ე.კარპენკო, ტ.ოსტაშევსკაია, ე. კრასიუკი

ა. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპარატ მელატონინის გამოყენების ეფექტურობის და უსაფრთხოების ანალიზი არტერიული ჰიპერტენზიის კომპლექსურ მკურნალობაში პაციენტებში თირკმლების V-დ სტა-

დიის ქრონიკული დაავადებით და ეპიფიზის მელატონინწარმოქმნელი ფუნქციის დარღვევით.

გამოკვლეულია 60 პაციენტი (35 ქალი, 25 მამაკაცი) თირკმლების V-დ სტადიის ქრონიკული დაავადების დიაგნოზით, რომელთაც გამოუვლინდათ ეპიფიზის მელატონინწარმოქმნელი ფუნქციის დარღვევა და არტერიული ჰიპერტენზია. ყველა ავადმყოფს, ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიასთან ერთად, ენიშნებოდა პრეპარატი მელატონინი, დოზით 3 მგ, დღეში ერთხელ, 22 საათზე 8 კვირის განმავლობაში. ყველა გამოკვლევულს მკურნალობის კურსამდე და მის შემდეგ განესაზღვრა არტერიული წნევა, ჩაუტარდა არტერიული წნევის დღეღამური მონიტორინგი მელატონინის კონცენტრაციის კონტროლით ნერწყვში იმუნოფერმენტული მეთოდით.

გამოკვლეულ პაციენტებს აღენიშნა ეპიფიზის მელატონინწარმოქმნელი ფუნქციის დარღვევის მაღალი სისშირე როგორც დღის, ასევე, დამის საათებში – შესაბამისად, 52,4% ($p<0,001$) და 82,6% ($p<0,001$). არტერიული წნევის დღეღამური პროფილის დინამიკა ჩატარებული მკურნალობის ფონზე გამოიხატა არტერიული წნევის დაქვეითებით დამის საათებში. ძირითად ჯგუფში პაციენტების რაოდენობა პროფილით “non-dipper” შემცირდა 44,5%-დან 27,6%-მდე ($p<0,05$), პაციენტებისა დღეღამური პროფილით “night-peakear” – 22,4%-დან 4,8%-მდე ($p<0,05$). ასევე, აღინიშნა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი, 30,2%-იანი ზრდა პირების არტერიული წნევის დღეღამური პროფილით “dipper”; ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში აღინიშნა ანტიჰიპერტენზიული პრეპარატების დოზისა და რაოდენობის შემცირება.

კვლევის შედეგები მიუთითებს ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიაში მელატონინის ჩართვის ეფექტურობის და უსაფრთხოების შესახებ პაციენტებში თირკმლების V-დ სტადიის ქრონიკული დაავადებით და მელატონინწარმოქმნელი ფუნქციის დარღვევით.

ASSOCIATIONS BETWEEN EFFICACY OF THE THERAPY AND CIRCADIAN FLUCTUATIONS OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE WITH TOLL-LIKE RECEPTORS 2 EXPRESSION, AND NOS3 POLYMORPHISM IN FEMALES WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Zaichko K., Stanislavchuk M., Zaichko N., Khomenko V.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune polygenic disease characterized by a steadily progressing course and high resistance to treatment. Despite significant progress in understanding molecular mechanisms of RA and development on this basis new diagnostic and treatment approaches, the problem of resistance to the pharmacotherapy remains unsolved. About 40% of patients do not respond to basic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), 20% of which do not respond to combined therapy with use of biological agents [4,12,20].

The disturbance of circadian regulation of immune and inflammatory processes in articular tissues plays an important role

in pathogenesis of RA [14]. New principles of synchronization of glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate with circadian rhythms of production hormones (melatonin, cortisol) and cytokines, are introduced to treatment in RA patients [7,23]. Therefore, the chronobiological aspects of resistance to the therapy in patients of different age and gender requires more detailed study. From this point of view, assessment of circadian rhythm in production of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) and toll-like receptors 2 (TLR2) which involved in the regulation of angiogenesis [19,21], osteoclastogenesis [5,27] and in Th1/Th2 system balance modulation

[26] sounds as potentially promising research sphere. Factor that affects production of NOS3 and potentially may modify the balance in angiogenic mediator system is a polymorphism of the promotor gene NOS3 T786 [18]. The effect of the polymorphism T786 of NOS3 gene on the dynamic of inflammatory markers in RA patients during the treatment had been recently demonstrated [1]. This fact substantiates the feasibility of further research in this sphere.

Aim - to estimate the associations between efficacy of treatment and the circadian rhythms of NOS3 and sTLR2, and NOS3 polymorphism in females with rheumatoid arthritis, Ukraine.

Material and methods. All enrolled in the study subjects were patients of the rheumatology department of the Pirogov Memorial Vinnytsya Regional Clinical Hospital, Vinnytsya, Ukraine. The study was performed in accordance with the bioethical standards of WHO, Declaration of the General Assembly of the World Medical Association (1989), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), current laws of Ukraine, the fact of which was confirmed by the Bioethics Committee of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine (protocol No 1, 01 November 2016).

A 12-week open-label controlled monocentric pilot study was conducted involving 97 female RA patients with an average age of 46.3±8.89 years and a history of the disease of 8.44±6.52 years (Table 1). RA was diagnosed by ACR/EULAR (2010) criteria [3]. The disease activity was established by clinical indices DAS28-ESR and CDAI. Functional disability was estimated by HAQ (HAQ-DI Ukraine/Ukrainian, ID 2387). Among RA patients prevailed subjects with high activity by DAS28-ESR >5.1

(63.9%), II-III X-ray stage (86.8%), seropositive by ACCP - anticyclic citrullinated peptide (81.4%) and RF - rheumatoid factor (78.4%). Systemic manifestations of RA (anemia of chronic disease, lymphadenopathy, and Raynaud syndrome) were present in 23.7% of patients. Comorbid arterial hypertension was diagnosed in 40.2% of RA patients, but the frequency of other comorbidities was lower than 5%.

Patients with a history of RA <6 months, on biological therapy, individuals, who received intra-articular injections during the past 4 weeks were not enrolled in the study. Moreover, individuals with a body mass index (BMI) above 30 kg/m², basal hypercholesterolemia (above 5.2 mmol/l), fasting glycemia >5.5 mmol/l, uncontrolled arterial hypertension, with signs of cardiovascular pathology and/or other comorbid conditions, tobacco smokers were not allowed in the study.

All patients as a disease-modifying therapy received methotrexate (MTX) orally in a dose ≤15 mg/week, folic acid 5 mg/week, NSAIDs and corticosteroids (CS) ≤10 mg/day by prednisone. Doses of MTX, NSAIDs and CS were stable 4 weeks prior to the enrolment and during the whole period of study. The efficacy end points included DAS28, RAID and American College of Rheumatology response criteria (ACR20/50/70). Patients were considered as ACR 20/50/70 responders if number of swollen and tender joints (NSJ and NTJ) was reduced by at least 20, 50, or 70% after 12 weeks of the treatment, and if at least 3 markers has been improved including ESR, CRP, the patient's and physician's global assessment on a visual analog scale (VAS), HAQ. The impact of the disease on the patient's condition was assessed by RAID questionnaire (Rheumatoid

Table 1. Characteristic of RA patients according to ACR 20 response

Characteristic		RA patients		
		General group, n=97	Responders ACR 20, n=51	Nonresponders, n=46
Age, years	M±σ	46.3±8.89	45.4±8.56	47.2±9.23
RA duration, years	M±σ	8.44±6.52	7.28±5.15	9.73±7.61
RF positive	n (%)	76 (78.4 %)	37 (72.5 %)	39 (84.8 %)
ACCP positive	n (%)	79 (81.4 %)	39 (76.5 %)	40 (87.0 %)
ACCP negative	n (%)	18 (18.6 %)	12 (23.5 %)	6 (13.0 %)
X-ray stage I	n (%)	13 (13.4 %)	7 (13.7 %)	6 (13.0 %)
X-ray stage II	n (%)	44 (45.4 %)	25 (49.0 %)	19 (41.3 %)
X-ray stage III	n (%)	40 (41.2 %)	19 (37.3 %)	21 (45.7 %)
FC II	n (%)	57 (58.8 %)	33 (64.7 %)	24 (52.2 %)
FC III	n (%)	40 (41.2 %)	18 (35.3 %)	22 (47.8 %)
Systemic manifestations	n (%)	23 (23.7 %)	10 (19.6 %)	13 (28.3 %)
Arterial hypertension	n (%)	39 (40.2 %)	18 (35.3 %)	21 (45.7 %)
BMI, kg/m ²	M±σ	26.5±4.59	26.6±4.14	25.9±3.89
CS, mg/day	M±σ	7.35±4.57	6.89±4.06	7.85±5.07
MTX, mg/week	M±σ	11.4±2.17	11.5±2.35	11.2±1.95

note: differences between responders and non-responders were non-significant (p>0.05)

Arthritis Impact of Disease) [11], and its Ukrainian version [2].

Blood samples were collected twice a day (at 08:00 and 20:00) for two consecutive days Vacuette vacuum systems (Greiner Bio-One, Austria). Serum was obtained by centrifugation of whole blood at 1500 g for 20 min at 18-22°C. Serum samples were stored at -20°C before testing. NOS3 and sTLR2 concentration was measured using the “Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial (NOS3)” (Cloud-Clone Corp., USA, SEA868Hu, L170922832) and the “Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Toll Like Receptors 2 (TLR2)” (Cloud-Clone Corp., USA, SEA-663Hu, L170922830) in accordance with the manufacturer’s instructions. The control group matched by age (mean age 42.4±10.5), blood pressure, and other criteria (BMI, laboratory indexes - glucose, cholesterol, creatinine) and were examined to establish reference values for circadian production of angiogenesis mediators.

For molecular genetic studies, blood was sampled using Vacuette systems with K₂ EDTA. The genomic DNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells using the “Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit” (Thermo Scientific, USA). Polymorphism *T786C(rs2070744)* in the 5’ flanking (promoter) region of *NOS3* gene was determined by an allele-specific real-time PCR on iCycler IQ5 BioRad Amplifier (USA) using the “SNP-EXPRESS-RV” standard kit (NPF “Litekh”, Russia).

The obtained results were statistically processed by IBM Statistics SPSS 22. The arithmetic mean and standard deviation were calculated. The accuracy of differences for paired and independent samples was evaluated using the Student’s t-test (normal distribution) and Mann-Whitney U-test (non-normal distribution). The normality of distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test. Fisher exact test, 2-tailed, and χ^2 were used to compare the frequency of changes. Odds ratio (OR) and the correspondent 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Multiple linear regression analysis with estimation of the standardized coefficient β was used to identify the predictors. ROC analysis was used to establish the diagnostic value of the indices or models. When testing statistical hypotheses, a two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results an discussion. After 12 weeks of the controlled treatment among RA patients were 51 (52.6%), 16 (16.5%), and (5.2%) ACR 20, 50 and 70 responders respectively, and non-responders made up 46 (47.4%) subjects. The ACR 20 responder and non-responder groups were age –matched and insignificantly different in the disease duration. Characteristic of RA patients by ACCP- or RF-seropositivity, X-ray stage, functional class (FC), systemic manifestations and comorbid arterial hypertension is presented in (Table 1).

RA patients and healthy subjects demonstrated daily variations of serum NOS3 and sTLR2 levels (Table 2). In the control group, level of NOS3 in the morning was significantly lower - by 27.4% ($p < 0.001$) - than in the evening, on the contrary, level of sTLR2 was higher - by 67.3% ($p < 0.001$) - in the morning than in the evening, and NOS3/sTLR2 ratio at 20:00 was 2 times higher than at 08:00. In RA patients, level of NOS3 at 08:00, 20:00 and day average level was significantly lower (by 16.4; 16.1 and 18.5%, respectively) and level of sTLR2 at 08:00, 20:00 and day average level was significantly higher (by 90.7; 160.1 and 106.5%, respectively) compare to the control. In RA patients NOS3/sTLR2 ratio in the morning and in the evening was significantly lower in 2.42 and 2.87 times, respectively, than in healthy subjects.

The significant differences depending on clinical response to the treatment based on the analysis of indices of daily variability of the level of angiogenic mediators were found. Thus, the NOS3 level in non-responders at 08:00 was significantly lower (by 12.4%) than the level in responders, though no significant differences were observed in the evening NOS3 level (at 20:00). Instead, level of sTLR2 in non-responders at 08:00, 20:00 and

Table 2. Characteristic of circadian variability of NOS3 and sTLR2 serum levels in RA patients according to ACR 20 response ($M \pm \sigma$)

Characteristic	Control, n=34	RA patients		
		General group, n=97	Responders ACR 20, n=51	Non-responders, n=46
Indices of circadian variability of NOS3 serum level, ng/l ($M \pm \sigma$)				
NOS3 (08 ⁰⁰)	512.9±92.8	428.4±84.6 [#]	457.0±91.2	400.4±71.2*
NOS3 (20 ⁰⁰)	706.5±103.2	592.9±121.6 [#]	608.3±116.1	575.8±126.4
day average	627.1±92.6	510.6±93.6 [#]	528.2±96.2	491.1±87.5
Indices of circadian variability of sTLR2 serum level, ng/l ($M \pm \sigma$)				
sTLR2 (08 ⁰⁰)	181.9±67.1	346.9±98.1 [#]	307.9±12.3	391.4±86.7**
sTLR2 (20 ⁰⁰)	108.7±48.5	283.3±106.7 [#]	247.6±91.3	324.5±108.1**
Day average	152.6±57.4	315.1±100.6 [#]	277.7±12.4	357.9±96.6**
Ratio NOS3/sTLR2				
NOS3/ sTLR2 (08 ⁰⁰)	3.34±1.74	1.38±0.62 [#]	1.62±0.70	1.10±0.36***
NOS3/ sTLR2 (20 ⁰⁰)	6.92±2.71	2.41±1.17 [#]	2.77±1.32	2.03±0.85**

notes: [#] - statistically significant difference between control group and general group of RA patients ([#] - $p < 0.001$);

* - statistically significant difference between responders and non-responders (* - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$)

day average level were significantly higher - by 27.1; 31.1 and 28.9%, respectively - than in ACR 20 responders ($p < 0.01$). However, NOS3/sTLR2 ratio in non-responders in the morning (08:00) and in the evening (20:00) was significantly lower (in 1.47 and 1.36 times, respectively) than in ACR20 responders. Therefore, in RA patients an increase of imbalance in angiogenic mediator expression was associated with a decrease in the treatment efficacy.

Among RA patients were 15 (15.4%) CC genotype carriers, 41 (42.3%) TC genotype carriers, and 41 (42.3%) TT genotype carriers. Genotype distribution in the group of RA patient was in line with Hardy-Weinberg equilibrium ($\chi^2=0.77$, $p=0.38$). Analysis of genetic models revealed the association of NOS3 T786C genotypes with the clinical response to DMARDs (Table 3): according to the recessive model, CC genotype was associated significantly with the non-responders compared to TT + TC genotype (OR=3.69; $p=0.03$).

It was found that in the general group of RA patients, in CC genotype carriers morning and evening NOS3/sTLR2 ratio was lower, than in TT + TC genotype carriers (in 1.39 and 1.50 times), TT (in 1.56 and 1, 74 times) and TC (in 1.21 and 1.27

times), respectively (Table 4). Responders and non-responders appeared to have similar changes in NOS3/sTLR2 ratio depending on a genotype of the NOS3 T786C gene: the lowest indices were in CC carriers. In responders with TT, TC, CC or TT + TC genotypes NOS3/sTLR2 ratio at 08:00 was significantly higher (1.67, 1.28, 1.37 and 1.46 times) than in non-responders with similar genotypes. The differences in NOS3/sTLR2 ratio at 20:00 between responders and non-responders with similar T786C NOS3 genotypes were less significant.

The results of ROC-analysis of the NOS3/sTLR2 ratio established (Fig. 1) that RA patients with morning index ≤ 1.20 (cutoff point) had much higher chances of non- response to treatment (OR=3.68; 95% CI=1.60-8.46). The sensitivity and specificity of the predictive model of NOS3/sTLR2 ≤ 1.20 corresponds to 86.3% and 80.0%, respectively, the area under ROC was 0.881 (95% CI-0.877; 0.974, $p<0.0001$). Evening NOS3/sTLR2 ratio (20:00) showed less predictive value: the area under ROC was 0.686 (95% CI-0.580; 0.792, $p=0.002$). The proportion of responders in RA patients with morning NOS3/sTLR2 > 1.20 and with NOS3/sTLR2 ≤ 1.20 was 68.8% and only 36.7%, respectively (Fig. 2).

Table 3. Distribution of NOS3 T786C gene alleles and genotypes in RA patients – ACR 20 responders and non-responders to DMARDs

Allele, genotype	Non-responders (n=46)	Responders (n=51)	χ^2	p	OR [95% CI]
Multiplicative model; frequency (n)					
T-allele	0.587 (54)	0.676 (69)	1.67 (df=1)	0.2 1.47 [0.82-2.65]	0.68 [0.38-1.22]
C-allele	0.413 (34)	0.324 (33)			
General model; frequency (n)					
TT	0.413 (19)	0.431 (22)	5.22 (df=2)	0.07	0.93 [0.41-2.08]
TC	0.348 (16)	0.490 (25)			0.55 [0.24-1.26]
CC	0.239 (11)	0.078 (4)			3.69 [1.08-12.57]
Dominant model; frequency (n)					
TT	0.413 (19)	0.431 (22)	0.03 (df=1)	0.86	0.93 [0.41-2.08]
TC + CC	0.587 (27)	0.569 (29)			1.08 [0.48-2.42]
Recessive model; frequency (n)					
TT + TC	0.761 (35)	0.922 (47)	4.78 (df=1)	0.03	0.27 [0.08-0.92]
CC	0.239 (11)	0.078 (4)			3.69 [1.08-12.57]

Table 4. NOS3/sTLR2 ratio in RA patients – ACR 20 responders and non-responders depending on polymorphism of gene NOS3 T786C ($M \pm \sigma$)

Genotype of gene NOS3 T786C	RA patients, n=97		Responders, n=51		Non-responders, n=46	
	NOS3/ sTLR2 (08:00)	NOS3/ sTLR2 (20:00)	NOS3/ sTLR2 (08:00)	NOS3/ sTLR2 (20:00)	NOS3/ sTLR2 (08:00)	NOS3/ sTLR2 (20:00)
TT	1.63±0.75	3.05±1.61	2.04±0.76	3.89±1.68	1.22±0.42**	2.17±0.94**
TC	1.26±0.46	2.22±1.01	1.34±0.51	2.27±1.11	1.05±0.33*	2.13±0.82
TT+TC	1.45±0.65	2.64±1.40	1.66±0.72	2.99±1.60	1.14±0.38**	2.15±0.88**
CC	1.04±0.26	1.75±0.61	1.23±0.29	2.06±0.42	0.90±0.18*	1.64±0.64
$P_{TT/TC}$	< 0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.01	>0.05	>0.05
$P_{TT/CC}$	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.05	>0.05
$P_{TC/CC}$	< 0.05	< 0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
$P_{TT+TC/CC}$	< 0.01	< 0.01	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

note: * - statistically significant difference between groups of responders and non-responders (* - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$)

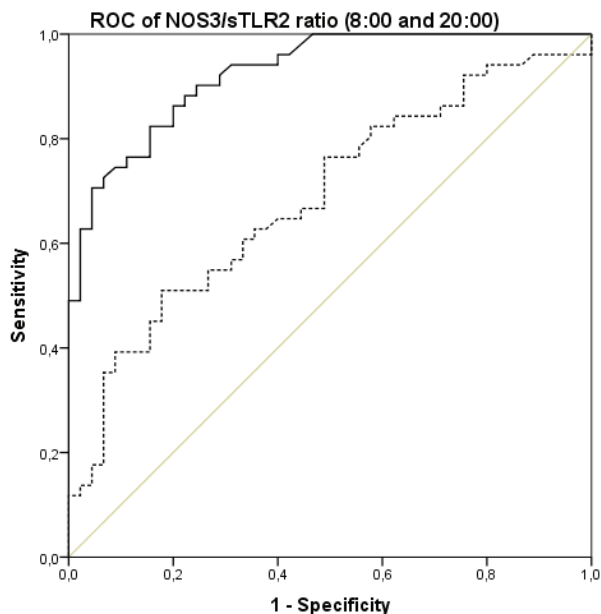


Fig. 1. ROC of NOS3/sTLR2 ratio (solid line – 8:00; dotted line – 20:00)

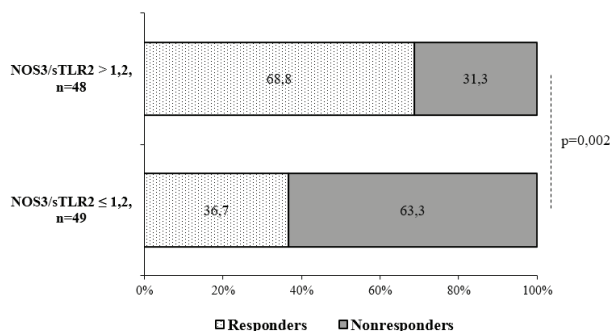


Fig. 2. Clinical response to treatment in RA patients depending on NOS3/sTLR2 ratio (08:00) (Fisher exact test, 2-tailed)

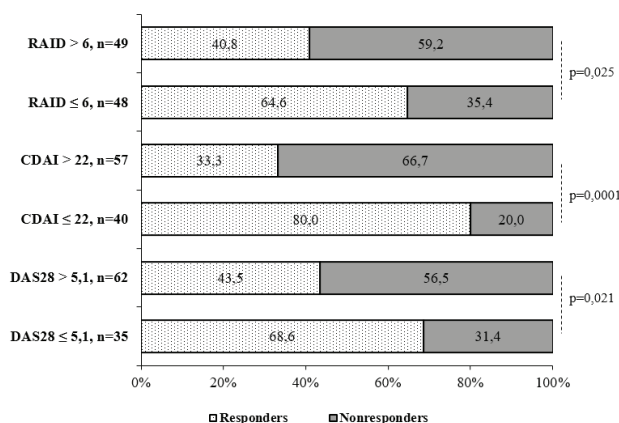


Fig. 3. Clinical response to treatment in RA patients by DAS28-ESR, CDAI and RAID disease activity (Fisher exact test, 2-tailed)

As predictors of inadequate response to treatment were found to be markers of high disease activity and disability of patients [16]. Indeed, the percentage of non-responders in our RA pa-

tients with high DAS28-ESR disease activity (> 5.1), CDAI (> 22) and RAID (> 6) was significantly higher (1.79; 3.33 and 67 times) than in patients with moderate disease activity (Fig. 3).

Multiple regression analyzes was conducted to clarify the predictive significance of circadian production of NOS3 and sTLR2. As potential predictors were chosen patient-related variables, such as age and comorbid arterial hypertension; RA-related variables, such as disease duration, radiographic stage, NSJ, NTJ, HAQ; circadian variables, such as morning and evening level of NOS3 and sTLR2, morning and evening NOS3/sTLR2B ratio. The morning NOS3/sTLR2 ratio ($\beta=0.366$, $p=0.000$) and CC genotype ($\beta=-0.177$, $p=0.016$) were found to be as an independent predictors in addition to traditional clinical predictors of treatment resistance, such as NSJ ($\beta=-0.423$, $p=0.000$), NTJ ($\beta=-0.207$, $p=0.000$), and disease duration ($\beta=-0.183$, $p=0.016$).

Thus, our findings regarding the clinical efficacy of RA treatment are consistent with other studies that have shown that 44.3/19.5/4.1% of RA patients manage to achieve adequate response to MTX monotherapy by ACR 20/50/70 criteria [4]. As for decrease of NOS3 activity that we revealed, this partly could be explained by the ability of MTX to cause a deficiency of tetrahydrobiopterin, an essential NOS3 cofactor [6,22]. It was found that an excessive decrease of NOS3 activity induces hyperproduction of other angiogenic mediators and stimulates pathological angiogenesis [19]. This mechanism could accelerate rheumatoid pannus formation and joint destruction in RA. On the other hand, MTX can increase NOS3 synthesis in the vascular endothelium through adenosine-dependent signaling mechanism [17] and provide endothelial protection in RA patients [8].

The negative effect of sTLR2 hyperproduction on the efficacy of treatment in RA patients may be realized through various mechanisms. In particular, has been shown that TLR2 is able to modify the toxicity of MTX or other chemotherapeutic drugs due to activation of multifunctional xenobiotic transporter P-glycoprotein ABCB1/MDR1 in the enterocytes [10]. TLR2 are involved in the regulation of pain and the development of neuropathic pain syndrome [13]. In RA high monocytes expression of TLR2 is associated with the increase of proinflammatory cytokines production [15].

In addition, the efficacy of RA therapy can be increased due to the synchronization of MTX administration with circadian rhythms of proinflammatory mediators secretion [23-25].

Therefore, we consider the introduction of chronotherapeutic approaches to the treatment of RA patients taking in consideration the specificity of production of angiogenic mediators (NOS3 and sTLR2) sounds promising and needs further research.

Conclusions. In RA patients the disturbances of circadian rhythms of endothelial nitric oxide synthase or toll-like receptors 2 expression are associated with an increase of resistance to disease-modifying therapy with methotrexate. Low ratio of morning NOS3/sTLR2 serum levels is associated with the CC genotype of the NOS3 T786C gene and can be considered as an independent predictor of resistance to the therapy in RA patients.

Author Contributions Statement

All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work, and took full responsibility for the integrity of the study.

KZ wrote the initial version of the manuscript, collected and interpreted the data, edited the manuscript. MS and NZ supervised the research, took part in interpretation of the data and manuscript writing. VK took part in manuscript writing, collecting and interpreting the data, editing the manuscript.

REFERENCES

1. Букач О.П. Динаміка гострофазових показників у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом типу 2 та артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму гена T-786C eNOS під впливом лікування. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018; 14 (1):20-25.
2. Станіславчук М., Заїчко К. Крос-культуральна адаптація та валідація україномовної версії RAID у хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал 2019; 3(77): 51-55.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1580–1588.
4. Buckley F., Finckh A., Huizinga T., Dejonckheere F., Jansen J. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *Journal Of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2015; 21(5): 409-423. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.5.409
5. Cho K., Demissie S., Dupuis J., Cupples L., Kathiresan S., Beck T., Karasik D., Kiel D. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene and bone density/ultrasound and geometry in humans. *Bone* 2008; 42(1): 53-60. doi: 10.1016/j.bone.2007.09.051
6. Crabtree M., Hale A., Channon K. Dihydrofolate reductase protects endothelial nitric oxide synthase from uncoupling in tetrahydrobiopterin deficiency. *Free Radical Biology And Medicine* 2011; 50(11): 1639-1646. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.010
7. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2016; 2(1): p.e000203.
8. Deyab G., Hokstad I., Whist J., Smastuen M., Agewall S., Lyberg T., Ronda N., Mikkelsen K., Hjeltnes G., Hollan I. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2017; 19(1): doi: 10.1186/s13075-017-1439-1
9. Felson D. A proposed revision to the ACR20: The hybrid measure of American College of Rheumatology response. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57(2): 193-202. doi: 10.1002/art.22552
10. Frank M., Hennenberg E., Eyking A., Rünzi M., Gerken G., Scott P., Parkhil J., Walker A., Cario E. TLR Signaling Modulates Side Effects of Anticancer Therapy in the Small Intestine. *The Journal of Immunology* 2015; 194(4): 1983-1995. doi:10.4049/jimmunol.1402481
11. Gossec L., Paternotte S., Aanerud G., Balanescu A., Boumpas D., Carmona L. et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2011; 70(6): 935-942. doi: 10.1136/ard.2010.142901
12. Hernández-Cruz B., Márquez-Saavedra E., Caliz-Caliz R., Navarro-Sarabia F. Comparative effectiveness of treatment with the first TNF antagonist in monotherapy, the first TNF antagonist plus one conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug, and the first TNF antagonist plus two or more conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2016; 18(1): doi: 10.1186/s13075-016-1137-4
13. Jurga A., Rojewska E., Piotrowska A., Makuch W., Pilat D., Przewlocka B., Mika J. Blockade of Toll-Like Receptors (TLR2, TLR4) Attenuates Pain and Potentiates Buprenorphine Analgesia in a Rat Neuropathic Pain Model. *Neural Plasticity* 2016; 1-12.
14. Kouri V., Olkkonen J., Kaivosoja E., Ainola M., Juhila J., Hovatta I., Kontinen Y., Mandelin J. Circadian Timekeeping Is Disturbed in Rheumatoid Arthritis at Molecular Level. *PLoS ONE* 2013; 8(1): .e54049.
15. Lacerte P., Brunet A., Egarnes B., Duchêne B., Brown J., Gosselin J. Overexpression of TLR2 and TLR9 on monocyte subsets of active rheumatoid arthritis patients contributes to enhance responsiveness to TLR agonists. *Arthritis Research & Therapy* 2016; 18(1): doi: 10.1186/s13075-015-0901-1
16. Lima A., Monteiro J., Bernardes M., Sousa H., Azevedo R., Seabra V., Medeiros R. Prediction of Methotrexate Clinical Response in Portuguese Rheumatoid Arthritis Patients: Implication of MTHFRs1801133 and ATICrs4673993 Polymorphisms. *BioMed Research International*. 2014; 1-11.
17. Mangoni A., Tommasi S., Zinellu A., Sotgia S., Carru C., Piga M., Erre G. Repurposing existing drugs for cardiovascular risk management: a focus on methotrexate. *Drugs In Context* 2018; 7: 1-12. doi: 10.7573/dic.212557
18. Miyamoto Y. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T>C mutation associated with coronary spastic angina. *Human Molecular Genetics*. 2000; 9(18): 2629-2637. doi: 10.1093/hmg/9.18.2629
19. Nakagawa T., Sato W., Kosugi T., Johnson R. Uncoupling of VEGF with Endothelial NO as a Potential Mechanism for Abnormal Angiogenesis in the Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research* 2013; 1-7. doi: 10.1155/2013/184539
20. Roodenrijs N., de Hair M., van der Goes M., Jacobs J., Welsing P., van der Heijde D., Aletaha D., Dougados M., Hyrich K., McInnes I., van Laar J., Nagy G. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018; 77(12): 1705-1709.
21. Saber T., Veale D., Balogh E., McCormick J., NicAnUltaigh S., Connolly M., Fearon U. Toll-Like Receptor 2 Induced Angiogenesis and Invasion Is Mediated through the Tie2 Signalling Pathway in Rheumatoid Arthritis. *Plos ONE* 2011; 6(8) e23540. doi: 10.1371/journal.pone.0023540
22. Spurlock C., Aune Z., Tossberg J., Collins P., Aune J., Huston J., Croke P., Olsen N., Aune T. Increased sensitivity to apoptosis induced by methotrexate is mediated by JNK. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63(9): 2606-2616.
23. To H. Chronotherapy for rheumatoid arthritis: current perspectives. *Chronophysiology And Therapy* 2016; 6: 47-53. doi: 10.2147/cpt.s87421
24. To H., Irie S., Tomonari M., Watanabe Y., Kitahara T., Sasaki H. Therapeutic index of methotrexate depends on circadian cycling of tumour necrosis factor- α in collagen-induced arthritic rats and mice. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology* 2009; 61(10): 1333-1338. doi: 10.1211/jpp.61.10.0009
25. To H., Yoshimatsu H., Tomonari M., Ida H., Tsurumoto T., Tsuji Y. et al. Methotrexate Chronotherapy is Effective Against Rheumatoid Arthritis. *Chronobiology International*. 2011; 28(3): 267-274. doi: 10.3109/07420528.2011.553017
26. Wang L., Wu W., Chen J., Li Y., Xu M., Cai Y. MicroRNA Microarray-Based Identification of Involvement of miR-155 and miR-19a in Development of Oral Lichen Planus (OLP) by Modulating Th1/Th2 Balance via Targeting eNOS and Toll-Like Receptor 2 (TLR2). *Medical Science Monitor* 2018; 24: 3591-3603. doi: 10.12659/msm.907497

27. Qiu Z, Miyamoto Y, Hongo H, Tomoka H. Role of Toll-like receptor 2 in osteoclastogenesis in chronic bone diseases. *Hokkaido J. Dent. Sci.* 2018; 39: 22-24.

SUMMARY

ASSOCIATIONS BETWEEN EFFICACY OF THE THERAPY AND CIRCADIAN FLUCTUATIONS OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE WITH TOLL-LIKE RECEPTORS 2 EXPRESSION, AND NOS3 POLYMORPHISM IN FEMALES WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Zaichko K., Stanislavchuk M., Zaichko N., Khomenko V.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Despite significant progress in treatment of rheumatoid arthritis (RA), a considerable part of patients remains resistant to the current therapy, apparently for the reasons of undefined mechanisms of its pathogenesis. Recently, the disturbances of circadian regulation of inflammatory processes in RA have been highlighted as important ones. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) and soluble toll-like receptors 2 (sTLR2) take part in the regulation of angiogenesis, osteoclastogenesis, immune responses but their circadian rhythms and predictive significance in RA patients are still unknown.

Aim - to estimate the associations between efficacy of treatment and the circadian rhythms of NOS3 and sTLR2, and NOS3 polymorphism in females with rheumatoid arthritis, Ukraine.

97 RA patients (100% female) aged 46.3±8.89 years with disease duration 8.44±6.52 years were examined. All patients as a disease-modifying therapy received methotrexate (MTX) orally in a dose ≤15 mg/week, folic acid 5 mg/week, NSAIDs and corticosteroids (CS) ≤10 mg/day by prednisone. Doses of MTX, NSAIDs and CS were stable 4 weeks prior to the enrolment and during the whole period of study. The efficacy end points included DAS28, RAID and American College of Rheumatology response criteria (ACR20/50/70). Serum levels of NOS3 and sTLR2 were determined at 08:00 and 20:00 using Cloud-Clone Corp kits (USA). NOS3 T-786C polymorphism was determined by Real-Time PCR. The SPSS22 software package was used for statistical processing of the results. The study was performed in accordance to the bioethical standards.

After 12-week treatment among RA patients were revealed 52.6% ACR 20 responders and 47.4% non-responders. Opposite diurnal variation of NOS3 and sTLR2 serum levels were found in RA patients. There were significant differences in NOS3/sTLR2 ratio at 08:00 accordingly to NOS3 T786C genotype. The disturbances in daily variability of NOS3 or sTLR2 serum levels were more significant in non-responders compare to responders. Decrease of NOS3/sTLR2 ratio was a predictor of non-response to treatment in RA patients ($\beta=0.366$, $p=0.000$).

In RA patients the disturbances of circadian rhythms of endothelial nitric oxide synthase or toll-like receptors 2 expression are associated with an increase of resistance to disease-modifying therapy with methotrexate.

Keywords: rheumatoid arthritis, endothelial nitric oxide synthase, toll-like receptors 2, circadian rhythms, treatment, methotrexate.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ И ЦИРКАДНЫМИ РИТМАМИ ЭКСПРЕССИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА И TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 2, ПОЛИМОРФИЗМОМ NOS3 У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Заичко Е.А., Станиславчук Н.А., Заичко Н.В., Хоменко В.Н.

Национальный медицинский университет им. Пирогова, Винница, Украина

Несмотря на значительный прогресс в лечении ревматоидного артрита (РА), значительная часть пациентов остается резистентной к текущей терапии. В последнее время нарушения циркадной регуляции воспалительных процессов при РА рассматривается, как потенциально перспективное. Эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3) и растворимые toll-подобные рецепторы 2 типа (sTLR2) принимают участие в регуляции ангиогенеза, остеокластогенеза, иммунных реакций, но их циркадные ритмы и прогностическая значимость у пациентов с РА по сей день малоизучены.

Цель исследования - оценить связь между эффективностью лечения и циркадными ритмами NOS3 и sTLR2 и полиморфизмом NOS3 у женщин с ревматоидным артритом, Украина.

Обследовано 97 пациентов с РА (100% женщин) в возрасте 46,3±8,89 лет с длительностью заболевания 8,44±6,52 года. Все пациенты в качестве болезни модифицирующей терапии получали метотрексат (MTX) перорально в дозе ≤15 мг/нед., фолиевую кислоту 5 мг/нед., НПВП и кортикостероиды (КС) ≤10 мг/день по преднизону. Дозы MTX, НПВП и КС оставались стабильными на протяжении 4 недель до момента включения в исследование и в течение всего периода. Конечные точки эффективности включали DAS28, RAID и критерии ответа Американской коллегии ревматологов (ACR 20/50/70). Уровни NOS3 и sTLR2 в сыворотке крови определяли в 08:00 и 20:00 с использованием наборов Cloud-Clone Corp (США). Полиморфизм NOS3 T-786C определяли методом ПЦР в реальном времени. Программный пакет SPSS v22 использовался для статистической обработки результатов. Исследование проводилось в соответствии с биоэтическими стандартами.

После 12-недельного лечения среди пациентов с РА выявлено 52,6% и 47,4% респондеров ACR20 и нереспондеров, соответственно. Противоположные суточные изменения уровней NOS3 и sTLR2 в сыворотке обнаружены у пациентов с РА. Выявлены значительные различия в соотношении NOS3/sTLR2 в 08:00 в соответствии с генотипом NOS3 T786C. Нарушения в суточной вариабельности уровней NOS3 или sTLR2 в сыворотке были более значительными у нереспондеров в сравнении с респондерами. Снижение отношения NOS3/sTLR2 явилось предиктором отсутствия ответа на лечение у пациентов с РА ($\beta=0,366$, $p=0,000$).

У пациентов с РА нарушения циркадных ритмов экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и toll-like рецепторов 2 связаны с повышением резистентности к болезни модифицирующей терапии метотрексатом.

რეზიუმე

კავშირი თერაპიის ეფექტურობას, ენდოთელური აზოტის ოქსიდის და TOLL-მსგავსი 2-რეცეპტორების ექსპრესიის ცირკადულ რიტმებს და NOS3-ის პოლიმორფიზმს შორის ქალებში რეგმატიდული ართრიტით

კ. ზაიჩკო, ნ. სტანისლავჩუკი, ნ. ზაიჩკო, ვ. ხომენკო

ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ვინიცა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დამოკიდებულების შეფასება მკურნალობის ეფექტურობას, NOS3-ის და sTLR2-ის ცირკადულ რიტმებს და NOS3-ის პოლიმორფიზმს შორის ქალებში რეგმატიდული ართრიტით უკრაინაში.

გამოკვლეულია 46,3±8,89 წლის ასაკის 97 პაციენტი-ქალი რეგმატიდული ართრიტით, დაავადების ხანგრძლივობით 8,44±6,52 წელი. ყველა პაციენტი მამოდიფიცირებელი თერაპიის სახით იღებდა მეტოტრეკსატს პერორალურად, დოზით ≤15 მგ/კვირაში, ფოლიუმის მჟავას - 5 მგ/კვირაში, არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებს (აასპ) და კორტიკოსტეროიდებს - ≤10 მგ/დღეში (პრედნიზონი). მეტოტრეკსატის, აასპ-ის და კორტიკოსტეროიდების დოზა სტაბილური იყო 4 კვირის განმავლობაში კვლევის დაწყებამდე და კვლევის მთელი პერიოდის განმავლობაში. ეფექტურობის საბოლოო წერტილები

მოიცავდა DAS2-ს, RAID-ს და ამერიკის რეგმატიდოლოგების კოლეგიის (ACR 20/50/70) პასუხის კრიტერიუმებს. NOS3-ის და sTLR2-ის დონე სისხლის შრატში განისაზღვრება 8⁰⁰-ზე და 20⁰⁰-ზე Cloud-CloneCorp (აშშ) ნაკრების გამოყენებით. NOS3 T-786C პოლიმორფიზმი განისაზღვრება პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით რეალურ დროში. შედეგების დამუშავებისათვის გამოიყენებული იყო პროგრამული პაკეტი SPSS v22. კვლევა ჩატარდა ბიოეთიკური სტანდარტების დაცვით.

12-კვირიანი მკურნალობის შემდეგ რეგმატიდული ართრიტის მქონე პაციენტებს შორის გამოვლინდა ACR20-ის რესპონდერები და არარესპონდერები, შესაბამისად, 52,6% და 47,4%. პაციენტებს რეგმატიდული ართრიტით სისხლის შრატში აღენიშნა NOS3-ის და sTLR2-ის საწინააღმდეგო დელტამური ცვლილებები. დადგენილია 8⁰⁰-ზე NOS3/sTLR2 თანაფარდობის მნიშვნელოვანი განსხვავება NOS3 T786C გენოტიპის, შესაბამისად. NOS3-ის და sTLR2-ის დელტამური ვარიანტობა უფრო მნიშვნელოვანი იყო არარესპონდერებში, რესპონდერებთან შედარებით. NOS3/sTLR2 თანაფარდობის შემცირება წარმოადგენდა მკურნალობაზე პასუხის არარსებობის პრედიქტორს პაციენტებში რეგმატიდული ართრიტით ($\beta=0,366$, $p=0,000$).

პაციენტებში რეგმატიდული ართრიტით აზოტის ოქსიდის ენდოთელური სინთაზას და toll-like 2-რეცეპტორების ექსპრესიის ცირკადული რიტმის დარღვევა დაკავშირებულია რეზისტენტობის მომატებასთან დაავადებამამოდიფიცირებელი მკურნალობის მიმართ მეტოტრეკსატით.

ANALYSIS OF THE INDEXES OF CALCIUM AND PHOSPHORUS EXCHANGE, THE MARKERS OF THEIR REGULATION AND INDEX OF THE ACTIVITY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Tsyhanyk L., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Romaniuk O., Guta S.

Lviv Danylo Halytskyi National Medical University, Ukraine

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic inflammatory illness caused by genetic, hormonal, and immunological factors that leads to the disability despite the considerable achievements in its treatment, as a result of bone fragility and the risk of low-energy fractures [6,9,12]. This is a well-known fact that the firmness of the bone depends on mineral substances which are mostly represented by microcrystals of calcium phosphate (Ca). The main regulators of Calcium Phosphate Exchange (CPE) is parathyroid hormone (PTH) and the vitamin D which ensure a stable concentration of Ca and phosphorus (P) in the blood together with calcitonin – which are indispensable participants of many vital processes of the body: Ca assists in blood clotting, muscle relaxing and contraction, hormone secretion, nerve stimulation. P is among ferments and acids, which participate in lipid exchange, glycogen metabolism, energy pro-

cesses and acid – alkalis balance in the body. PTH stimulates the shift of Ca and P from bone depot into the blood, raises the reabsorption of Ca in kidney arteries, lessens the reabsorption of PTH; helps to transform the vitamin D in kidneys into its active form – calcitriol. The vitamin D in its turn enlarges the absorption of Ca in the gut, intensifies the reabsorption of Ca in kidneys, and enriches the bone with the minerals. The effect of Vitamin D through the regulation of CPE on bone metabolism is studied to a large extent, however the recent publications attach great importance to the so called «non classical» effect, including an immune system. A smaller content of the vitamin D in the blood may be associated with a higher risk of autoimmune illnesses and a worse prognosis for the patients with SLE [1,4]. The spread of vitamin D deficiency for the patients with SLE is from 38,0 to 98,0 %, when for mostly 30,0 % of patients the

content of the vitamin D in the blood serum is too low and does not exceed 20,0 ng/ml, which is caused by both the peculiarities of the very illness and its treatment: the evidence of antibodies to the vitamin D, renal dysfunction, insolation avoidance, systemic influence of glucocorticosteroids (GC) [3]. The interest of the scientists in the researching of the connections between SLE and vitamin D activity have been represented in numerous researches with different designs and rather controversial results [6-9], while the interrelation between the CPE indexes and SLE activity is not researched enough in scientific studies.

So, the aim of our research is to analyze the interrelations of the indexes of calcium and phosphor exchange, the markers of the irregularity and the indexes of Systemic Lupus Erythematosus activity.

Material and methods. The research has been conducted on the base of Rheumatology Department of KNP LOR «Lviv Regional Clinical Hospital». Having obtained written consents to participate in comprehensive research study in accordance with principles of Helsinki Human Rights Declaration, Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the relevant laws of Ukraine, after preliminary stratification by female gender and premenopausal status, we have randomly chosen 123 patients who were diagnosed with SLE according to the criteria of American College of Rheumatology (1997). We have

conducted comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all their organs and systems.

The examinations have been conducted in accordance with the order by the Ministry for Health of Ukraine № 676 of October 12, 2006 - «On the Approval of Protocols regarding the Provision of Care under the «Rheumatology» Specialty», recommendations of the European League (2010) and American College of Rheumatologists (ACR 2010, 2012).

123 patients with SLE according to the criteria of American Collegium of Rheumatology (1997). The age of the patients of a Research Group (RG) from 21 to 51 years old (the average age at the moment of examination – 41,13±12,04); average duration of illness 10,08±0,72 years; 100,0% of patients took methyl prednisolone at the dose (converted into prednisolone) from 5,0 to 30,0 mg/daily (average dose 8,99±0,65 mg/daily, average course dose 224,69±97,6 r) and the medicines of Ca (daily dose 1000,0 mg) in combination with the vitamin D (a daily dose 400,0 MO); an average duration of the treatment of GK was relative to an average illness duration.

A Controlled Group (CG) included 25 almost healthy women at premenopausal status of appropriate age.

To research a mineral exchange, we have identified the indexes of Ca, ionized Ca²⁺, P in blood and Ca, P in daily urine content. To study the features of CPE regulation we have iden-

Table 1. The Index of Systemic Lupus Erythematosus Activity according to C. Bombardier et al. (1992)

SLE Manifestation	Points
Central Nerve System Affection	8x7=56 (max)
Epileptic attack	8
Psychosis	8
Organic Brain Syndrome	8
Vision Impaired	8
Skull Nerves Illnesses	8
Brain Blood Circulation Violation	8
Headache	8
Vacuities	8
Arthritis	4
Myositis	4
Kidney Violation	4x4=16
Cylinders (grainy and erythrocyte cylinders)	4
Hematuria	4
Proteinuria (>0,5 gr/24hrs)	4
Piuria	4
Derma Syndrome	2
Alopecia	2
Ulcer Violation of Mucous Membranes	2
Plevritis	2
Pericarditis	2
Complement Content Reduction	2
The Rise of DNA titers	2
Fever	1
Thrombocytopenia	1
Leukopenia	1
Total	105

tified the content of PTH and vitamin D in blood serum. The research has been conducted with the help of biochemical analyzer «COBASINTEGRA400 plus» by «Roche» (Switzerland) by standard methodology.

The norms were based on the referential values provided by the producing company of test-systems in the instruction: Ca of the serum (2,10-2,60 mmol/l), Ca²⁺ (1,15-2,27 mmol/l), P of the serum (0,87-1,45 mmol/l), Ca of urine (2,50-6,20 mmol/24 hrs), P of urine (12,90-42,00 mmol/24 hrs), PTH (15,00–65,00 ng/ml), vitamin D (30,00–150,00 ng/ml).

To achieve the aim set we have fulfilled two steps. The first step was dedicated to the study of CFE markers and their regulation according to the evaluation of Ca, Ca²⁺, P, vitamin D, PTH content in blood and Ca, P content in urine in RG and CG in comparison. The second step was dedicated to the study of the relationship between CPE markers and the illness activity according to SLEDAI.

The actual data has been processed by us on the software EView along with the use of descriptive statistic data, disperse analysis of ANOVA, percentile analysis and the method of linear regression, p<0,05 was considered statistically authentic.

Results and discussion. The results of the first step provided us with the content of general Ca, Ca²⁺, P, vitamin D, PTH in blood and Ca, P in urine for the patients with SLE and healthy women, are presented in the Table 2.

According to average values the CPE indexes in RG and CG did not differ authentically, apart from Ca of urine, which was

higher for the patients with SLE (3,55±3,11) in comparison to healthy 2,54±1,58, p<0,05.

Concerning the markers of bone tissue mineral exchange, unlike PTH, average values of which did not differ between RG and CG, the content of vitamin D was authentically lower for the patients with SLE– 15,83±8,07, in comparison to the healthy ones – 19,62±11,41 (p<0,05).

With the aim of the identification of the range and the variability of distribution of Ca in RG and CG a percentile analysis has been conducted (Table 3).

With the help of percentile analysis, we have found out that the patients of RG had the content of Ca serum in the range from 2,12 to 2,86 mmol/l, mediana – 2,32 mmol/l, when healthy women had – 2,11 to 2,74 mmol/l, mediana – 2,42 mmol/l.

The women out of RG the content of Ca²⁺ was 1,07–1,99 mmol/l, mediana – 1,24 mmol/l, when healthy women had – from 1,15 to 2,27 mmol/l, mediana – 1,70 mmol/l.

The patients with SLE had the content of P serum in the range from 0,55 to 1,53 mmol/l, mediana – 1,01 mmol/l, when healthy women had – 0,85 to 1,67 mmol/l, mediana – 1,16 mmol/l.

The women out of RG the content of Ca of urine was in the range from 0,65 to 11,50 mmol/24 hrs, mediana – 4,60 mmol/24 hrs, when healthy women had – 2,16 to 5,58 mmol/24 hrs, mediana – 3,62 mmol/24 hrs (Table 4).

Table 2. Average values of the indexes of calcium and phosphor exchange and the markers of their regulation in a research and a controlled group

Indexes	RG	CG
Total Ca (serum)	2,33±0,34	2,43±0,20
Ca ²⁺ (serum)	1,27±0,22	1,22±0,30
P (serum)	1,14±0,96	1,22±0,4
Ca (urine)	5,48±3,60**	3,65±1,09
P (urine)	12,49±6,87	11,38±4,33
PTH (serum)	47,12±33,59	46,89±22,51
25-(OH)D	15,53±8,13*	21,22±10,29

notes: * – p<0,01, ** – p<0,05 according to t-criterion of Student in comparison with the indexes in practically healthy people of relative sex and age

Table 3. The indexes total calcium, ionized calcium, phosphor in blood of the patients with Systemic Lupus Erythematosus and Healthy people of relative age and sex according to the percentile analysis

Indexes	Ca total		Ca ²⁺		P	
	RG	CG	RG	CG	RG	CG
Mediana	2,32	2,42	1,24	1,15	1,01	1,16
P ₅	2,12	2,11	1,07	1,15	0,55	0,85
P ₁₀	2,14	2,19	1,16	1,20	0,67	0,92
P ₂₅	2,23	2,3	1,21	1,23	0,84	0,93
P ₇₅	2,44	2,56	1,27	1,25	1,19	1,36
P ₉₀	2,63	2,70	1,34	1,26	1,40	1,67
P ₉₅	2,86	2,74	1,99	1,22	1,53	1,67

Table 4. The indexes of calcium and phosphor in patients' urine with systemic lupus erythematosus and healthy people of relative age and sex according to the results of percentile analysis

Indexes	Ca in urine		P in urine	
	RG	CG	RG	CG
Mediana	4,60	3,62	11,43	11,33
P ₅	0,65	2,16	1,96	6,85
P ₁₀	1,31	2,60	6,11	6,96
P ₂₅	2,40	2,76	8,2	8,33
P ₇₅	8,33	4,35	16,9	14,62
P ₉₀	10,15	5,18	21,5	15,65
P ₉₅	11,50	5,58	24,90	17,79

Table 5. The markers of calcium and phosphor exchange regulation in the blood of the patients with Systemic Lupus Erythematosus and healthy people of relative age and sex according to the results of percentile analysis

Indexes	PTH		Vitamin D	
	RG	CG	RG	CG
Mediana	38,39	41,40	13,56	18,88
P ₅	17,55	22,19	5,66	6,88
P ₁₀	22,37	22,6	6,78	8,75
P ₂₅	27,48	34,13	10,29	16,76
P ₇₅	54,22	55,12	19,22	25,04
P ₉₀	77,90	69,87	27,68	31,40
P ₉₅	99,50	93,89	30,57	43,31

Table 6. Calcium of urine and vitamin D in the groups divided by the activity of Systemic Lupus Erythematosus by SLEDAI

SLEDAI-2K	0	I	II	III	IV
n, the sick	4	21	39	46	13
Ca of urine, mmol/24 hrs	4,31	3,23	5,21	6,03	8,25
Total vitamin D, ng/ml	30,53	22,93	14,98	11,94	14,74

The content of P for the patients out of RG was 1,96–24,90 mmol/24 hrs, mediana – 11,43 mmol/24 hrs, when healthy women had from 6,85 to 17,79 mmol/24 hrs, mediana – 11,33 mmol/24 hrs (Table 4).

With the aim of the identification of the range of variability of PTH values and vitamin D for RG and CG we have conducted a percentile analysis (Table 5).

We have found out that the patients out of RG had their PTH in the range from 17,55 to 99,50 ng/ml, mediana – 38,39 ng/ml, when healthy women had 22,19 to 93,89 ng/ml, mediana – 41,40 ng/ml.

With the help of percentile analysis, we have discovered that the patients out of RG had their content of the vitamin D in the range from 5,66 to 30,57 ng/ml, mediana – 13,56 ng/ml, when healthy women had from 6,88 to 43,31 ng/ml, mediana – 18,88 ng/ml.

In order to fulfill the second step of the task we have conducted the comparison of the values of CPE indexes, the markers of its regulation in all the groups divided by SLEDAI (Table 6).

By the method of disperse analysis we have defined a statistic difference by the content of Ca in urine for all the groups of patients with SLE ($p=0,00$) and according to the results of linear correlation we have found out an authentic connection between SLEDAI and Ca in urine to SLEDAI and Ca in urine ($r=0,48$, $p<0,001$), namely the rise of activity of SLEDAI up to 1 point leads to the decrease of Ca content of urine in the blood serum up to 0,2 ng/ml, which points to the fact that in case of disease activity rise the excretion of Ca in kidneys will increase.

We have also discovered a statistically authentic difference by the content of vitamin D in research groups ($p=0,00$) and

authentic indirect connection between the activity of illness and pointed marker of CPE regulation.

Concerning the study of the interrelation of CPH markers regulation and the total activity index by SLEDAI we have discovered a conversed correlation of the latter with the content in blood serum of vitamin D ($r=(-0,31)$, $p<0,001$), when the increase of activity index by SLEDAI has a negative impact on the index of bone tissue regulation index, namely on the rise of activity by SLEDAI up to 1 point will lead to the decrease of the content in blood serum of vitamin D up to 0,42 ng/ml.

In the study by A. Watad et al. [12] there has been discovered a higher risk of hypocalcaemia in comparison to a general population. According to the results of our research, the average indexes of total CA in blood serum of the patients with SLE were lower than those of the healthy ones, however the content of Ca^{2+} was, though insignificantly, but higher for the representatives of RG, which provides the reasons for considering that in order to keep a serum content of Ca within referential values is a priority task for the body under such circumstances. Namely «bone» Ca is primarily used here. In the study by Q. Guo et al. [7] there has been found out a direct correlation between the content of vitamin D and the state of bone in loin section of the spine and on proximal area of the thy bone. According to the results of our research in RG and CG there has been noticed the deficiency of the vitamin D in blood serum with authentically low indexes for the patients with SLE. In the study conducted by V. A. Souza-etal. [5], where they compared the content of the vitamin D in RG and CG, the lack of the vitamin D was found in 55,0 % of patients with SLE and 8,0 % for the healthy ones.

Recent studies testified that the lack of vitamin D promotes the production of antinuclear antibodies and anti-inflammation cytokines, thereby provoking SLE aggravation [11]. The deficiency of vitamin D in wintertime may also provoke the activity of SLE [2]. Y. Schoindre et al. [10] found out, that the patients with high activity of the illness according to SLEDAI scale ≥ 6 points, would have a more distinctive deficiency of vitamin D, however there was no correlation between aggravation and the vitamin D which may be probably reasoned by their short duration.

Conclusions. According to the average values, the indexes of total calcium, ionized calcium, phosphor in the blood, phosphor in the daily urine, parathormone for the patients with Systemic Lupus Erythematosus and healthy people did not differ. The content of calcium in the urine was authentically higher, while the content of vitamin D for the patients with Systemic Lupus Erythematosus was lower in comparison to the healthy ones. There is a direct authentic connection between the content of calcium in urine and the activity index by SLEDAI that is why it is possible to claim that in case of the decrease of the illness activity the excretion of calcium in kidneys increases. A total index of activity by SLEDAI intercorrelates with the content of vitamin D in blood serum, namely the rise of activity by SLEDAI leads to the decrease of the vitamin D content in the blood serum.

REFERENCES

1. Bae SC, Lee YH. Vitamin D receptor FokI, TaqI, and ApaI polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(6):1529-1537.
2. Dall'Ara F, Andreoli L, Piva N, Piantoni S, Franceschini F, Tincani A. Winter lupus flares are associated with low vitamin D levels in a retrospective longitudinal study of Italian adult

patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):153-158.

3. Dall'Ara F, Cutolo M, Andreoli L, Tincani A, Paolino S. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):153-162.
4. de Souza VA, Bastos MG, Fernandes NM, Mansur HN, Raposo NR, de Souza DM et al. Association of hypovitaminosis D with Systemic Lupus Erythematosus and inflammation. *J Bras Nefrol.* 2014;36(4):430-436.
5. Gu C, Zhao R, Zhang X, Gu Z, Wang Y et al. A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Arch Osteoporos.* 2019;15(1):1.
6. Guo Q, Fan P, Luo J, Wu S, Sun H, He L et al. Assessment of bone mineral density and bone metabolism in young male adults recently diagnosed with systemic lupus erythematosus in China. *Lupus.* 2017;26(3):289-293.
7. Hassanlilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Auto Immun Highlights.* 2017;9(1):1.
8. Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, Jiménez-Herrera EA, León-Vázquez ML, Montiel-Jarquín Á et al. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2018;13(6): e0196113.
9. Schoindre Y, Jallouli M, Tanguy ML, Ghillani P, Galicier L, Aumaître O et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease are-up. *Lupus Sci Med.* 2014;1(1):000027.
10. Shahin D, El-Farahaty RM, Houssen ME, Machaly SA, Sallam M, ElSaid TO et al. Serum 25-OH vitamin D level in treatment-naïve systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity, IL-23 and IL-17. *Lupus.* 2017;26(9):917-926.
11. Watad A, Tiosano S, Azrielant S, Whitby A, Comaneshter D, Cohen AD et al. Low levels of calcium or vitamin D - which is more important in systemic lupus erythematosus patients? An extensive data analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):108-112.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE INDEXES OF CALCIUM AND PHOSPHORUS EXCHANGE, THE MARKERS OF THEIR REGULATION AND INDEX OF THE ACTIVITY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Tsyhanyk L., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Romaniuk O., Guta S.

Lviv Danylo Halyskiy National Medical University, Ukraine

In the article we have analyzed the interrelations of the indexes of calcium and phosphor exchange, the markers of their regulation and the indexes of Systemic Lupus Erythematosus activity. As a result of an examination of 123 *premenopausal* women with systemic lupus erythematosus and 25 mostly healthy women at premenopausal status of a relative age it was established that: according to the average values, the indexes of total calcium, ionized calcium, phosphor in the blood, phosphor in the daily urine, parathormone for the patients with Systemic Lupus Erythematosus and healthy people did not differ. The content of calcium in the urine was authentically higher, while the content of vitamin D for the patients with Systemic Lupus Erythematosus was lower in comparison to the healthy ones. There is a direct authentic connection between the content of calcium in

urine and the activity index by SLEDAI that is why it is possible to claim that in case of the decrease of the illness activity the excretion of calcium in kidneys increases. A total index of activity by SLEDAI intercorrelates with the content of vitamin D in blood serum, namely the rise of activity by SLEDAI leads to the decrease of the vitamin D content in the blood serum.

Keywords: calcium and phosphor exchange, Systemic Lupus Erythematosus.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЛЬЦИЕВО-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА, МАРКЕРОВ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ И ИНДЕКСА АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Цыганык Л.В., Абрагамович О.О., Абрагамович У.О., Романюк О.Т., Гута С.И.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

В статье представлен анализ взаимосвязи показателей кальциево-фосфорного обмена, маркеров его регуляции и индекса активности системной красной волчанки.

В результате обследования 123 женщин в пременопаузальном статусе с диагностированной системной красной волчанкой (опытная группа) и 25 практически здоровых женщин в пременопаузальном статусе соответствующего возраста (контрольная группа) установлено, что средние значения показателей общего и ионизованого кальция, фосфора в крови, фосфора в суточной моче, паратгормона в крови у больных системной красной волчанкой и здоровых лиц достоверно не отличались. Содержание кальция в моче достоверно больше, а витамина Д меньше у больных системной красной волчанкой в сравнении со здоровыми. Между содержанием кальция в моче и индексом активности по SLEDAI существует достоверная прямая связь, поэтому можно утверждать, что в случае увеличения активности болезни усиливается экскреция кальция в почках. Суммарный показатель активности по SLEDAI обратно коррелирует с содержанием витамина Д в сыворотке крови, в частности

увеличение активности по SLEDAI приводит к уменьшению содержания витамина Д в сыворотке крови.

რეზიუმე

ურთიერთკავშირის ანალიზი კალციუმ-ფოსფორის ცვლის მაჩვენებლებს, მისი რეგულაციის მარკერებსა და სისტემური წითელი მგლურას აქტივობის ინდექსს შორის

ლ.ციგანიკი, ო.აბრაგამოვიჩი, უ.აბრაგამოვიჩი, ო.რომანიუკი, ს.გუტა

ლვოვის დ. გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში მოცემულია კალციუმ-ფოსფორის ცვლის მაჩვენებლების, მისი რეგულაციის მარკერებისა და სისტემური წითელი მგლურას აქტივობის ინდექსის ურთიერთკავშირის ანალიზი. გამოკვლეულია სისტემური წითელი მგლურას მქონე 123 ქალი პრემენოპაუზის პერიოდში (საკვლევი ჯგუფი) და შესაბამისი ასაკის 25 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალი (საკონტროლო ჯგუფი). დადგენილია, რომ: საერთო კალციუმის, იონიზებული კალციუმის და ფოსფორის საშუალო მაჩვენებლები სისხლში, ფოსფორი დღეღამურ შარდში და პარათჰორმონი სისხლში პაციენტებში სისტემური წითელი მგლურით და პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში სარწმუნოდ არ განსხვავდება. კალციუმის შემცველობა კი შარდში სარწმუნოდ მეტია, D-ვიტამინის კი - ნაკლები პაციენტებში სისტემური წითელი მგლურით, ჯანმრთელებთან შედარებით. შარდში კალციუმის შემცველობასა და აქტივობის ინდექსს შორის SLEDAI-ის მიხედვით აღინიშნება სარწმუნო პირდაპირი კავშირი, რაც იძლევა საფუძველს მტკიცებისათვის, რომ დაავადების აქტივობის მომატების შემთხვევაში კალციუმის ექსკრეცია თირკმლებში მატულობს. აქტივობის ჯამური მაჩვენებელი SLEDAI-ის მიხედვით უკუპროპორციულად კორელირებს D-ვიტამინის შემცველობასთან სისხლის შრატში, სახელდობრ, აქტივობის მატება SLEDAI-ის მიხედვით იწვევს D-ვიტამინის შემცველობის შემცირებას სისხლის შრატში.

ELEVATED LEVELS OF NATURALLY OCCURRING AUTOANTIBODIES TO HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN B CORE FRAGMENT IN A FEMALE PATIENT WITH THYROID FOLLICULAR ADENOMA: CASE REPORT

¹Chikadze N., ²Tevezadze M., ¹Gachechiladze N., ¹Porakishvili N.

¹Javakishvili Tbilisi State University, Division of Immunology and Microbiology; ²Tbilisi Medical Academy, Georgia

In recent years, interest to naturally-occurring autoantibodies (NAABs) against various tumour associated antigens (TAAs) is rising with regards to their prognostic value as early biomarkers for cancer diagnosis. The advantages of using NAABs over other protein biomarkers currently used are that they are easily accessible in blood samples, have a long half-life and moreover, often relatively small quantity of antigen is sufficient to trigger an immune response reflected in relative antibody concentrations [1].

Many NAABs directed against different tumor associated antigens (TAAs) are the subject of intensive studies including auto-antibodies to p53, HER-2, MUC1, HSP 90, IGFBP-2, TOPO2 α [2,3] and we have been investigating the NAABs to human chorionic gonadotropin (hCG) and its subunits [4]. Recently, we demonstrated for the first time those patients with benign gynecological tumours: fibromyoma and ovarian cyst showed significant levels of serum anti-hCG and anti-hCG β naturally occurring antibodies of the IgG isotype, whilst patients with malignant tumors (ovarian cancer, ovarian adenocarcinoma, endometrial cancer, cervical cancer) expressed non-appreciable levels of these antibodies [4].

Secretion and surface expression of hCG/hCG β molecules have been reported in many neoplasms of both, trophoblastic and nontrophoblastic nature, but only a few studies have shown the role of these molecules in the pathogenesis of the thyroid gland tumours [5-7] and the presence of NAABs against hCG/hCG β in patients with thyroid tumours has never been reported.

The aim of this case study is to report increased levels of NAABs to human chorionic gonadotropin β core fragment (hCGcf) in a female blood one year prior to the detection of thyroid follicular adenoma.

Case report. A 31-year-old, clinically healthy Caucasian female was involved in a cohort study as a healthy volunteer. The aim of the study was to determine the levels of naturally occurring autoantibodies against hCG and its subunits. The woman has never been pregnant and had no history of autoimmune diseases. Unexpectedly, the titration of her serum using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), showed increased levels of NAABs of both, IgG and IgM classes, that bound to hCG β core fragment (Fig. 1), whilst anti-hCG, anti-hCG β , and anti-hCG α antibody titers were in the same range as for the other healthy volunteers (Figs 2 and 3). Moreover, concentrations of hCG whole hormone and hCG β subunit were within reference intervals (0.206 ng/ml and 0.007 ng/ml, respectively). She was informed about the results and underwent additional examinations under the observation of her Family Doctor, but no signs of any disease were detected. Only a year later, she noticed swelling on the neck and difficulty during deglutition. She was referred to N.Kipshidze Central University Clinic of Tbilisi State Medical University for the assessment of the thyroid gland. Ultrasonography revealed a hypoechoic solid nodule in the thyroid gland and fine needle aspiration cytology (FNAC) of the nodule showed follicular lesion. She subsequently underwent total thyroidectomy with a regional lymphadenectomy on the 30th March 2018. Histopathology of the resected nodule revealed a follicular adenoma. Three month later we checked the anti-hCG β core fragment antibody titer in her blood again and detected that, the levels of anti-hCG β cf IgG antibodies were reduced for up to 25.5%, but the titer and the concentration of IgM antibodies did not change (Fig. 4).

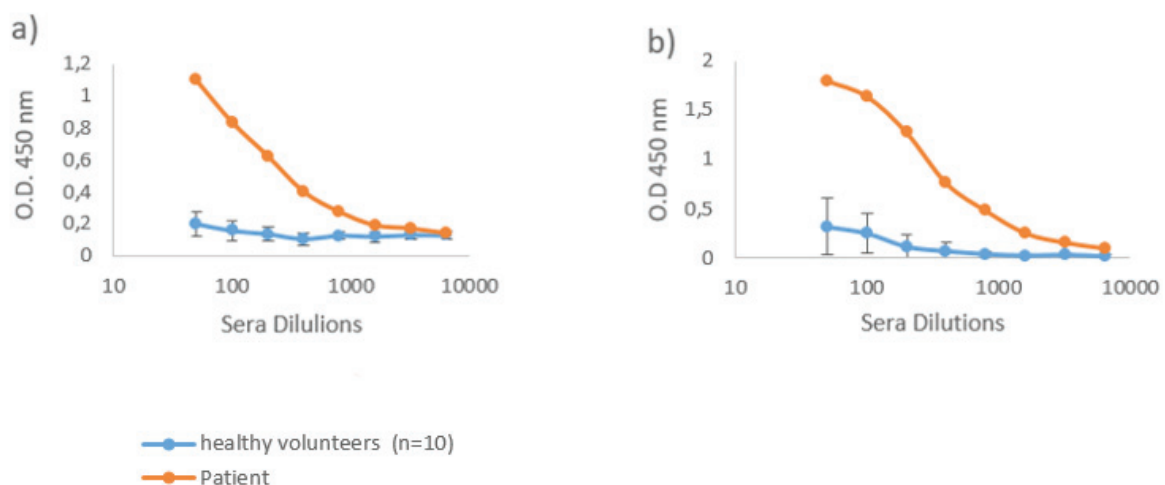


Fig. 1. Titration of the serum from the patient with thyroid follicular adenoma to hCG β cf one year prior to the disease diagnosis, compared to the sera of healthy volunteers.
a) IgG antibody titres; b) IgM antibody titres. O.D. – optical density

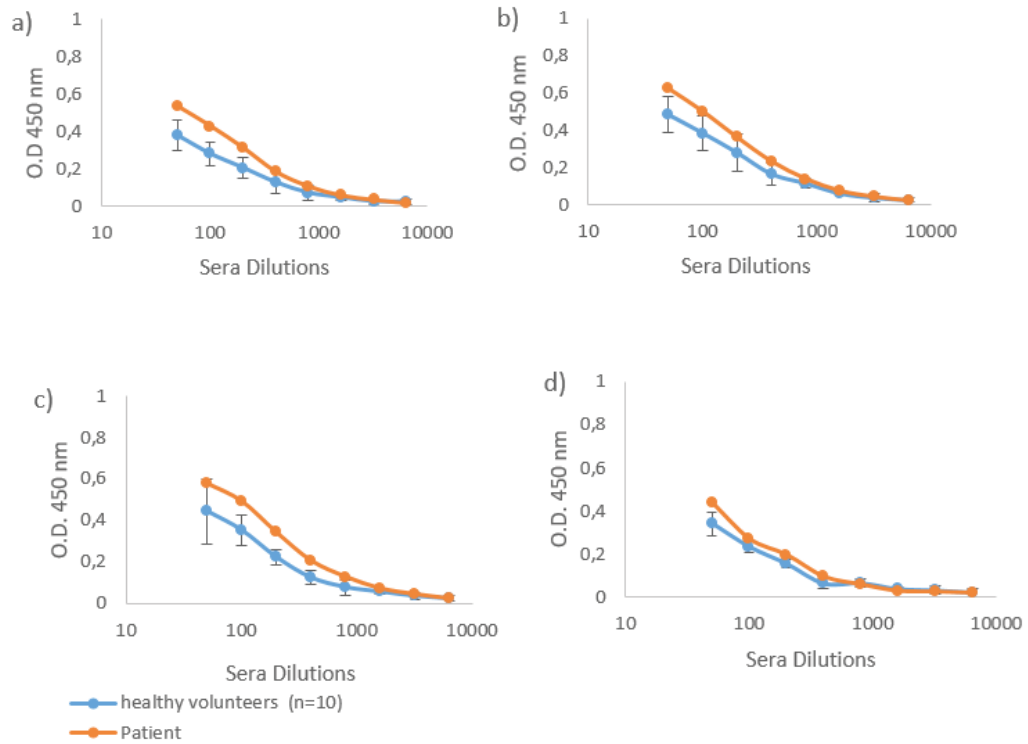


Fig. 2. IgG antibody titres in the serum of the patient with thyroid follicular adenoma one year prior to the disease diagnosis, compared to the sera of healthy volunteers. Sera binding to - a) hCG whole hormone (hCG $\alpha\beta$), b) hCG β subunit (hCG β) c) hCG α subunit (hCG α), d) hCG β C-terminal peptide (hCG β CTP). O.D. – optical density

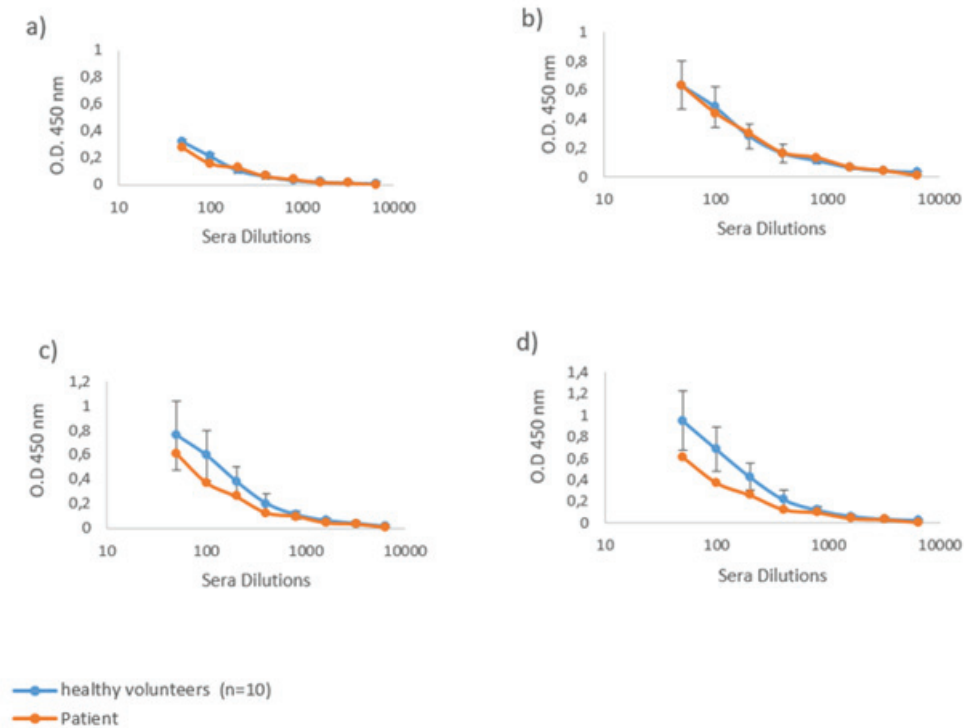


Fig. 3. IgM antibody titres in serum of the patient with thyroid follicular adenoma one year prior to the disease diagnosis, compared to the sera of healthy volunteers. Sera binding to - a) hCG $\alpha\beta$, b) hCG β c) hCG α , d) hCG β CTP. O.D. – optical density

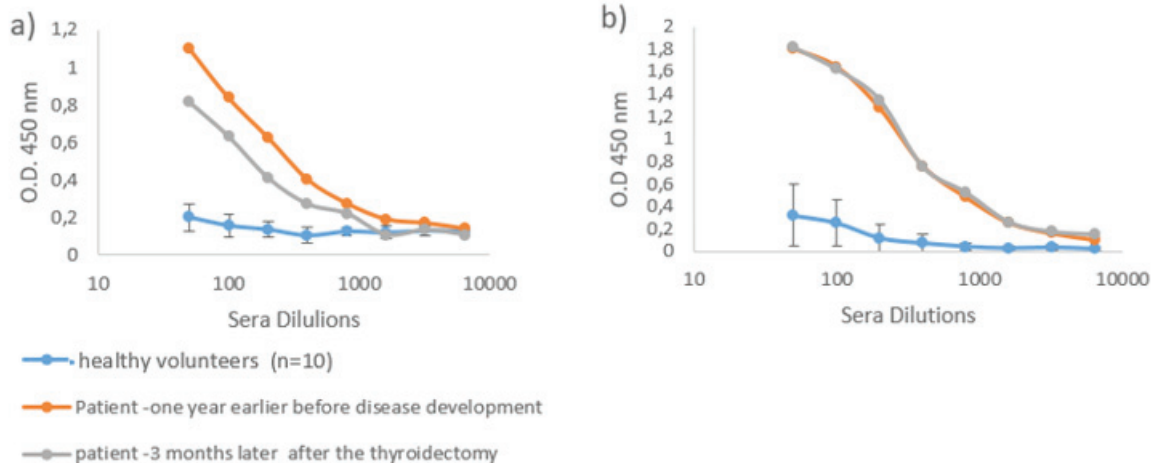


Fig. 4. Titration of the serum from the patient with thyroid follicular adenoma to hCGβcf three year later after the thyroidectomy, compared to the healthy volunteers. a) IgG antibody titres; b) IgM antibody titres. O.D. – optical density

Thyroid nodules are very common and can be caused by a variety of disorders. Differential diagnosis between benign or malignant nature of thyroid tumours represents a particular challenge with many cases designated as being indeterminate or suspicious [8]. The high prevalence and increasing diagnosis of incidental thyroid nodules renders it important to develop additional methods of diagnosis and risk stratification leading to the appropriate treatment [9].

The level of NAAs against various TAAs have been reported to be informative as prognostic biomarkers for cancer progression. Li et al. reported the diagnostic potential of a panel of 13 autoantibodies against TAAs for the detection of ovarian cancer [10]. This group found that the sensitivity and specificity of antibodies in the detection of ovarian cancer tends to be 62.5% and 85.4%, respectively [3]. Kim et al. evaluated the efficacy of anti-thyroglobulin autoantibody (TgAb) testing in predicting recurrence in differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients at 6–12 months after high dose ¹³¹I remnant ablation [11]. Yukiko Tabuchi et al. showed that naturally occurring HER2-Abs have protective effects on the development and metastasis of breast cancer in a clinical setting [12].

It is well known that hCG and especially hCGβ are produced by various non-trophoblastic tumours as autocrine growth factors [13,14], including cancers of the bladder, kidney, prostate, GI-tract, breast, and lung [15], but little is known about the role of hCG or its subunits in pathogenesis of thyroid gland tumours. Sakaguchi et al. demonstrated that hCG produced from a papillary thyroid cancer cell line (B-CPAP cells) possesses intrinsic thyroid-stimulating and growth-promoting activity on FRTL-5 rat thyroid cells [6] and Becker et al. showed that only a minority of anaplastic thyroid carcinoma (ATC) express hCGβ and it can be a unique subtype of ATC the level of the aggressiveness of which is unknown [7]. Generally, the problem with hCG as a tumour marker for non-trophoblastic cancer is that serum levels of hCG in those patients do not correlate with the stage of disease. Therefore, serial measurement of hCG has little prognostic value. We propose, that the measurement of NAAs to hCG/hCG subunits might have a better prognostic value, than the measurement of the hormone/hormone subunits.

The NAAs we have detected in thyroid tumour patient bind to the core fragment of hCGβ. This fragment is composed of residues 6-40 and 55-92 of hCG beta subunit bound by the disulfide bonds [17]. It can be found as a free subunit in the blood and

urine of pregnant women and some cancer patients [18]. hCGβcf has a shorter half-life as compared to hCG. Although the origin of the free hCGβcf is unknown, two different routes have been suggested: that the hCGβcf is secreted directly by tumour cells or that it is a peripheral degradative product [19,20].

What is the trigger of the elevation of NAAs to hCGβcf in this case is unknown and the fact of their presence raises many questions. We believe that future studies should establish: (a) whether the follicular adenoma cells produce hCGβcf; (b) if these NAAs are produced against thyroid stimulating hormone (TSH) or its core fragment and NAAs, we have detected, cross-bind to hCGβcf; (c) whether there are any structural changes (such as glycosylation) of TSH in follicular adenoma (d) the role of these antibodies in the pathogenesis of the disease (e) if they are able to protect from malignant transformation of adenoma; (f) whether there are differences in the levels of these NAAs between the patients with malignant and non-malignant tumours of thyroid gland; (g) if these antibodies can be used as diagnostic or prognostic indicators of the development of thyroid gland tumours.

In conclusion, this study presents an evidence that anti-hCGβcf naturally-occurring autoantibodies may appear in the serum of patients with thyroid follicular adenoma as early as one year prior to the development of clinical symptoms.

Consent of the patient. The patient has voluntarily signed an informed consent for the publication of personal medical information. The use of clinical specimens was reviewed and approved by the ethics committee of National Center for Disease Control and Public Health of Georgia.

Conflict of Interests: The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Acknowledgement. This study was supported by a research grant from Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia - Grant ID: 218024; Project Title: “Assessment of natural anti-hCG antibodies in patients with gynaecological tumours”.

REFERENCES

1. Chang-KyuHeo, Young YilBakh, Eun-Wie Cho, Tumor-associated autoantibodies as diagnostic and prognostic biomarkers, // BMB Rep. 2012 Dec; 45(12): 677–685.
2. Tan HT, Low J, Lim SG, Chung MC, Serum autoantibod-

ies as biomarkers for early cancer detection. // FEBS J. 2009 Dec;276(23):6880-904.

3. LiuxiaLI et.al. Detection of autoantibodies to multiple tumor-associated antigens in the immunodiagnosis of ovarian cancer, // Mol Med Report. 2008 Jul; 1(4): 589–594.

4. Chikadze N, Akhvlediani L, Gachechiladze N, Mitskevichi N, Delves PJ, Porakishvili N. Antibodies against hCG in patients with gynaecological tumors. // Proc. 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) held jointly with the German Society of Obstetrics & Gynecology. 2010;325-328;

5. Alikhan M, Koshy A, Hyjek E, Stenson K, Cohen RN, Yeo KT. Discrepant serum and urine β -hCG results due to production of β -hCG by a cribriform-morular variant of thyroid papillary carcinoma. // Clin Chim Acta. 2015 Jan 1;438:181-5.

6. Sakaguchi N. et. al. Paracrine effect of human chorionic gonadotropin ectopically produced from papillary thyroid cancer cells on growth and function of FRTL-5 rat thyroid cells. // Thyroid. 1997 Oct;7(5):779-82.

7. Becker N, Chernock RD, Nussenbaum B, Lewis JS Jr. Prognostic significance of β -human chorionic gonadotropin and PAX8 expression in anaplastic thyroid carcinoma. // Thyroid. 2014 Feb;24(2):319-26.

8. Wiltshire JJ et al. Systematic review of trends in the incidence rates of thyroid cancer. Thyroid 2016;26:1541-52.

9. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. // Clin Diabetes Endocrinol. 2016 Oct 3;2:17

10. Li L, Wang K, Dai L, Wang P, Peng XX, Zhang JY. Detection of autoantibodies to multiple tumor-associated antigens in the immunodiagnosis of ovarian cancer. // Mol Med Report. 2008;1:589–594

11. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. // J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:4683–4689.

12. Tabuchi, Y.; Shimoda, M.; Kagara, N.; Naoi, Y.; Tanei, T.; Shimomura, A.; Shimazu, K.; Kim, S.J.; Noguchi, S. Protective effect of naturally occurring anti-HER2 autoantibodies on breast cancer. // Breast Cancer Res. Treat. 2016, 157, 55–63.

13. Stenman U.-H., Alftan H., and Hotakainen K., “Human chorionic gonadotropin in cancer,” // Clinical Biochemistry, vol. 37, no. 7, pp. 549–561, 2004.

14. Cole LA. Human chorionic gonadotropin (hCG) and hyperglycosylated hCG, seven semi-independent critical molecules: A review. // J Mol Oncol Res. 2017;1(1):22-44.

15. Porakishvili N, Jackson AM, de Souza JB, Dalla Chiesa M, Roitt IM, Delves PJ, Lund T. Epitopes of human chorionic gonadotropin (hCG) and their relationship to immunogenicity and cross-reactivity of beta chain mutants. // Am. J. Repro. Immunol, 1998, 40: 210-214.

16. Kvirkvelia N, Chikadze N, Makinde J, McBride JD, Porakishvili N, Hills FA, et al. Investigation of factors influencing the immunogenicity of hCG as a potential cancer vaccine. // Clin Exp Immunol. (2018) 193:73–83. doi: 10.1111/cei.13131

17. Berger P, Laphorn AJ. Standardization of Epitopes for Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Immunoassays. Curr Med Chem. 2016;23(30):3481-3494.

18. Lustbader J. W. et al. (eds.), Glycoprotein Hormones © Springer-Verlag New York, Inc. 1994: 293-320

19. Okamoto T, Niu R, Matsuo K, Furuhashi M, Ohsawa M, Mizutani S, Suzuki H. Human chorionic gonadotropin b-core fragment is directly produced by cancer cells. // Life Sciences 2001; 68 861–872

20. Okamoto T, Matsuo K, Niu R, Osawa M and Suzuki H. Human chorionic gonadotropin (hCG)-core fragment is produced by degradation of hCG or free hCG β in gestational trophoblastic tumors: a possible marker for early detection of persistent postmolar gestational trophoblastic disease. // Journal of Endocrinology 2001; 171,435–443

SUMMARY

ELEVATED LEVELS OF NATURALLY OCCURRING AUTOANTIBODIES TO HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN B CORE FRAGMENT IN A FEMALE PATIENT WITH THYROID FOLLICULAR ADENOMA: CASE REPORT

¹Chikadze N., ²Tevzadze M., ¹Gachechiladze N., ¹Porakishvili N.

¹Javakishvili Tbilisi State University, Division of Immunology and Microbiology; ²Tbilisi Medical Academy, Georgia

We report a case of a woman, who had an elevated levels of naturally-occurring autoantibodies to human chorionic gonadotropin (hCG) β core fragment (hCG β cf) one year prior to the development of thyroid follicular lesion. The patient underwent surgery and the histology report demonstrated that the lesion was a follicular adenoma. Further investigations of the role of naturally-occurring autoantibodies (NAAbs) to anti-hCG β cf in the pathogenesis of various tumours of thyroid gland might be useful in the development of novel diagnostic methods, using anti-hCG β cf NAAbs as a marker for the detection of unsuspected thyroid tumour.

Keywords: thyroid follicular lesion, naturally-occurring autoantibodies, NAAbs, human chorionic gonadotropin β core fragment, hCG β cf, anti-hCG β cf, anti-hCG β cf NAAbs.

РЕЗЮМЕ

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЕСТЕСТВЕННЫХ АУТОАНТИТЕЛ К ЦЕНТРАЛЬНОМУ ФРАГМЕНТУ В-ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА У ПАЦИЕНТКИ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ АДЕНОМОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

¹Чикадзе Н.Р., ²Тевзадзе М.И., ¹Гачечиладзе Н.Г., ¹Поракишвили Н.З.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; ²Тбилисская медицинская академия, Грузия

В статье представлен случай повышенного уровня естественных аутоантител к центральному фрагменту хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) β (ХГЧ β ЦФ) за год до развития фолликулярного новообразования щитовидной железы. Пациентка перенесла операцию по удалению щитовидной железы. Гистологическое исследование показало, что новообразование было фолликулярной аденомой. Дальнейшие исследования роли природных аутоантител к анти-ХГЧ β ЦФ в патогенезе различных опухолей щитовидной железы могут быть полезны при разработке новых методов диагностики с использованием природных аутоантител, специфичных к ХГЧ β ЦФ в качестве маркера для раннего обнаружения опухолей щитовидной железы.

რეზიუმე

ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის β-ცენტრალური ფრაგმენტის საწინააღმდეგო ბუნებრივი აუტონტისხეულების მაღალი დონე ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური აღენომის მქონე პაციენტ ქალში: კლინიკური შემთხვევა

¹ნ.ჭიკაძე, ²მ.თევზაძე, ¹ნ.განჩილაძე, ¹ნ.ფორაქიშვილი

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;
²თბილისის სამედიცინო აკადემია, საქართველო

წარმოვიდგინეთ პაციენტი ქალის შემთხვევას, რომელსაც აღმოჩნდა ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის (აქგ) β ცენტრალური ფრაგმენტის (აქგβცფ) საწინააღმდეგო ბუნებრივი აუტონტისხეულების მაღალი დონე ფარისებრი ჯირკვლის ფოლიკულური სიმსივნის განვითარებამდე ერთი წლით ადრე. პაციენტს ჩაუტარდა ქირურგიული ოპერაცია. ჰისტოლოგიურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ აღმოჩენი-

ლი სიმსივნე იყო ფოლიკულური აღენომა. აქგβცფ-ის საწინააღმდეგო ბუნებრივი აუტონტისხეულების როლის შემდგომი შესწავლა ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეების პათოგენეზში შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ახალი დიაგნოსტიკური მეთოდის განვითარებისთვის, რომელიც დაფუძნებული იქნება ანტი-აქგβცფ ბუნებრივი ანტისხეულებზე, როგორც თირეოიდული სიმსივნის აღმომჩენ მარკერზე.

ОЦЕНКА ПОТЕРЬ ИЗ-ЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

¹Рынгач Н.А., ^{2,3}Курик Е.Г., ²Черний Т.В., ⁴Чуйко Н.Я., ²Ткаченко Р.П., ³Баздырев В.В.

¹Институт демографии и социальных исследований имени М.В. Птухи Национальной академии наук Украины, Киев;

²Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев;

³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев;

⁴Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – одна из основных причин смертности и инвалидности в мировом масштабе, при этом лечение и реабилитация (а также уход) после инсульта сопровождается значительными финансовыми, ресурсными, кадровыми затратами. Лечение и уход после несмертельного инсульта ложится тяжелым бременем на систему здравоохранения и семьи. Существенно снижается качество жизни – как пациентов, так и его окружения. Результаты Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study), представляющего систематическую количественную оценку потери здоровья, подтверждают весомость инсульта как социально значимой патологии. Так, в 2016 году 5,5 млн. лиц умерли от инсульта (95% UI от 5,3 до 5,7 млн). Соответственно, потери лет жизни из-за преждевременной смерти (YLL) и годы, прожитые в плохом состоянии здоровья (YLD), суммарно оценены в 116,4 млн. (от 111,4 до 121,4 DALY)¹.

За период 1990-2016 гг. стандартизированный по возрасту глобальный показатель смертности от инсульта снизился на 36,2% (с 39,3 до 33,6 на 100.000 нас.). При этом снижение наблюдалось во всех децилах стран, сгруппированных с учетом величины социально-демографического индекса (SDI) [5]. Показатели снижения заболеваемости в постсоветских странах весьма различны:

¹Disability adjusted life year - показатель, оценивающий суммарное бремя болезней

в Беларуси не такие высокие, как в Российской Федерации и Украине, хотя уровень смертности от инсульта выше, чем в соседних европейских странах (Польша, Литва) [7,9].

Смертность от ЦВЗ до достижения 65 лет уже с 70 годов прошлого столетия признана предотвратимой, т.е., которую можно предупредить полностью или частично при условии профилактики, своевременном обращении за медицинской пом

ощью и ее получении, на фоне соответствующей национальной политики охраны здоровья. Ее показатель используется как индикатор эффективности здравоохранения. Зарубежными исследователями в начале 2000 г. было предложено продлить интервал до 75 лет [8], в силу роста продолжительности жизни, современных достижений медицины и усовершенствования деятельности систем здравоохранения.

Индекс потерянных лет потенциальной жизни (на 100 тыс. соотв. нас.) также является показателем благосостояния населения, уменьшаясь в периоды экономического роста и процветания общества и увеличиваясь во время социальных трансформаций и конфликтов.

Среди задач по достижению Цели сформулировано задание по снижению преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний, индикаторами которого выступают коэффициенты смертности от цереброваскулярных заболеваний в возрасте 30-59 лет для мужчин и женщин [3].

Цель исследования – оценка потери лет потенциальной жизни вследствие преждевременной смертности от цереброваскулярных заболеваний, определить долю потерь от всех болезней системы кровообращения, сформулировать рекомендации по практическому применению методов оценки.

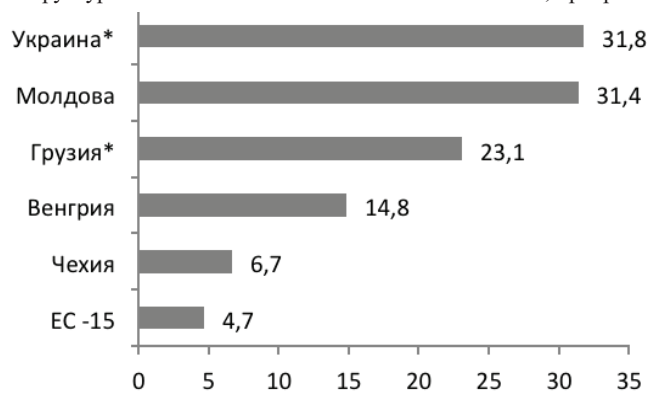
Материал и методы. Использован метод потенциальной демографии. Потерянные годы потенциальной жизни (ПЛПЖ) рассчитывались как сумма разностей (в годах) между пороговым значением возраста смерти и фактическим возрастом смерти всех умерших в течение года в возрастных интервалах младше порогового, т.е. до достижения возраста 65 лет [3].

Информационная база: данные Государственной службы статистики Украины относительно распределения умерших по полу, возрасту и причинам смерти и Европейской базы данных о смертности (MDB). Компаративный анализ показателей смертности от цереброваскулярных заболеваний в отдельных странах осуществлен с использованием Европейской базы MDB и базы данных Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска.

Ограничения: в результате отсутствия информации из аннексированной Автономной Республики Крым и неподконтрольных Украине территорий Донбасса, а также ввиду длительного времени, прошедшего с проведения последней Национальной переписи (2001) данные о реальной численности и половозрастном составе населения страны являются неточными, в силу чего сравнения динамики относительных показателей не совсем корректны, что ставит перед необходимостью ограничиться расчетами абсолютного числа потерянных лет потенциальной жизни и структурными показателями.

Результаты и их обсуждение. Высокий показатель преждевременной смертности, уровень которой превышает таковой в развитых странах более чем в два раза, по сей день остается для Украины актуальной проблемой. Почти каждый третий из умерших в 2018 г. - 173127 (29,5%) были в возрасте до 65 лет. Соответственно, в Украине наблюдается высокая вероятность ранней смерти от цереброваскулярной При сравнении стандартизованных по возрасту показателей смертности от ЦВЗ с аналогичными в отдельных странах Европейского региона ВОЗ демонстрирует почти семикратное (6,8 раза) превышение уровня смертности в Украине в сравнении со странами-членами Европейского Союза до 2004 года (ЕС-15). В соседней с Украиной Чехии наблюдаются показатели, близкие к минимальным, тогда как в Республике Молдове – показатели преждевременной смертности от ЦВЗ практически идентичны таковым в Украине (рис. 1).

Наибольшие различия наблюдаются среди лиц молодого возраста. В возрасте 45-59 лет показатели смертности от ЦВЗ в Украине почти в девять раз выше, чем в ЕС-15 (таблица 1). На подобную неестественно молодую смертность указывают и российские ученые, рассматривая это как один из факторов укорочения продолжительности жизни в России [1]. Для развитых стран цереброваскулярная патология как причина смерти становится значимой для возраста после шестидесяти. Это связано с более поздним массовым развитием сосудистой патологии мозга, как правило, связанной с атеросклеротическим поражением. В Украине же ранние смерти от ЦВЗ часто являются исходом и результатом нелеченной, либо неправильно леченной, артериальной гипертензии.



*Для Украины и Грузии данные за 2015 г.

Источник: https://dw.euro.who.int/api/v3/export?code=HFAMDB_138, доступ 18.06.2019

Рис. 1. Показатели смертности от ЦВЗ в отдельных странах Европейского региона ВОЗ, стандартизованные по возрасту, на 100 000 нас., 2016 г.

Таблица 1. Показатели смертности от ЦВЗ в отдельных странах Европейского региона ВОЗ, стандартизованные по возрасту, в отдельных возрастных группах, на 100 000 нас., 2016 г.

Страна	Возрастная группа, лет		
	30-44	45-59	60-74
ЕС -15	2,2	8,47	53,45
Чехия	2,03	6,0	95,28
Венгрия	4,81	35,79	151,34
Грузия*	9,93	51,86	281,91
Молдова	8,06	70,67	486,92
Украина*	12,98	73,71	365,69

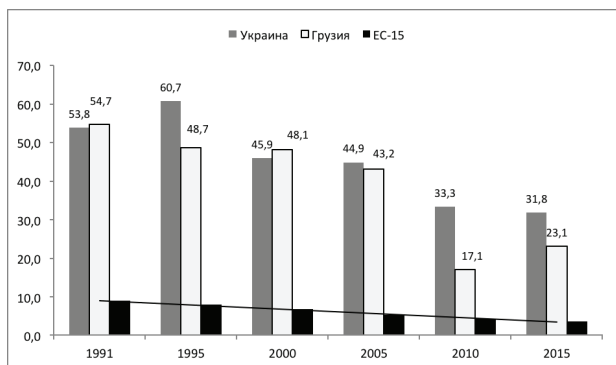
*Для Украины и Грузии данные за 2015 г.

Источник: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfamdb_142-sdr-45-59-cerebrovascular-diseases

Разница в уровнях смертности от ЦВЗ в интервале от 45 до 60 лет даже среди стран-членов ЕС разительна – так, соотношение SMR в этой группе между странами ЕС-15 (до 2004 года) и странами, вступившими в ЕС позднее, составляет почти три с половиной раза (3,4) (37,0 и 10,9 на 100 000 нас., соответственно).

Существенные различия выявлены не только в уровнях, но и в тенденциях их динамики. Пик преждевременной смертности от инсульта наблюдался в Украине в кризисном 1995 году (наряду с наивысшими в новейшей истории страны показателями общей смертности). Последующее снижение не позволило существенно приблизиться к непрерывно спадающей линии тренда показателей стран ЕС-15 (рис. 2). Имеются данные, что после проведения в 2020 году запланированной переписи населения и получения данных о реальной его численности, показатели смертности могут оказаться значительно выше.

Положительная динамика в развитых странах связана, прежде всего, с достижениями в сфере общественного здоровья (минимизация комплекса факторов риска возникновения и протекания основных неинфекционных заболеваний) и инновациями, влияющими на причины смерти (в случае ЦВЗ – это осуществление массового эффективного антигипертензивного лечения и интенсивная терапия инсультов) [10].



Источник: данные Европейской базы данных о смертности (MDB). <https://gateway.euro.who.int/ru/datasets/european-mortality-database/докумтн 18.06.2019>

Рис. 2. Показатели динамики преждевременной (0-64 года) смертности от цереброваскулярных заболеваний в Украине, Грузии и странах-членах Европейского Союза до 2004 года, стандартизованные по возрасту, на 100 000 нас., 1991-2015 гг.

Нами произведены расчеты абсолютного количества потерянных лет потенциальной жизни в связи с преждевременной смертностью от всех болезней класса IX. «Болезни системы кровообращения» и цереброваскулярные

заболевания, в частности в интервале 0-64 года с выделением периода трудоспособного возраста. Объем потерянных лет потенциальной жизни из-за преждевременной смерти от ЦВЗ в 2018 году достиг 116563 тыс. человеко-лет (в 2013 г. – 145785 тыс.). Это составило более 18% аналогичных потерь в результате смерти от всех болезней кровообращения (в 2013 г. – 20%). Как видно из таблицы 2, преобладающее большинство потерь сфокусировано в интервале трудоспособного возраста (16–59 лет). Несмотря на существенное уменьшение численности населения в сравнении с 2013 годом, общее количество потерянных лет потенциальной жизни из-за ранней смертности от ЦВЗ составило 3,2 млн., согласно приблизительной оценке Государственной службы статистики Украины.

Выявлена существенная диспропорция потерь в зависимости от пола – более двух третей (69,1%) абсолютного числа утерянных лет приходилось на мужчин.

Интересно проанализировать результаты оценки риска наступления инсульта на протяжении всей жизни у взрослых лиц 25 лет и старше. Основой для расчета в рамках исследования Глобального бремени болезней 2016 года стали оценки заболеваемости инсультом, а также конкурирующих рисков смерти от любой другой причины [6]. Ученые оценивали такой риск на региональном, страновом и глобальном уровнях, используя данные всестороннего изучения распространенности основных заболеваний. В результате расчетный глобальный риск инсульта в течение жизни (начиная с 25 лет и старше) составил 24,9% (практически каждый четвертый). Самые высокие предполагаемые риски инсульта в течение жизни оказались в Восточной Азии (38,8%), Центральной (31,7%) и Восточной Европе (31,6%). Для Украины величина риска оказалась выше для женщин – 33,1% против 25,3% у мужчин¹. Это можно объяснить более низкой продолжительностью жизни «сильного» пола и более высокой вероятностью их смерти от неперинатальных причин и инфекционных заболеваний в молодости до возможного развития инсульта. Для сравнения – в Швеции, где люди проживают на десятилетие более длинную, чем в Украине, жизнь, риск для мужчин и женщин одинаковый.

Вопреки сегодняшним данным об улучшении ситуации со смертностью от ЦВЗ в мире (напомним, стандартизованные по возрасту показатели смертности резко снизились с 1990 по 2016 год), снижение стандартизированной по возрасту заболеваемости было менее значительным, свидетельствуя о том, что бремя инсульта, вероятнее всего, останется высоким, тем более, что снижение заболеваемости наблюдалось во всем мире, за исключением стран средней группы SDI, к которым относится и Украина [5].

¹В Грузии – 31,9 и 27,7%, соответственно

Таблица 2. Оценка потерь вследствие преждевременной смертности от основных причин, болезней системы кровообращения и цереброваскулярных заболеваний, оба пола, 2013 и 2018 гг., человеко-годы

Причина смерти (классификация по МКБ-10)	Количество потерянных лет потенциальной жизни (YLL)			
	2013		2018	
	0–64 года	16–59 лет	0–64 года	16–59 лет
Все причины, в том числе:	3031195	2590652,5	2406802,5	2178067,5
IX. Болезни системы кровообращения (I00-I99):	725647,5	639292,5	646032,5	640947,5
цереброваскулярные заболевания (I60-I69)	145785	126290	116562,5	102452,5

Источник: авторские расчеты по данным Госстата Украины

Таким образом, Украина в ближайшем будущем станет перед проблемой необходимости реагирования на эпидемию ЦВЗ, чему способствуют такие факторы как прогрессирующее старение населения, нестабильность социально-экономической ситуации и существование значительной части населения в состоянии хронического стресса, значительная распространенность артериальной гипертензии и низкая приверженность людей здоровому образу жизни. Оценка реальных и потенциальных потерь из-за преждевременной смерти от цереброваскулярных заболеваний является полезным инструментом для обоснования принятия управленческих решений, аргументации разработки программ с целью снижения бремени ЦВЗ, и одновременно – может использоваться как индикатор эффективности их реализации. Параллельно с демографическими можно оценивать и экономические потенциальные потери вследствие преждевременной смертности от определенных причин [2].

Выводы. Вследствие высокой преждевременной смертности Украина теряет более значительные объемы потенциальных лет жизни, в том числе в результате преждевременной смертности от цереброваскулярных заболеваний в сравнении с развитыми странами мира.

По итогам 2018 года в результате смертности от цереброваскулярных заболеваний до достижения 65 лет в стране утрачено 116562,5 человеко-лет жизни, причем более двух третей (69,1%) абсолютного числа утерянных лет приходится на мужчин.

Оценка реальных и потенциальных потерь из-за преждевременной смерти от цереброваскулярных заболеваний необходима для принятия управленческих решений, обоснования выбора конкретных мер, определения тактики и направления развития страны.

Авторы статьи рекомендуют методику - инструмент принятия управленческих решений в сфере общественного здоровья, для аргументации разработки стратегий и программ, направленных на борьбу с цереброваскулярными заболеваниями, оценки динамики изменений в процессе их реализации, и, наконец, в качестве индикатора результативности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский А., Андреев Е., Тимони С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России (2016). <http://cyberleninka.ru/article/n/smertnost-ot-bolezney-sistemy-krovoobrascheniya-i-prodolzhitelnost-zhizni-v-rossii#ixzz4bnvJSDII>
2. Рынгач Н.А. Экономический эквивалент потерь вследствие преждевременной смертности в Украине. // Демографія та соціальна економіка. – 2016. – № 2 (27). – С. 39-49. doi: 10.15407/dse2016.02.03
- 3.Цілі Сталого Розвитку: Україна. Національна доповідь. М-во економічного розвитку і торгівлі України, ПРООН. – Київ: 2017; 176.
4. Dicker R., Coronado F., Koo D., Parrish R.G. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. 3rd edition; 2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Office of Workforce and Career Development. Atlanta, GA 30333; 512. <http://pubhealth.spb.ru/EpidD/>
5. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet Neurology. 11 March 2019. doi:10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
6. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. The New England Journal of Medicine. 19 Dec 2018. doi:10.1056/NEJMoa1804492.
7. Krzyżak M, Maślach D, Szpak A, Piotrowska K, Florczyk K, Skrodzka M, Owoc A, Bojar I. Trends of potential years of life lost due to main causes of deaths in urban and rural population in Poland, 2002-2011. Ann Agric // Environ Med.2015;22(3):564-71. doi: 10.5604/12321966.1168657.
8. Nolte E. Measuring the health of nations: analysis of mortality amenable to health care / Ellen Nolte, Martin McKee // BMJ 2003;327:1129. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7424.1129>
9. Skarphedinsdottir M., Mantingh F., Jurgutis A., Staer Johansen A., Elmanova T., Zaitsev E. Better non-communicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems. Belarus Country Assessment. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2015; 58.
10. Vergara-Duarte M, Borrell C, Pérez G, Martín-Sánchez JC, Cléries R, Buxó M, Martínez-Solanas È, Yasui Y, Muntaner C, Benach J. Sentinel Amenable Mortality: A New Way to Assess the Quality of Healthcare by Examining Causes of Premature Death for Which Highly Efficacious Medical Interventions Are Available / Biomed Res Int. 2018Sep 2;2018:5456074. doi: 10.1155/2018/5456074

SUMMARY

AN ASSESSMENT OF REAL AND POTENTIAL LOSSES DUE TO PREMATURE DEATH FROM CEREBROVASCULAR DISEASES AS A TOOL FOR MANAGEMENT DECISIONS

¹Rynhach N., ^{2,3}Kuryk O., ²Cherniy T., ⁴Chuyko N., ²Tkachenko R., ³Bazdyryev V.

¹Ptoukha Institute for Demography and Social Studies of the National Academy of Sciences of Ukraine; ²State Institution of Science "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department, Kyiv; ³Bogomolets National Medical University, Kyiv; ⁴Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Aim –to calculate and estimate the number of years of potential life lost (YPLL) due to premature mortality from cerebrovascular diseases in Ukraine, and its share in the array of losses from all diseases of the circulatory system.

The information base of the study was official data of the State Statistics Service of Ukraine on the distribution of the deceased by gender, age groups and causes of death in 2018. A comparative analysis of mortality from cerebrovascular diseases in selected countries was carried out using the European database of mortality (MDB) and the database of the Global Study of Disease Burden, Injuries and Risk Factors. The method of potential demography was used to estimate demographic losses due to premature mortality from cerebrovascular diseases.

The number of lost years of potential life due to premature mortality from cerebrovascular diseases in 2018 reached 116,563 thousand man-years (104,355 thousand in 2013), which accounted for more than 18% of similar losses as a result of death from all cardiovascular diseases in Ukraine. Revealed a significant disproportion of losses depending on gender - more than two thirds (69.1%) of the absolute number of lost years accounted for men.

Ukraine is losing more significant amounts of potential years of life due to high premature mortality from cerebrovascular diseases compared to the developed countries of the world. Assessing real and potential losses due to premature death from cerebrovascular disease is a useful tool to support management decision making. We can recommend a methodology for arguing the development of strategies and programs aimed at combating cerebrovascular diseases, assessing the dynamics of changes in the process of their implementation, and as an indicator of effectiveness.

Keywords: cerebrovascular diseases, premature mortality, years of potential life lost, amenable mortality.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ПОТЕРЬ ИЗ-ЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ОТ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

¹Рынгач Н.А., ^{2,3}Курик Е.Г., ²Черний Т.В., ⁴Чуйко Н.Я., ²Ткаченко Р.П., ³Баздырев В.В.

¹Институт демографии и социальных исследований имени М.В. Птухи Национальной академии наук Украины, Киев; ²Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев; ³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ⁴Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования – оценка потери лет потенциальной жизни вследствие преждевременной смертности от цереброваскулярных заболеваний, определить долю потерь от всех болезней системы кровообращения, сформулировать рекомендации по практическому применению методов оценки.

На основе данных Государственной службы статистики Украины относительно распределения умерших по полу, возрасту и причинам смерти с помощью метода потенциальной демографии рассчитано абсолютное количество потерянных лет потенциальной жизни, недожитых из-за наступления преждевременной (до достижения 65 лет) смерти. Компаративный анализ показателей смертности от цереброваскулярных заболеваний в отдельных странах осуществлен с использованием Европейской базы данных о смертности (MDB) и базы данных Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска.

Количество потерянных лет потенциальной жизни в связи с преждевременной смертностью от цереброваскулярных заболеваний в 2018 году достигло в Украине 116,563 тыс. человеко-лет (в 2013 г. 104,355 тыс.), что составило более 18% аналогичных потерь в результате смерти от всех сердечно - сосудистых болезней. Выявлена существенная диспропорция потерь в зависимости от пола – более двух третей (69,1%) абсолютного числа утерянных лет приходилось на мужчин.

Оценка реальных и потенциальных потерь из-за преждевременной смерти от цереброваскулярных заболеваний является полезным инструментом для обоснования принятия управленческих решений. Авторы статьи рекомендуют методику для разработки стратегий и программ, направленных на борьбу с цереброваскулярными

заболеваниями, оценки динамики изменений в процессе их реализации, а также в качестве индикатора их результативности.

რეზიუმე

ცერებროვასკულური დაავადებების მიზეზით ნაადრევი სიკვდილით გამოწვეული დანაკარგების შეფასება, როგორც ინსტრუმენტი მართვითი გადაწყვეტილებების მიღებისათვის

¹ნ.რინგაჩი, ^{2,3}ე.კურიკი, ²ტ.ჩერნი, ⁴ნ.ჩუიკო, ²რ.ტკაჩენკო, ³ვ.ბაზდირევი

¹უკრაინის მ.პტუხის სახელობის დემოგრაფიისა და სოციალური კვლევების ინსტიტუტი; ²პროფილაქტიკური და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი; ³ა.ბოგომოლცის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი; ⁴ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოტენციური სიცოცხლის დაკარგული წლების მოცულობის გამოთვლა და შეფასება ცერებროვასკულური დაავადებების მიზეზით ნაადრევი სიკვდილობასთან მიმართებით და მისი წილის განსაზღვრა სისხლის მიმოქცევის სისტემის დაავადებებით გამოწვეული დანაკარგების მასივში უკრაინაში.

უკრაინის სტატისტიკის სახელმწიფო სამსახურის მონაცემების საფუძველზე გარდაცვლილთა სქესის, ასაკის და სიკვდილის მიზეზების შესახებ პოტენციური დემოგრაფიის მეთოდით გამოთვლილია ნაადრევი სიკვდილის გამო (65 წლის ასაკის მიღწევამდე) პოტენციური სიცოცხლის დაკარგული წლების აბსოლუტური რაოდენობა. სხვადასხვა ქვეყანაში ცერებროვასკულური დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილობის შედარებითი ანალიზი ჩატარებულია სიკვდილობის შესახებ მონაცემთა ევროპული ბაზის და დაავადებების ტრავმებისა და რისკის ფაქტორების ტვირთის გლობალური კვლევის ბაზის მონაცემთა გამოყენებით.

პოტენციური სიცოცხლის დაკარგული წლების რაოდენობა ცერებროვასკულური დაავადებების მიზეზით ნაადრევი სიკვდილის გამო უკრაინაში 2018 წელს იყო 116,563 ადამიანი/წელი (2013 წელს - 104,355), რაც გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილობის ანალოგიური მაჩვენებლის 18%-ს შეადგენს. გამოვლინდა დანაკარგების მნიშვნელოვანი დისპროპორცია სქესის მიხედვით – დაკარგული წლების აბსოლუტური მაჩვენებლის ორ მესამედზე მეტი (69,1%) მამაკაცების წილს შეადგენს.

ცერებროვასკულური დაავადებების მიზეზით ნაადრევი სიკვდილობით გამოწვეული რეალური და პოტენციური დანაკარგების შეფასება სასარგებლო ინსტრუმენტია მართვითი გადაწყვეტილებების მიღებისათვის. შესაძლებელია მეთოდის რეკომენდაცია სტრატეგიისა და პროგრამების შემუშავებისათვის, რომელიც მიმართული იქნება ცერებროვასკულური დაავადებების საწინააღმდეგოდ, ცვლილებების დინამიკის შეფასებისათვის მათი რეალიზების პროცესში, ასევე, მათი შედეგიანობის ინდიკატორის სახით.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANNULAR SKIN LESIONS – A CLINICAL REVIEW

¹Wollina U., ²Abdel-Naser MB.

¹Municipal Hospital of Dresden, Academic Teaching Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Germany;
²Ain Shams University Hospital, Department of Dermatology, Andrology and STIs, Cairo, Egypt

Annular lesions represent a particular macro-morphologic pattern of skin diseases. The word “annular” is derived from the Latin *annulus* – ring. An annular lesion represents a secondary efflorescence that develops from macules, papules or plaques. It is originally a sign of an enlargement of the skin lesion but may stabilize in size during the following course. Different subtypes of annular lesions can be distinguished. The lesions can be either asymptomatic or symptomatic.

Asymptomatic annular lesions with papules

A typical representative of this subtype is granuloma annulare. The disease presents with firm, shiny papules of different possible coloration with central involution. Hands are most commonly affected. Children most commonly present with the localized type [1] (Fig. 1).

In adults, lesions may be also generalized, perforating, patch-like and subcutaneous [2] (Fig. 2)



Fig. 1. Granuloma annulare in a 5 months old toddler



Fig. 2. Granuloma annulare on the foot

A rare differential diagnosis is annular elastolytic giant cell granuloma [3].

Erythema annulare centrifugum (EAC) describes a group of eruptions characterized by slowly migrating annular and well-configured erythematous lesions. The cause of the disease is unknown, but a number of precipitating factors such as infections or medical drugs have been reported. In rare cases EAC is associated with malignancies, mostly solid tumors. This subtype is known as PEAC (P stands for paraneoplastic) (Fig. 3) [4].



Fig. 3. Erythema annulare centrifugum with central clearing

Asymptomatic annular lesions with papules and scaling

In secondary syphilis annulo-papular lesions may occur symmetrically on palms and soles, extremities and trunk. The diagnosis is confirmed by Venereal disease testing laboratory (VDTL). Although the lesions themselves are asymptomatic, a temporary flu-like symptomatology may occur [5].

Slightly papular lesions may occur together with annular erythematous macules in secondary syphilis with exanthematous rash (Fig. 4).



Fig. 4. Annular, slightly papular erythematous neck lesions in secondary syphilis

Asymptomatic annular pustular lesions with or without scaling

Annular pustular psoriasis may present with pruritus. The pustules are sterile. Children are affected more often than adults. The lesions can be combined with classical plaque type psoriasis [6]. Annular pustular lesions can occur in generalized pustular psoriasis (Fig. 5).

A very rare differential diagnosis is hereditary deficiency of lactate dehydrogenase M-subunit [7].



Fig. 5. Annular pustular lesions in generalized pustular psoriasis

Asymptomatic annular urticarial lesions

Eosinophilic annular erythema is characterized by recurrent episodes of annular urticarial, nonpruriginous erythematous plaques. The histopathological study shows a perivascular inflammatory infiltrate in the superficial and deep dermis, composed of lymphocytes and eosinophils. It was originally described in children but may be seen in adults occasionally [8].

Annular lesions with peripheral blistering

Among the highly variable skin lesions in early congenital syphilis, annular lesions with peripheral blistering develop rarely, resembling a “string-of-pearls.” The diagnosis of congenital syphilis is made on the basis of radiologic evaluation and reactive testing by Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) in both mother and child [9].

The “string-of-pearls” sign is not specific, since it can occur in localized pemphigoid as well (Fig. 6) [10].



Fig. 6. String-of-pearls-like appearance of bullous pemphigoid

Chronic bullous disease of childhood, or linear IgA bullous dermatosis, is an autoimmune blistering disorder due to circulating IgA anti-glomerular basement membrane zone antibodies directed against the 97 kDa portion of bullous pemphigoid antigen

in the lamina lucida. It occurs in all ages. It can also present as a “string-of-pearls” [11] (Fig. 7).



Fig. 7. “String-of-pearls” appearance in chronic bullous disease of childhood

Rarely, bullous lesions of type II have been reported in erythema nodosum leprosum (ENL) -an immune complex-mediated reaction that may complicate the course of multibacillary leprosy [12].

Asymptomatic annular macular lesions without scaling

Erythema migrans is characterized by an asymptomatic enlarging erythematous macule after a tick bite. The causative agents are Borrelia species. Sometimes multiple lesions develop. The clinical picture together with medical history of a tick bite are sufficient for diagnosis. Seroconversion usually occurs in 6-10 weeks after tick bite in a smaller percentage of patients. Serology is therefore not reliable for the diagnosis of erythema migrans [13].

Vitiligo has an estimated prevalence of 1% of the population worldwide. A rare observation is inflammatory vitiligo with slightly raised borders. Under Wood’s light, the lesions appear bright [14].

Asymptomatic annular macular lesions with scaling

The most common representative of this subtype is tinea corporis due to infection with human pathogen dermatophytes. Anthropophilic, zoophilic and geophilic species can cause the disease. First step in diagnosis is a potassium hydroxide preparation of peripheral scale followed by mycologic culture. New molecular biologic technologies are available for rapid diagnosis [15] (Fig. 8).



Fig. 8. Scaling annular lesion due to tinea corporis in a 7-year-old girl (contracted from her pet ginea pig)

Annular scaling lesions can be seen in chronic discoid (CDLE) and subacute cutaneous lupus (SCLE). Histology shows a band-like subepidermal T cellular infiltrate and hydropic basal cell degeneration, which is more pronounced in CDLE. The lupus disease is photosensitive, what may be used in diagnostics [16].

Annular macular lesions like raccoon eyes and annular macules on other body parts are seen in the majority cases of neonatal lupus erythematosus [17].

Burning and pruriginous annular macular lesions without scaling

Fixed drug eruption is a localized erythematous or violaceous macule, sometimes with a central wheal, with itching and burning sensations. The inflammation can cause permanent hyperpigmentation. Thorough anamnesis for medical drugs and intralésional scratch test with the identified compound will confirm the diagnosis [18] (Fig. 9).



Fig. 9. Fixed drug eruption due to oral sulfonamide therapy

Erythema multiforme is a hypersensitivity reaction most commonly seen during the course of a herpes infection, but other infections or drugs may also trigger the disease. The lesions show a targetoid pattern. The occurrence of non-specific erythema multiforme-like lesions in systemic lupus erythematosus is known as Rowells's syndrome [19].

Burning and pruriginous annular macular lesions with scaling

Nummular eczema – a variant of atopic dermatitis – can be severely itching. The scaling is variable. The borders are ill-defined. Older lesions may show hyper- or hypopigmentation [20] (Fig. 10).



Fig. 10. Annular macular lesion of atopic dermatitis with xerosis and scaling

Tinea imbricata is a subtype of dermatophytosis with characteristic skin lesions consisting of scaly, concentric annular rings and overlapping plaques that are pruritic. It is more frequent in South-East Asia [21].

Asymptomatic annular plaques without scaling

Porokeratosis is characterized by erythematous, annular plaques with an atrophic center and hyperkeratotic ridge-like border. The most common actinic subtype is seen in sun-exposed skin of the extremities. The histopathological hallmark is the cornoid lamella, a thin column of parakeratotic corneocytes embedded within the stratum corneum [22] (Fig. 11).



Fig. 11. Annular plaque of porokeratosis Mibelli

Rare differential diagnoses are the following two neutrophilic dermatoses: histiocytoid Sweet's syndrome presenting with erythematous annular plaques and chronic recurrent annular neutrophilic dermatosis (CRAND) [23,24].

Asymptomatic annular plaques with scaling

Such lesions may be seen in psoriasis with a silvery larger scaling or in pityriasis rosea herald patches with tiny scales. Psoriasis is a chronic inflammatory autoimmune-T-cell mediated disease affecting about 2% of the World population [25].

Pityriasis rosea is an acute, self-limiting exanthematous disease associated with the endogenous systemic reactivation of human herpesvirus (HHV)-6 and/or HHV-7. The distribution of lesions follows a Christmas-tree pattern [26].

Both diseases mentioned here, may in certain cases present with a mild itch. In most cases however, they remain asymptomatic.

Annular plaques with hyposensitivity

Annular plaques – with or without scaling – and decreased sensitivity to touch, temperature or pain are characteristic for leprosy caused by Mycobacterium leprae infection. The diagnosis can be confirmed by polymerase chain reaction to the infectious agent [27].

Pruriginous annular papular lesions

Lichen planus is a chronic inflammatory T-cell mediated autoimmune disorder. Various types of lichen planus are known. The disease is characterized by “six P”, i.e. papules, plaques, polygonal, purple, pruritic. Hyperpigmentation is not uncommon in darker skin types (Fig. 12). Histology shows hypergranulation of the upper epidermis, a jig-saw epidermal acanthosis, and a lichenoid lymphocytic infiltrate [28].

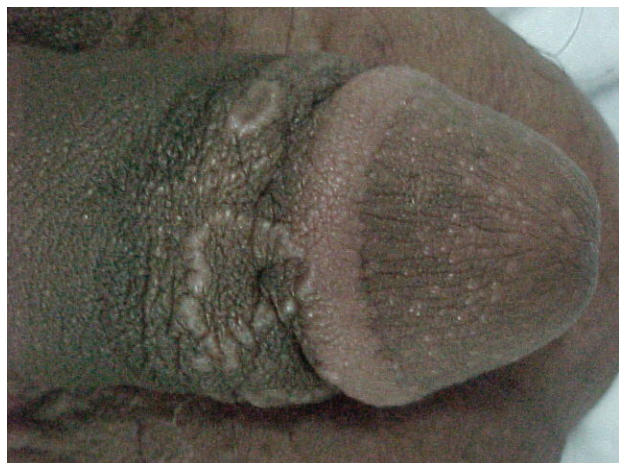


Fig. 12. Genital lichen planus

Mild to moderate itch may be associated with cutaneous sarcoidosis. Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown etiology that may affect various organs. Cutaneous involvement is present in 25% of patients. Annular papular lesions are a possible variant [29].

Severely pruriginous annular papules and generalized lichenification in combination with leukocytosis, peripheral blood eosinophilia and raised serum IgE levels are a hallmark of hypereosinophilic dermatitis. The most important differential diagnosis is systemic hypereosinophilic syndrome with bone marrow involvement [30].

Annular patches with pain and secondary bullae formation

In atypical cases with annular macular lesions, paraneoplastic skin reactions have to be ruled out. Painful annular erythematous macular lesions can be prodromi of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Those patients may show secondary blistering with fever and malaise [31].

Non-scaling annular plaques with fever, arthralgias, night sweats, and general malaise

Interstitial granulomatous dermatitis (IGD) and palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis (PNGD) are reactive skin diseases that exhibit annular plaques and may be associated with

malignancies. A recent study investigated 37 cases of paraneoplastic PNGD/IGD and found that the most commonly associated neoplasia is myelodysplastic syndrome (MDS), but solid tumors may also be associated in rare cases [32].

Pruritic annular urticaria

The most common condition presenting with pruritic urticaria is urticaria with massive edema in the superficial dermis – well-circumscribed, erythematous lesions with raised borders and blanched centers. In case of deeper edema (subcutaneous urticaria), urticaria may be missing but pruritus present (Fig. 13). Urticarial lesions can be caused by allergic or physical events, but the majority remains idiopathic. If individual lesions last longer than 24 hours, a biopsy should be considered to rule out urticarial vasculitis. In case of a typical acute idiopathic urticaria (lasting less than 6 weeks), no extensive laboratory investigations are recommended [33].

Urticarial drug reactions have to be considered for differential diagnosis.



Fig. 13. Pruritic annular urticaria lesions in delayed pressure urticarial

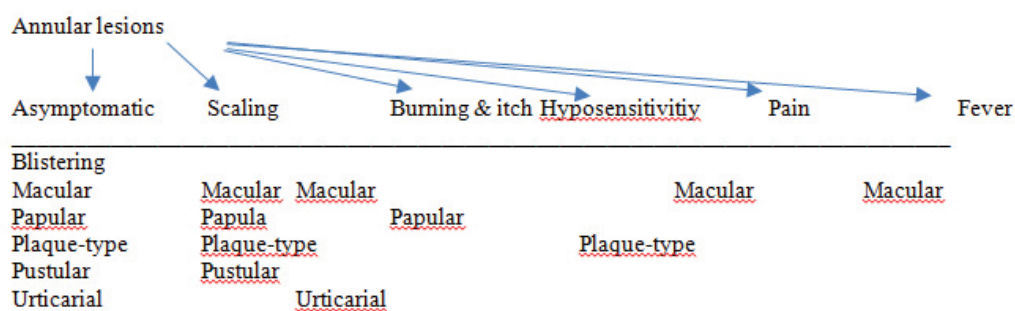


Fig. 14. Differential diagnosis of annular lesions

Conclusions. Annular lesions are common in clinical dermatology. Perception and visual recognition are part of the pathway to a correct diagnosis (Fig. 14). The use of other factors related to the dermatosis, like subjective symptoms or course, supports expertise in determining possible diagnoses. We present the clinical differential diagnosis of annular cutaneous lesions. Eventually the suspected diagnosis may need a confirmation by laboratory and/or histopathology findings [34].

REFERENCES

1. Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Childhood granuloma annulare: a review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149:663-674.
2. Rubin CB, Rosenbach M. Granuloma annulare: a retrospective series of 133 patients. *Cutis.* 2019;103(2):102-106.
3. Kato H, Kitajima Y, Yaoita H. Annular elastolytic giant cell granuloma: an unusual case with papular lesions. *J Dermatol.* 1991;18:667-670.

4. McDaniel B, Cook C. Erythema annulare centrifugum. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Dec 17.
5. Ghafoor R, Anwar MI. A Young boy with persistent nodules and hoarseness: A rare presentation of nodular secondary syphilis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28:S37-S38.
6. Liao PB, Rubinson R, Howard R, Sanchez G, Frieden IJ. Annular pustular psoriasis--most common form of pustular psoriasis in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:19-25.
7. Takeo N, Fujiwara S, Sakai T, Saito-Shono T, Ishikawa K, Hatano Y. Hereditary lactate dehydrogenase M-subunit deficiency with late-developing pustular psoriasis-like lesions. *J Dermatol*. 2016;43:1429-1432.
8. Lobo MA, Gonzalo ES, Jiménez-Reyes J. Eosinophilic annular erythema in an adult. *Dermatol Online J*. 2017;23: pii: 13030/qt22c95125.
9. Mathews J, Naseem JA, Neupane N, Parameswaran N, Chandrashekar L. An unusual presentation of early congenital syphilis with annular configuration of blisters resembling "string-of-pearls". *Pediatr Dermatol*. 2019;36:735-736.
10. Raposo I, Machado S, Sampaio R, Selores M. Infantile bullous pemphigoid with "string of pearls sign". *Dermatol Online J*. 2017;23: pii: 13030/qt3fw4d2t2.
11. Tate C, Christian W, Newell L. Chronic Bullous Dermatitis of Childhood and the String of Pearls Sign. *J Pediatr*. 2018;202:325-325.e1.
12. Shah A, Mahajan R, Ninama K, Bilimoria F. Annular bullous lesions with atypical erythema multiforme in leprosy. *Lepr Rev*. 2014;85:201-207.
13. Nadelman RB. Erythema migrans. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:211-239.
14. Olsavszky V, Géraud C. Slowly growing annular erythematous lesions on lightly pigmented skin: A quiz. *Acta Derm Venereol*. 2019; doi: 10.2340/00015555-3365. [Epub ahead of print].
15. Tchernev G, Penev PK, Nenoff P, et al. Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163:1-12.
16. Wollina U, Hein G. Lupus erythematosus: uncommon presentations. *Clin Dermatol*. 2005;23:470-479.
17. Singalavanija S, Limpongsanurak W, Aoongern S. Neonatal lupus erythematosus: a 20-year retrospective study. *J Med Assoc Thai*. 2014;97:S74-S82.
18. Flowers H, Brodell R, Brents M, Wyatt JP. Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management. *South Med J*. 2014;107:724-727.
19. Akintayo RO, Olarinoye GM, Akintayo FC, Ilesanmi ON. Rowell syndrome in Nigeria: Systemic lupus erythematosus presenting as recurrent erythema multiforme in a young woman. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2019;27:200-201.
20. Silverberg NB. Typical and atypical clinical appearance of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017;35:354-359.
21. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Tinea imbricata: An overview. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15:170-174.
22. Kanitakis J. Porokeratoses: an update of clinical, aetiopathogenic and therapeutic features. *Eur J Dermatol*. 2014;24:533-544.
23. Marcarini R, Araujo RN, Nóbrega MM, et al. Histiocytoid Sweet's syndrome presenting with annular erythematous plaques. *An Bras Dermatol*. 2016;91:154-156.
24. Croci-Torti A, Guillot B, Rigau V, Bessis D. Dermatoses neutrophiliques annulaires récurrentes chroniques. *Ann Dermatol Venerol*. 2017;144:362-367.
25. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-994.
26. Drago F, Ciccarese G, Rebora A, Broccolo F, Parodi A. Pityriasis rosea: A comprehensive classification. *Dermatology*. 2016;232:431-437.
27. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC, Ocampo-Candiani J. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:554-563.
28. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1:140-149.
29. Mishra AK, George AA, Peter D. Annular cutaneous sarcoidosis with systemic involvement. *J Family Med Prim Care*. 2017;6:660-662.
30. Yadav D, Sharma A, Agarwal S, Gupta V. Hypereosinophilic dermatitis: generalised lichenification and gyrate erythema as the sole manifestation of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019;12: pii: e232142.
31. Jun HJ, Kim HO, Lee JY, Park YM. Preceding annular skin lesions in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Dermatol*. 2015;27:608-611.
32. Pei S, Hinshaw MA. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis leading to diagnosis of Hodgkin lymphoma: Report of rare case and literature review of paraneoplastic granulomatous dermatitides. *Am J Dermatopathol*. 2019;41:835-845.
33. Schadler ED, Kamat D. Common annular lesions in the pediatric population: Part 2. *Pediatr Ann*. 2019;48:e135-e138.
34. Lowenstein EJ, Sidlow R, Ko CJ. Visual perceptions, cognition, and error in dermatologic diagnosis: Diagnosis and error. *J Am Acad Dermatol*. 2029;81(6):1237-1245.

SUMMARY

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANNULAR SKIN LESIONS – A CLINICAL REVIEW

¹Wollina U., ²Abdel-Naser MB.

¹Municipal Hospital of Dresden, Academic Teaching Hospital, Department of Dermatology and Allergology, Germany;

²Ain Shams University Hospital, Department of Dermatology, Andrology and STIs, Cairo, Egypt

Annular lesions are a peculiar type of presentation of various skin disorders. The primary efflorescence can be either macule, papule, plaque, urticaria or vesicle. Depending on the primary efflorescence involved, the differential diagnoses can be delimited. It is important to identify secondary features such as scaling and discolorations. Additional symptoms may include pruritus,

burning sensations or hypoesthesia. Depending on the clinical findings and medical history, confirmation of suspected working diagnosis is achieved by laboratory work-up, including histology and microbiology (mycology) studies.

Keywords: annular lesions, clinical dermatology, algorithm.

РЕЗЮМЕ

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОЛЬЦЕВИДНЫХ КОЖНЫХ ПОРАЖЕНИЙ - КЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР

¹Воллина У., ²Абдель-Насер М.Б.

¹Городская больница Дрездена, Академическая учебная больница, отделение дерматологии и аллергологии, Германия; ²Университетская клиника Айн-Шамс, Отделение дерматологии, андрологии и венерических заболеваний, Каир, Египет

Кольцевидные поражения являются своеобразным типом проявления различных кожных заболеваний. Первичное проявление такого поражения может быть либо в виде пятна, папулы, бляшки, крапивницы или пузырьчатого волдыря. В связи с такой неоднородностью первичного проявления, дифференциальная диагностика довольно затруднена. Важно определить вторичные характеристики, такие как шелушение кожи и дисколорация. Дополнительные симптомы могут включать зуд, ощущение жжения или пониженную чувствительность - гипостезию. В зависимости от клинических данных и истории болезни, подтверждение рабочего диагноза достигается при помощи применения лабораторных методов исследования, в том числе гистологических и микробиологических (микологических).

რეზიუმე

კანის ბეჭდისებრი დაზიანებების დიფერენციული დიაგნოსტიკა – კლინიკური მიმოხილვა

¹უ. ვოლინა, ²მ.ბ.აბდელ-ნასერი

¹დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის განყოფილება, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, აკადემიური საავადმყოფო, დრეზდენი, გერმანია; ²დერმატოლოგიის, ამდროლოგიისა და ვენერიულ დაავადებათა განყოფილება, აინ-შამსის საუნივერსიტეტო კლინიკა, კაირო, ეგვიპტე

კანის ბეჭდისებრი დაზიანებები კანის სხვადასხვა დაავადების გამოვლინების თავისებურ ტიპს წარმოადგენს. ასეთი დაზიანება პირველად შეიძლება გამოვლინდეს ლაქის, პაპულას, ფოლაქის, ჭინჭრის ციების ან ბუშტუკოვანი წყლულის სახით. პირველადი გამოვლინების ამგვარი არაერთგვაროვნებიდან გამომდინარე, დიფერენციული დიაგნოსტიკა საკმოდ გართულებულია. მნიშვნელოვანია ისეთი მეორადი მახასიათებლების განსაზღვრა, როგორცაა კანის აქერცვლა და დისკოლორაცია (ფერის შეცვლა). დამატებითი სიმპტომები აშეიძლება მოიცავდეს ქავილს, წვის შეგრძობას ან მგრძობლობის დაქვეითებას – ჰიპოსთეზიას. კლინიკურ მონაცემებსა და დაავადების ისტორიაზე დამოკიდებულებით, სამუშაო დაზიანების დადასტურება მიიღწევა კვლევის ლაბორატორიული, მათ შორის – ჰისტოლოგიური და მიკრობიოლოგიური (მიკოლოგიური) მეთოდების გამოყენებით.

ПРОДУКЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И РАЗВИТИЕ АПОПТОЗА В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

¹Яремчук О.З., ¹Посохова Е.А., ¹Лихацкий П.Г., ¹Летняк Н.Я., ¹Кулицкая М.И.,
¹Кузьмак И.П., ¹Лисничук Н.Е., ²Делибашвили Д.Г.

¹Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина;

²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Апоптоз – это запрограммированный и генетически регулируемый процесс гибели клеток, при котором отсутствует воспалительная реакция и не повреждаются соседние клетки [1]. Различные раздражители физиологического или патогенного характера могут спровоцировать апоптоз через внешние пути рецептора смерти или внутренние митохондриальные пути [9]. Индукция и реализация апоптоза требуют взаимодействия ряда молекул, включая сигнальные молекулы, рецепторы, ферменты и регуляторные белки. Важную роль в механизмах апоптоза играет сигнальная система каскада каспаз, которая регулируется различными молекулами, такими как ингибитор белка апоптоза, белки семейства Bcl-2 и кальпаин [19].

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное нарушение, характеризующееся повышенным риском развития артериального и венозного тромбоза и патологией

беременности. Со времени открытия заболевания в 1980-х годах проведены многочисленные исследования на культурах клеток, на моделях животных и на пациентах, которые привели к более глубокому пониманию патогенеза АФС. Эти исследования показали, что ведущим моментом патогенеза АФС является образование циркулирующих аутоантител, так называемых антифосфолипидных антител (aPL), большинство из которых распознают клеточные поверхностные белки, присоединенные к фосфолипидам плазматической мембраны. Связывание aPL с антигенами на клеточной поверхности вызывает взаимодействие комплекса с трансмембранными рецепторами с последующей инициацией внутриклеточной сигнализации в критических типах клеток, включая тромбоциты, моноциты, эндотелиальные клетки и трофобласты. Дальнейшее изменение различных клеточных функций приводит к развитию воспаления, об-

разованию тромбов и осложнениям беременности [18,22]. Наличие aPL в крови является диагностическим критерием АФС, а протромботическое состояние коррелирует с наличием синдрома [11]. Тромбоз может возникать в артериях, венах или микрососудах, а рецидивирующий тромбоз является отличительной особенностью АФС [25].

Одним из значимых компонентов патогенеза АФС, который способствует дисфункции иммунокомпетентных клеток и синтезу аутоантител, является образование активных форм кислорода (АФК). Alves J.D. et al. [5] на экспериментальной модели АФС показали, что образование aPL сопровождается усиленным окислительным стрессом и снижением уровня оксида азота (NO) в плазме крови. С другой стороны, обнаружен дефицит АФК у больных АФС и при других аутоиммунных заболеваниях, таких, как системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, IgG-нефропатия [13, 14, 24].

К активным формам кислорода относятся радикалы кислорода и их высокореактивные окислительные производные: супероксиданион ($O_2^{\cdot-}$), синглетный кислород, перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы (OH^{\cdot}), кислоты (NOI, NOBr, NOCl). Образованный $O_2^{\cdot-}$ из молекулярного кислорода, далее превращается в другие АФК. Кроме того, $O_2^{\cdot-}$ может реагировать с другими радикалами, включая NO^{\cdot} , образуя пероксинитрит ($ONOO^-$), который является мощным окислителем и может повреждать клетки [14]. Клеточные мишени для АФК – это белки, липиды или нуклеиновые кислоты. В нормальных условиях уровень выработки АФК контролируется различными антиоксидантными системами внутри клетки [15, 27].

Механизмы, которые лежат в основе гибели и функциональных нарушений клеток организма при АФС, по сей день не установлены. Поэтому актуальным является проведение исследований, которые позволят выяснить связь между уровнем апоптоза, некроза и содержанием активных форм кислорода в лейкоцитах крови при АФС.

Цель исследования - изучить процессы апоптоза и уровень образования активных форм кислорода в лейкоцитах крови при экспериментальном антифосфолипидном синдроме.

Материал и методы. Эксперименты проводили на мышцах-самках линии BALB/c. Животных содержали в условиях вивария на контролируемом температурном режиме и стандартном рационе, со свободным доступом к пище и воде. Все манипуляции с мышами проводили с соблюдением положений «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, с интервалами между инъекциями 14 дней). Для повышения эффективности иммунного ответа кардиолипин эмульгировали в 75 мкл полного адьюванта Фрейнда (первая инъекция), последующие инъекции проводили с неполным адьювантом Фрейнда [3]. Подопытных самок мышей разделили на 2 группы (по 10 особей в каждой): I (контроль) – интактные животные; II – мыши с экспериментальным АФС. Спустя 10 суток с момента подтверждения АФС животных выводили из опыта в условиях тиопентал-натриевого наркоза (50 мг / кг массы животного).

Лейкоциты выделяли из гепаринизированной периферической крови подопытных животных путем гемолиза эритроцитов. Оценку перераспределения между различными популяциями лейкоцитов проводили на проточном цитофлуориметре COULTER EPICS XL (Beckman Coulter, USA), с использованием двух параметров: величины прямого (FS, размер клеток) и бокового светорассеивания (SS, гранулярность клеток).

Оценивали содержание живых, апоптотических и некротических клеток в лейкоцитах. Апоптоз в клетках детектировали, используя анексин V, конъюгированный с GFP (green fluorescent protein) и пропидий йодид (PI), согласно методике [21] в модификации [2]. Образцы анализировали с помощью проточного цитофлуориметра COULTER EPICS XL (Beckman Coulter, USA). Флуоресцентные сигналы исследуемых образцов регистрировали по каналу FL1 (515-535 нм) для GFP и FL3 (620-630 нм) для PI (рис. 1).

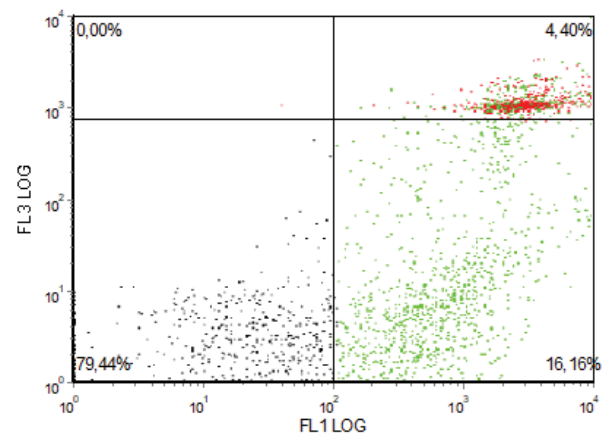
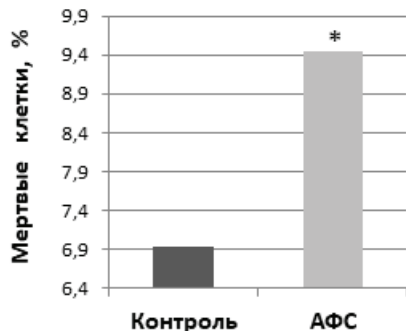


Рис. 1. Точечная диаграмма распределения апоптотических и жизнеспособных клеток в режиме DotPlot (интенсивность флуоресценции по каналу FL1 - 515-535 нм и FL3 - 620-630 нм. На рисунке черным цветом помечены живые клетки, красным цветом - клетки PI-положительные и анексин-GFP-положительные (некротические), а зеленым - только анексин-GFP-положительные (апоптотические)

Активные формы кислорода в лейкоцитах крови измеряли, используя 2',7'-дихлорфлуоресцеин диацетат (2',7'-Dichlorofluorescein diacetate (DCF-DA) MW 485.27, 35845, Sigma-Aldrich) по методике [2]. Интенсивность излучения исследуемых образцов регистрировали по каналу log FL1 (515-535 нм) проточного цитофлуориметра COULTER EPICS XL (Beckman Coulter, USA), который оснащен аргонным лазером ($\lambda=488$ нм). Обработку результатов проводили с помощью программы FCS Express V3

Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с помощью программного обеспечения Excel (Microsoft, USA) и STATISTICA10.0 (Statsoft, USA) с использованием непараметрических методов оценки полученных данных. Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (M), ее дисперсии и ошибки средней (m). Достоверность различий значений между независимыми количественными величинами определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Изменения считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные, представленные на рис. 2 показывают, что при АФС снижается жизнеспособность лейкоцитов крови в сравнении с контролем. Их смерть, по всей вероятности, частично обусловлена активацией апоптоза, поскольку известно, что лейкоциты погибают в результате индукции апоптоза [2].



* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Рис. 2. Жизнеспособность лейкоцитов крови контрольных и экспериментальных мышей линии BALB/c с АФС

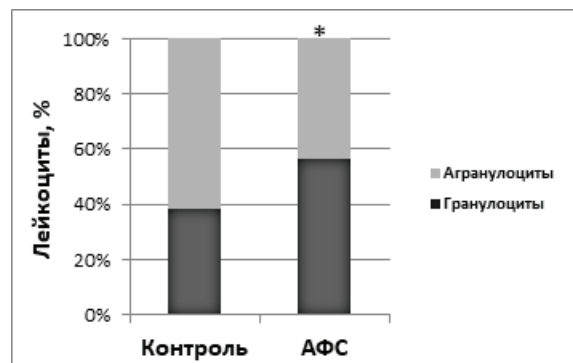
АФС ассоциируется с избыточным образованием aPL, тромботическими и акушерскими осложнениями [10]. При АФС присутствие молекул кардиолипина (CL) на плазматической мембране апоптотических клеток является важным фактором *in vivo* для продукции антикардиолипидных антител (aCL). Фосфатидилхолин и сфингомиелин расположены во внешней части липидного слоя, тогда как фосфатидилсерин и 70% фосфатидилэтаноламина расположены во внутреннем слое плазматической мембраны [23]. aCL IgG, полученный из сыворотки пациентов с АФС, связывается с CL на поверхности апоптотических клеток. Молекулярные фосфолипид-белковые комплексы, образующиеся при апоптозе, являются мишенью для «патогенных» aPL. Связывание апоптотических клеток этими аутоантителами, вероятно, еще больше усиливает aPL-опосредованный иммунный ответ. Апоптотические клетки могут быть массивным источником антигена и представлять собой триггер *in vivo* для генерации aPL. Хотя анионные PL обычно отсутствуют на внешней поверхности клеточных мембран, при апоптозе они перераспределяются от внутренней к внешней стороне биомембраны [20,23].

Одним из значимых аспектов апоптотических изменений клеточных липидов является перераспределение специфического для митохондрией фосфолипида CL, который находится преимущественно во внутренней митохондриальной мембране [16]. После стимуляции рецепторов смерти CL концентрируется в митохондриальных «raft-like» микродоменах в местах контактов между внутренней и внешней митохондриальными мембранами, что приводит к локальной олигомеризации проапоптотических белков. Это связано с путями ремоделирования CL, которые взаимодействуют с мембранными потоками, зависимыми от β -актина клеточного цитоскелета. При АФС, во время опосредованного рецептором смерти апоптоза, CL перемещается на клеточную поверхность, где реагирует с сывороточными аутоантителами [16, 23]. Таким образом, молекулы CL могут экспрессировать на клеточной поверхности после появления апоптотических стимулов. Апоптотические клетки могут играть двойную роль в АФС: (I) как иммуногены для индукции aPL и (II) в качестве мишеней для aPL, что приводит к хронизации воспаления и развитию аутоиммунных заболеваний [7].

Показано, что мишенью многих aPL является комплекс между PL и бета-2-гликопротеином-1 ($\beta 2$ GPI) плазмы крови [12]. $\beta 2$ GPI селективно связывается с поверхностью апоптотических, но не жизнеспособных клеток, при этом образуется эпитоп, который распознается aPL от пациентов как с первичным АФС, так и с системной красной волчанкой [20]. Известно, что aPL реагируют с $\beta 2$ GPI, экспрессированными на поверхности клеточной мембраны эндотелиальных клеток [25]. При АФС особенно тесно коррелируют тромботические осложнения и высокие титры aPL с $\beta 2$ GPI [22]. Взаимодействие aPL с $\beta 2$ GPI влияет на трансмембранные рецепторы, включая рецептор аполипопротеина E2 (apoER2; LRP8), что сопровождается изменениями внутриклеточной сигнализации и повреждением целевых клеток aPL [18].

Несмотря на то, что воспаление не является ключевой особенностью патогенеза АФС, имеются данные о том, что воспалительная реакция играет значимую роль в его развитии. Основной антиген aPL, белок плазмы $\beta 2$ GPI участвует в клиренсе микрочастиц и в формировании иммунного ответа: образовании аутоантител против $\beta 2$ GPI. Медиаторы воспаления играют определенную роль в активации лейкоцитов и индукции эндотелиальной дисфункции при АФС [8].

В результате наших исследований установлено, что у животных с АФС происходит перераспределение между двумя основными типами лейкоцитов крови (гранулоцитов и агранулоцитов). При этом наблюдается увеличение количества гранулоцитов (рис. 3), что по всей вероятности, связано с активацией воспалительных процессов в организме животных. Изменения в перераспределении лейкоцитов могут быть обусловлены нарушением системы крови и реакцией на развитие различных патологических состояний [2].



* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Рис. 3. Перераспределение лейкоцитов крови контрольных и экспериментальных мышей линии BALB/c с АФС

Значимое место в механизмах развития апоптоза клеток занимают митохондрии, которые являются как мишенями, так и продуцентами АФК. Исследования, проведенные в последние годы, выявили центральную роль митохондрий в интеграции внутриклеточных сигнальных путей, которые ведут клетку к гибели. Митохондрии принимают, координируют и производят проапоптотические сигналы. Изменение трансмембранного потенциала митохондрий и высвобождение из межмембранного пространства митохондрий проапоптотических факторов, в частности цитохрома, снижают электрохимический градиент протонов, вызывают уменьшение скорости образования АТФ и усиливают транспорт электронов на кислород, воздействуя на продуцирование внутриклеточных АФК [4,17].

При оценке степени образования АФК в лейкоцитах мышей BALB/c нами установлено, что базальный уровень продуцирования АФК в гранулоцитах снижается на 27%, а в агранулоцитах на 19% в сравнении с контрольной группой (рис. 4, 5). Полученные результаты согласуются с данными новейших исследований [14,24].

По данным Kienhöfer D. [14], обнаружен дефицит АФК у больных АФС. Недосточность производства АФК способствует инициации развития аутоиммунных заболеваний. В исследованиях *in vitro* показано, что АФК могут влиять на активацию и пролиферацию В-клеток. [14]. С другой стороны, по данным Wirestam L. [26], при АФС нейтрофилы проявляют активированный фенотип с усиленной агрегацией и митохондриальную дисфункцию с увеличением продукции митохондриальных АФК [26].

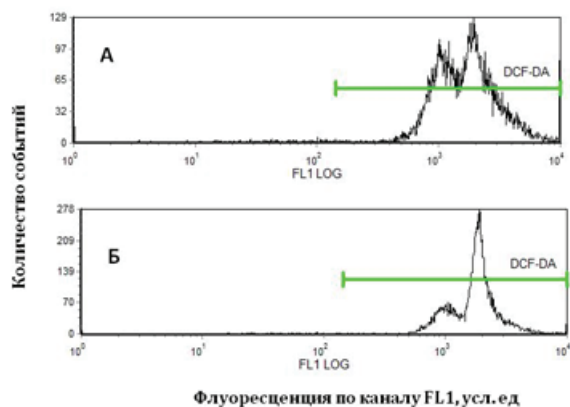


Рис. 4. Типичные гистограммы флуоресценции DCF-DA в образцах лейкоцитов крови контрольных мышей линии BALB/c (А) и экспериментальных мышей линии BALB/c с АФС (Б) по каналу log FL1

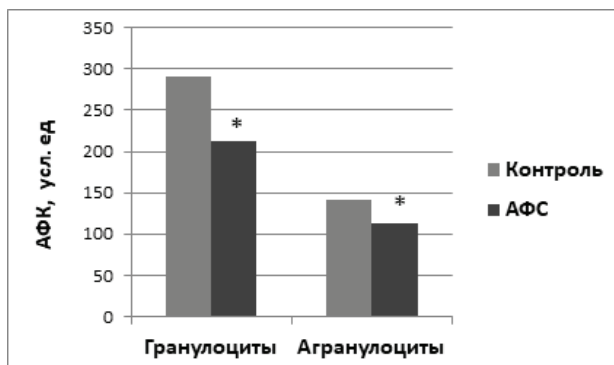


Рис. 5. Уровень АФК в гранулоцитах и агранулоцитах крови в контрольной группе и в группе мышей BALB/c с АФС

В мышиных моделях введение поликлональных aPL, выделенных от пациентов, или моноклональных антител β 2GPI снижает плазменные концентрации метаболитов NO. У человека уровень aPL в плазме крови обратно коррелирует с выделением метаболитов NO с мочой, а у пациентов с АФС наблюдается низкий уровень нитритов в плазме крови в сравнении с контролем [6]. Таким образом, данные, полученные в экспериментах на мышах, и при патологии у человека доказывают значимую роль нарушения продукции NO и АФК в патогенезе АФС.

Однако основные механизмы влияния АФК на развитие

и прогрессирование болезней по сей день остаются не до конца изученными. Нарушение выработки АФК приводит к повторным микробным инфекциям и, наконец, к хроническому воспалению, что вызывает развитие аутоиммунных заболеваний. Кроме того, снижение уровня АФК может способствовать нарушению толерантности Т-клеток, а следовательно, усилению их реакции на аутоантигены. Влияние дефицита АФК на деление клеток, таких как В-клетки и макрофаги M1 и M2, может также изменить иммунные реакции и, следовательно, повлиять на развитие аутоиммунных заболеваний [14]. Показано, что снижение уровня АФК способствует дифференциации клеток Th1. Использование антиоксидантов для подавления как экзогенных, так и эндогенных источников АФК увеличивает выработку интерферона- γ в культивируемых Т-клетках, активизирует иммунный ответ на Th1 фенотип [27]. Однако, увеличение образования АФК может влиять на несколько сигнальных путей, и поэтому может трансформировать иммунный ответ в аутоиммунный. При хронических стадиях аутоиммунных заболеваний часто наблюдается высокий уровень АФК, что вызывает повреждение клеток и тканей [14].

Выводы. В патобиохимических механизмах развития АФС играет роль усиленная активация апоптоза и дефицит выработки активных форм кислорода. Установлено снижение жизнеспособности лейкоцитов крови в условиях АФС в сравнении с контролем. В то же время у животных с АФС происходит перераспределение между основными типами лейкоцитов – гранулоцитами и агранулоцитами с увеличением количества гранулоцитов в крови. В лейкоцитах мышей BALB/c базальный уровень образования АФК снижается в гранулоцитах и в агранулоцитах в сравнении с контрольной группой животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз: монография. Винница: Нова Книга, 2015: 360.
2. Гузик М.М., Дякун К.О., Яніцька Л.В., Кучмеровська Т.М. Вплив інгібіторів полі(ADP-рибозо)полімерази на деякі показники оксидативного стресу в лейкоцитах крові за стрептозотозинного діабету у щурів. Укр. біохім. журн. 2013; 85(1): 62-70.
3. Зайченко Г.В., Лар'яновська Ю.Б., Деєва 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.
4. Марущак М.І. Мітохондріальні механізми апоптозу при гострому ушкодженні легень в експерименті. Вісник наукових досліджень. 2017; 1: 121-124. doi. 10.11603/2415-8798.2017.1.7343
5. Alves J.D., Mason L.J., Ames P.R.J. et al. Antiphospholipid antibodies are associated with enhanced oxidative stress, decreased plasma nitric oxide and paraoxonase activity in an experimental mouse model. Rheumatology (Oxford). 2005; 44(10): 1238-1244.
6. Ames P.R., Batuca J.R., Ciampa A., et al. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrative stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. J.Rheumatol. 2010; 37: 2523-2530.
7. Andreoli L., Fredi M., Nalli C. et al. Antiphospholipid antibodies mediate autoimmunity against dying cells. Autoimmunity. 2013; 46(5): 302-306.
8. de Groot P.G., Antiphospholipid syndrome – not a noninflammatory disease. Semin Thromb Hemost. 2015; 41(6): 607-614.

9. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007; 35(4): 495-516.

10. Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1033-1044

11. Graham A., Ford I., Morrison R. et al. Anti-endothelial antibodies interfere in apoptotic cell clearance and promote thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Immunol.* 2009; 182(3): 1756-1762.

12. Gropp K., Weber N., Reuter M. et al. β 2-glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood* 2011; 118: 2774-2783.

13. Kelkka T., Kienhofer D., Hoffmann M., et al. Reactive oxygen species deficiency induces autoimmunity with type 1 interferon signature. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 21(16): 2231-2245. doi: 10.1089/ars.2013.5828. Epub 2014 Jul 29.

14. Kienhofer D., Boeltz S., Hoffmann M.H. Reactive oxygen homeostasis – the balance for preventing autoimmunity. *Lupus.* 2016; 25(8): 943-954. <https://doi.org/10.1177/0961203316640919>

15. Lykhatskyi P., Fira L., Lisnychuk N., Kulitska M. Effect of tobacco smoke on ROS production and inflammation rats of different age. *Georgian Medical News.* 2018; 2(275): 150-157.

16. Manganelli V., Capozzi A., Recalchi S. et al. Altered traffic of cardiolipin during apoptosis: exposure on the cell surface as a trigger for “antiphospholipid antibodies”. *Journal of Immunology Research.* 2015; 847985: 9. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/847985>

17. Marushchak M., Krynytska I., Petrenko N., Klishch I. The determination of correlation linkages between level of reactive oxygen species, contents of neutrophils and blood gas composition in experimental acute lung injury *Georgian medical news.* 2016; 253: 98-103.

18. Mineo C., Lanier L., Jung E., et al. Identification of a monoclonal antibody that attenuates antiphospholipid syndrome-related pregnancy complications and thrombosis. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0158757.

19. Ming M.S., Kanneganti T.D. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16(1): 7-21.

20. Rauch J., Subang R., D’Agnillo P. et al. Apoptosis and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2000; 15(2): 231-235.

21. Rieger A.M., Nelson K.L., Konowalchuk J.D., Barreda D.R. Modified annexin v/propidium iodide apoptosis assay for accurate assessment of cell death. *Journal of Visualized Experiments : JoVE.* 2011; 50: 2597. doi: 10.3791/2597.

22. Sacharidou A., Chambliss K.L., Ulrich V. et al. Antiphospholipid antibodies induce thrombosis by PP2A activation via apoER2-Dab2-SHC1 complex formation in endothelium. *Blood.* 2018; 131(19): 2097-2110.

23. Sorice M., Circella A., Cristea I.M. Cardiolipin and its metabolites move from mitochondria to other cellular membranes during death receptor-mediated apoptosis. *Cell Death and Differentiation.* 2004; 11: 1133-1145.

24. Urbonaviciute V., Luo H., Sjowall Ch., Bengtsson A., Holmdahl R. Low Production of Reactive Oxygen Species Drives Systemic Lupus Erythematosus. *Trends in Molecular Medicine.* 2019; 25(10): 826-835. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.06.001>

25. Velasquez M., Rojas M., Abrahams V.M. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome: association with clinical manifestations. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1840. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01840>

26. Wirestam L., Arve S., Linge P., Bengtsson A.A. Neutrophils-Important Communicators in Systemic Lupus Erythematosus

and Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in immunology.* 2019; 10: 2734. doi:10.3389/fimmu.2019.02734

27. Yarusz E.L., Chang Ch.H. The Role of Reactive Oxygen Species in Regulating T Cell-mediated Immunity and Disease. *Immune Network.* 2018; 18(1): e14.

SUMMARY

PRODUCTION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND DEVELOPMENT OF APOPTOSIS IN BLOOD LEUKOCYTES IN EXPERIMENTAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

¹Yaremchuk O., ¹Posokhova K., ¹Lykhatskyi P., ¹Letniak N., ¹Kulitska M., ¹Kuzmak I., ¹Lisnychuk N., ²Delibashvili D.

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study is to investigate the processes of apoptosis and the level of formation of reactive oxygen species (ROS) in blood cells of BALB/c female mice in experimental antiphospholipid syndrome (APS). The content of living, apoptotic and necrotic cells in blood leukocytes was evaluated. Apoptosis in cells was detected using Annexin V conjugated to GFP and propidium iodide. ROS in blood leukocytes were detected using 2',7'-dichlorofluorescein diacetate. The redistribution between the leukocytes populations was assessed by the magnitude of direct (FS) and lateral (SS) light scattering on the flow cytometer.

It was established that the APS reduced the viability of blood leukocytes compare to the control. It is likely that their death is due partly to the activation of apoptosis. In the animals with APS a redistribution between the two main types of leukocytes (granulocytes and agranulocytes) was found out. An increase in the number of granulocytes in the blood was evidenced in cases of APS. It was established that the basal level of ROS production in granulocytes reduced by 27% and in agranulocytes – by 19% compare to the control.

Thus, taking into account the attained results it can be argued that in the pathobiochemical mechanisms of APS development the enhanced activation of apoptosis and deficient formation of ROS is significant.

Keywords: antiphospholipid syndrome, apoptosis, leukocytes, reactive oxygen species.

РЕЗЮМЕ

ПРОДУКЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И РАЗВИТИЕ АПОПТОЗА В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

¹Яремчук О.З., ¹Посохова Е.А., ¹Лихацкий П.Г., ¹Летняк Н.Я., ¹Кулицкая М.И., ¹Кузьмак И.П., ¹Лисничук Н.Е., ²Делибашвили Д.Г.

¹Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Цель исследования – изучить процессы апоптоза и уровень образования активных форм кислорода в лейкоцитах

крови мышей-самок линии BALB/c при экспериментальном антифосфолипидном синдроме. Оценивали содержание живых, апоптотических и некротических клеток в лейкоцитах крови. Апоптоз в клетках детектировали используя анексин V, конъюгированный с GFP, и пропидий йодид. Активные формы кислорода (АФК) в лейкоцитах крови измеряли посредством 2',7'-дихлорофлуоресцеин диацетата. Оценку перераспределения между популяциями лейкоцитов проводили по величине прямого (FS) и бокового светорассеяния (SS) на проточном цитофлуориметре.

В результате проведенных исследований установлено, что при АФС снижается жизнеспособность лейкоцитов крови в сравнении с контролем. Вероятно, что их смерть, частич-

но обусловлена активацией апоптоза. У животных с АФС установлено перераспределение между двумя основными типами лейкоцитов - гранулоцитами и агранулоцитами. Наблюдалось увеличение количества гранулоцитов в крови при АФС. Оценка степени образования АФК в лейкоцитах мышечной ткани с АФС выявила снижение базального уровня продукции АФК в гранулоцитах на 27%, а в агранулоцитах на 19% в сравнении с показателями контрольной группы.

Таким образом, основываясь на полученных результатах, авторы предполагают, что в патобиохимических механизмах развития АФС значимую роль играет усиленная активация апоптоза и дефицит образования активных форм кислорода.

რეზიუმე

ექსპერიმენტული ანტიქსიფენოვანი სინთეზით ექსპერიმენტული ოქსიგენის სპეციფიკური თვისებების წარმოება და სისხლის ლეიკოციტების მიღებაში აპოპტოზის განვითარება

¹ო.იარემუკი, ¹ე.პოსოხოვა, ¹პ.ლიხაძე, ¹ნ.დუგინაი, ¹მ.კულიცკაია, ¹ი.კუზმაკი, ¹ნ.ლისინიუკი, ²დ.დელიბაშვილი

¹ი.გორბანევის სახელობის ტერნოპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა;
²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს აპოპტოზური პროცესების და რეაქტიული ჟანგბადის დონის შესწავლა მდებრივ თაგვების სისხლის ლეიკოციტებში ექსპერიმენტული ანტიფოსფოლიპიდური სინდრომის (აფს) დროს. შეფასდა ცოცხალი, აპოპტოზური და ნეკროზული უჯრედების შემცველობა სისხლის ლეიკოციტებში.

უჯრედული აპოპტოზი გამოვლინდა GFP-სთან კონიუგირებული ანექსის V-ის და პროპიდიუმის იოდიდის გამოყენებით. ჟანგბადის აქტიური სახეობები (ჟას) სისხლის ლეიკოციტებში განისაზღვრა 2',7'დიქლოროფლუორესცინის დიაცეტატის გამოყენებით. ლეიკოციტების პოპულაციათა შორის გადანაწილება შეფასდა გამდინარე ციტომეტრიის მეთოდით.

გამოკვლევის შედეგად დადგინდა, რომ აფს-ის დროს სისხლის ლეიკოციტების სიცოცხლისუნარიანობა მცირდება საკონტროლო ჯგუფის თაგვების სისხლის ლეიკოციტების სიცოცხლისუნარიანობას-

თან შედარებით. საგარეოდ, რომ მათი სიკვდილი ნაწილობრივ აპოპტოზის გააქტიურებითაა განპირობებული. ამავდროულად აფს-ით დაავადებულ ცხოველებში ადგილი აქვს ლეიკოციტების ორი მთავარი ტიპის - გრანულოციტების და აგრანულოციტების შემდგენიერ გადანაწილებას: აფს-ის დროს აღინიშნა სისხლში გრანულოციტების მომატება. აფს-ის მქონე თაგვების ლეიკოციტებში ჟას წარმოქმნის ხარისხის შეფასებისას დადგინდა, რომ გრანულოციტებში ჟას წარმოების ბაზალური დონე შემცირდა 27%-ით, ხოლო აგრანულოციტებში 19%-ით, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ამრიგად, მიღებული შედეგების საფუძველზე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ აფს-ის განვითარების პათობიოქიმიურ მექანიზმებში მთავარ როლს ასრულებს აპოპტოზის გაძლიერებული აქტივაცია და ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების წარმოქმნის დეფიციტი.

МИКРО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ПОДЧЕЛУСТНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫСЫ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ТЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

¹Блыщак Н.Б., ²Небесная З.М., ¹Борыс Р.Я., ¹Кырык Х.А., ¹Джалилова Е.А.

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого;

²Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины

Слюнные железы выполняют секреторную, рекреторную, экскреторную и инкреторную функции, оказывают влияние на состояние ротовой полости, пищеварительной системы и организма в целом [10,20]. Они определяют функционирование отделов желудочно-кишечного тракта, выполняя первичную ферментативную обработку пищи, способствующую прохождению пищевой субстанции по пищеводу

[1]. Слюнные железы человека начинают активно работать с 3-4 месяца жизни, что объясняет слюнотечение у детей, не всегда связанное с прорезыванием молочных зубов [2,7,15,16,19].

Основной задачей всех видов (больших и малых) слюнных желез в своей совокупности является образование и выделение секрета - слюны. За сутки в организме человека

синтезируется около 1,5 л слюны, которая на 99% состоит из воды; сухой остаток включает органические и неорганические компоненты. К основным органическим составляющим слюны принадлежит ряд белковых ферментов (амилаза, мальтаза, гиалуронидаза, пепсино- и трипсиноподобные ферменты, лизоцим, кислая и щелочная фосфатаза, нуклеаза), а также слизь (протеогликаны, гликопротеины - муцины). Среди неорганических веществ компонентов слюны, преобладают ионы натрия, калия и кальция. В слюне можно обнаружить также лейкоциты (так называемые слюнные тельца), слущенные эпителиальные клетки, а также ряд экскреторных веществ - мочевую кислоту, креатинин, йод [4,8,11,18].

По данным Всемирной организации здравоохранения, количество больных сахарным диабетом ежегодно растет и на сегодняшний день превышает 180 млн. По экспертной оценке распространения к 2025 г. это заболевание составит около 300 млн. По данным официальной статистики в Украине зарегистрировано более 1100 тыс. больных сахарным диабетом. Проблема структурной перестройки органов и тканей в условиях сахарного диабета является одной из самых актуальных и распространенных проблем современной медицины.

Один из первых симптомов развития сахарного диабета является сухость ротовой полости. Вероятно, этот симптом связан с поражением слюнных желез, а в дальнейшем, с резким изменением их функциональной активности. Именно поэтому, целью нашего исследования было установить особенности микро- и ультраструктурных перестроек подчелюстной железы крысы на поздних сроках (6 и 8 недели) экспериментального стрептозотоцининдуцированного сахарного диабета.

Материал и методы. В опыте использовано 40 белых крыс-самцов массой 100-110 гр. Все животные содержались в условиях вивария Львовского национального медицинского университета им. Д. Галицкого. Работа с животными проводилась согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных». Экспериментальный сахарный диабет вызвали путем однократного внутривентрального введения стрептозотоцина фирмы «Сигма» из расчета 7 мг на 100 г массы тела подопытного животного. Контрольными были интактные белые крысы того же веса, пола и возраста. Развитие сахарного диабета контролировали по росту уровня глюкозы в крови, которую измеряли глюкозооксидазным методом. Исследование проводили спустя 6 и 8 недель эксперимента на животных с уровнем глюкозы более 13,00 ммоль на 1 л. Эвтаназию животных проводили внутривентральным введением тиопентала натрия из расчета 25 мг на 1 кг массы тела, с соблюдением всех общепринятых правил забора материала и приготовления препаратов для гистологического и электрономикроскопического исследования.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что спустя 6 недель течения эксперимента происходит перестройка всех звеньев гемомикроциркуляторного русла подчелюстной железы в сравнении с предварительно проведенными нами исследованиями в ранние сроки эксперимента (2 и 4 недели). Артериолы и венулы расширены, извилистые. Расширяются артериоло-артериальные и артериоло-венулярные анастомозы. Наблюдается изменение плотности и калибра микрососудов, отмечается нарушение их целостности, что подтверждается морфометрическими показателями. Так, при морфометрическом исследовании наблюдали статистически достоверное расширение и увеличение диаметра органной артерии в сравнении с ранними сроками эксперимента и показателя трофической активности ткани

подчелюстной железы. Наблюдали также достоверное расширение диаметра междольковых артериол, расширение диаметра внутридольковой (прекапиллярной) артериолы и капилляров. Однако в закапиллярных венулах показатель диаметра не претерпел изменений. Показатель плотности расположения капилляров уменьшился. Капиллярное звено гемомикроциркуляторного русла частично было разрушено.

На микроскопическом уровне на 6 неделе экспериментального сахарного диабета в подчелюстной железе наблюдается уплотнение их паренхимы. Деструктивные изменения нарастают. Ацинусы располагаются достаточно плотно, форма большинства ацинусов изменена. В основном они образованы сероцитамы с умеренно-базофильной цитоплазмой и базальным расположением ядер. Базальная мембрана их отечна, разрыхлена, иногда расслоена. В составе ацинусов почти отсутствуют мукоциты.

Клетки вставных протоков деструктивно изменены, преимущественно теряют свою форму, базальная мембрана утолщена. Эпителий внутридольковых и междольковых протоков утонченный, собственная соединительнотканная пластинка протоков утолщена, отечна. В отдельных выводных протоках наблюдается десквамация эпителия в просвет протоков, застой секрета. Наблюдается отек интерстиция.

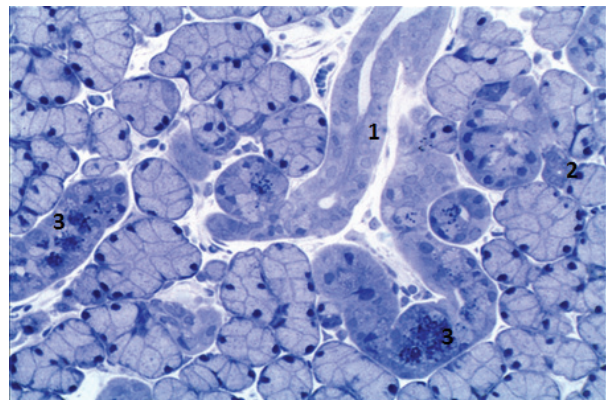


Рис. 1. Междольковый проток (1), вставной проток (2), гранулярный выводной проток (3) подчелюстной железы крысы спустя 6 недель течения экспериментального сахарного диабета. Микрофотография. Окраска метиленовым синим. Ув.: x 200

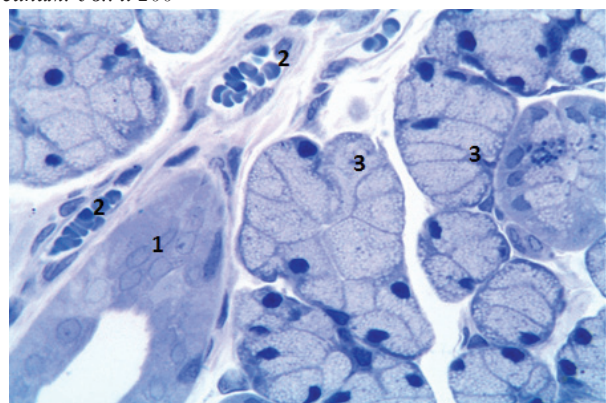


Рис. 2. Междольковый выводной проток (1), сосуды гемомикроциркуляторного русла (2) заполненные эритроцитарными сладжами, гипертрофированные ацинусы (3) подчелюстной железы крысы спустя 6 недель течения эксперимента. Микрофотография. Окраска метиленовым синим. Ув.: x 400

Таким образом, спустя 6 недель течения экспериментального сахарного диабета происходят морфологические изменения, характерные для микро- и макроангиопатий. Стенки компонентов гемомикроциркуляторного русла подчелюстной железы утолщены. Выявляются микроаневризмы артериол, гиперемия капилляров. Кое-где в капиллярах наблюдается сладж-эффект эритроцитов, которые располагаются в несколько рядов, наблюдается стаз. Полученные данные дополняют и уточняют сведения ряда авторов [6,9,13].

Электронные исследования подчелюстной железы животных, проведенные спустя 6 недель эксперимента установили, что в glandулоцитах конечных секреторных отделов ультраструктурные изменения увеличиваются в сравнении с ранним сроком опыта. Сероциты имеют осмиофильные, небольших размеров или пикнотические ядра. Перинуклеарные пространства кариолемы неравномерные, внешняя ядерная мембрана образует локальные выпячивания. Электронная плотность кариоплазмы увеличена, она выглядит гомогенной, ядрышки не наблюдаются.

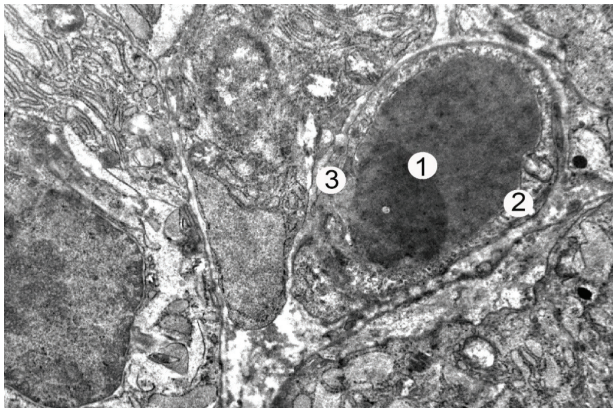


Рис. 3. Субмикроскопические изменения кровеносного капилляра подчелюстной железы белой крысы спустя 6 недель экспериментального сахарного диабета. Просвет капилляра с эритроцитами (1), отечный цитоплазматический участок эндотелиоцита (2), нечеткая базальная мембрана (3). Электронная микрофотография. Ув.: x 12000

Базальная часть цитоплазмы включает как плоские, так и утолщенные каналцы гранулярной эндоплазматической сети (ГЭПС), а также небольшие цистерны комплекса Гольджи (КГ) и большие вакуоли. Часть митохондрий гипертрофированы, имеют светлый матрикс и поврежденные кристы. В сероцитах мало секреторных гранул, они преимущественно локализованы в апикальной части. У базальных полюсов расположены деструктивно измененные миоэпителиоциты. В них имеются небольшие ядра, короткие или фрагментированные отростки, и значительно поврежденные органеллы в цитоплазме. Для мукоситов также характерны значительные деструктивные изменения ядер и цитоплазматических структур. Выявляются неравномерно утолщенные или фрагментированные каналцы ГЭПС, значительно утолщенные цистерны КГ. Светлые, различной величины секреторные гранулы создают скопления в апикальных частях цитоплазмы. Однако имеются секреторные клетки, в которых мало гранул и они небольшого размера. Установленные изменения

субмикроскопической организации гранулоцитов в конечных секреторных отделах железы свидетельствуют о значительных нарушениях фазового характера секреции при экспериментальном сахарном диабете. По нашему мнению, указанное выше свидетельствует, что ангиопатия является пусковым механизмом развития поражений структур подчелюстной железы крысы, что согласуется с данными специальной литературы [3,5].

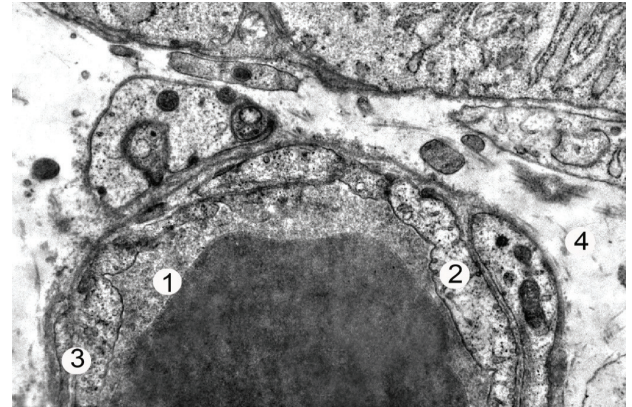


Рис. 4. Фрагмент подчелюстной железы белой крысы спустя 6 недель экспериментального сахарного диабета. Просвет капилляра (1), отечная цитоплазма эндотелиоцита (2), нечеткая базальная мембрана (3), периваскулярное пространство (4). Электронная микрофотография. Ув.:x19000

Выявлены значительные изменения в компонентах гемомикроциркуляторного русла. В артериальных ответвлениях гемокапилляров выявлены участки цитоплазмы эндотелиоцитов различной осмиофильности. Просветы таких капилляров заполнены эритроцитами. Плазмолемы эндотелиоцитов нечеткие, имеются поврежденные участки. Цитоплазматические выпячивания и микроворсинки единичны. Наблюдаются значительные изменения цитоплазмы, особенно спустя 6 недель опыта. В набухших электроннопрозрачных участках наблюдаются поврежденные органеллы, фрагментированные каналцы эндоплазматической сети, митохондрии со светлым матриксом и разрушенными кристами, мало пиноцитозных пузырьков, кавеол. В темных участках цитоплазмы эндотелиоцитов не определяются органеллы, нет пиноцитозных пузырьков и кавеол. Значительно изменена базальная мембрана, на отдельных участках она не четко контурирована. Венозные отделы гемокапилляров имеют широкие просветы, их стенка утолщена за счет отека цитоплазмы эндотелиоцитов. Базальная мембрана нечеткая. Периваскулярные пространства неравномерные, локально утолщенные. В них обнаруживаются отдельные лимфоциты, плазмоциты, поврежденные фибробласты. Установленные субмикроскопические изменения кровеносных капилляров поднижнечелюстной железы при экспериментальном сахарном диабете свидетельствуют о нарушении гистогематического барьера и транскапиллярного обмена. Значительное ухудшение трофики ведет к нарушению ультраструктуры железистых клеток в составе конечных секреторных отделов.

Спустя 8 недель течения экспериментального сахарного диабета наблюдаются глубокие деструктивные изменения всех звеньев гемомикроциркуляторного русла поднижнечелюстной железы. Капиллярная сетка теряет нежный, из-

вилистый рисунок и часто обрывается из-за разрушения капиллярного компонента. Расширяются артериоло-венулярные анастомозы и кровь из артериол переходит в венозное русло, минуя разрушенные капилляры. Капиллярное русло повреждено, наблюдается облитерация капилляров, геморрагии, микроаневризмы артериол. Вены расширены, нередко резко расширены и тонкостенные, сохранившиеся фрагменты капилляров.

В сравнении с 6 неделей исследования наблюдается незначительное расширение диаметров органной артерии, междольковых артериол, внутريدольковой (предкапиллярной) артериолы и капилляров, а также расширение закапиллярных венул. В сравнении с ранними сроками эксперимента своего максимального значения достигает показатель трофической активности ткани подчелюстной железы, а своего наименьшего значения - показатель плотности расположения капилляров. Деструктивные изменения в поднижнечелюстной железе нарастают. Наблюдается значительный отек соединительнотканной стромы.

Во внутريدольковых протоках иногда наблюдается истончение эпителия, а иногда полное его разрушение вплоть до базальной мембраны. В междольковых протоках обнаружена дезорганизация эпителия и собственной соединительнотканной пластинки. В просветах выводных протоков наблюдаются деструктивные изменения. Они заполнены густыми секреторными массами. Просветы сосудов гемомикроциркуляторного русла теряют правильную структуру. Стенки капилляров и венул деформированы.

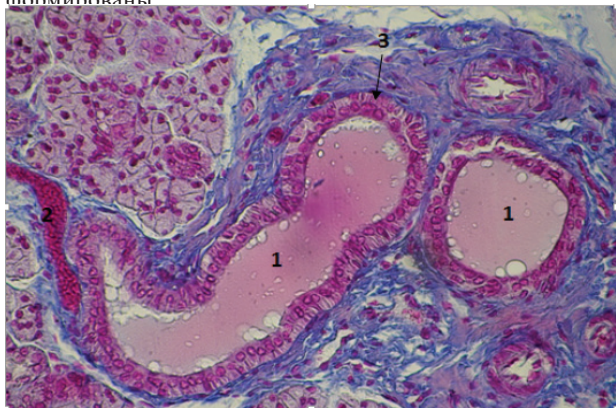


Рис. 5. Междольковые выводные протоки заполнены секреторными массами (1), вена заполнена эритроцитами (2), эластичные волокна вокруг выводных протоков (3) поднижнечелюстной железы белой крысы спустя 8 недель эксперимента. Микрофотография. Окраска по методу Гейденгайна. Ув.: x 200

Стенка артериол утолщена вследствие плазматического пропитывания, склероза и гиалиноза. Кое-где эритроциты попадают в просветы внутريدольковых протоков. В сохранившихся капиллярах эндотелиоциты приобретают столбчатое положение, что является характерным признаком гипоксического состояния ткани. Вокруг сосудов наблюдается отек, кровоизлияния; выявляются микроаневризмы капилляров, а рядом - зоны запустения капилляров, в просветах некоторых капилляров обнаружена агрегация эритроцитов, которые перекрывают просвет сосудов. Полученные данные дополняют и уточняют сведения ряда авторов [3,9,10,13].

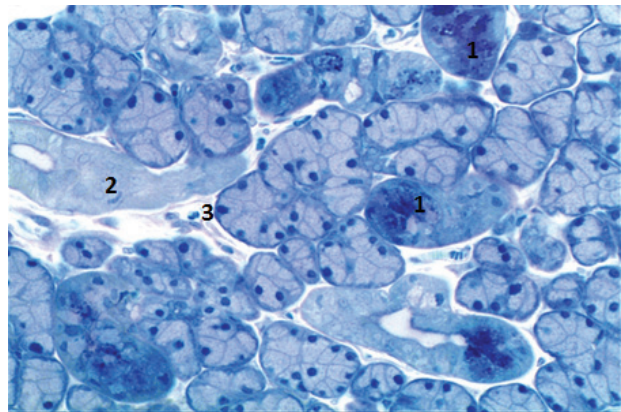


Рис. 6. Гранулярный проток (1), дистрофические изменения цитоплазмы выводных протоков (2), разрушенный сосуд (3) подчелюстной железы белой крысы спустя 8 недель течения экспериментального сахарного диабета. Микрофотография. Окраска метиленовым синим. Ув.: x200

Электронно-микроскопические исследования подчелюстной железы спустя 8 недель эксперимента показали, что glanduloциты части конечных секреторных отделов в поздние сроки менее изменены, чем на 6 неделе опыта. Часть ядер мукоцитов имела округлую форму, в кариоплазме преобладал эухроматин. Наблюдались четкие контуры мембран кариолемы, перинуклеарные пространства умеренные, хорошо выражены ядерные поры. В базальной части цитоплазмы наблюдаются измененные каналцы ГЭПС, значительно утолщенные, отдельные каналцы и цистерны КГ. Выявляются крупные, разной электронной плотности вторичные лизосомы и локально поврежденные участки цитоплазмы. Большинство митохондрий гипертрофированные, со светлым матриксом и разрушенными кристами. В сероцитах наблюдаются ядра с одиночными выпячиваниями кариолемы, локально увеличенными участками перинуклеарного пространства, кариоплазма включает ядрышки и рибосомальные гранулы. Базальная мембрана ацинусов подчелюстной железы расслоена.

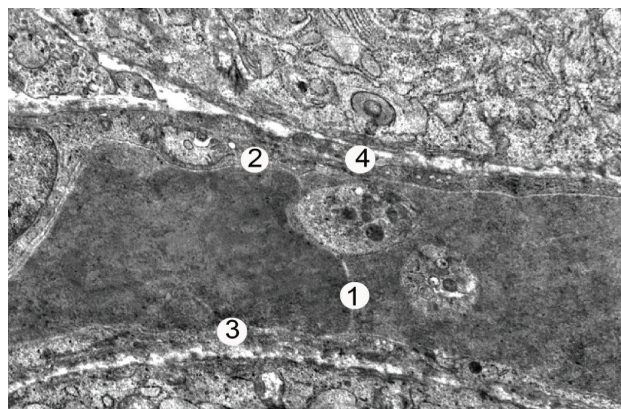


Рис. 7. Ультраструктурные изменения гемокapилляра подчелюстной железы белой крысы спустя 8 недель эксперимента. Просвет с эритроцитом (1), тромбоцитами, деструкция эндотелиоцита (2), цитоплазматический участок эндотелия (3), базальная мембрана (4). Электронная микрофотография. Ув.: x10000

В составе эндотелиальной выстилки наблюдаются отечные эндотелиоциты с электроннопрозрачной цитоплазмой. В цитоплазме таких клеток имеются единичные поврежденные органеллы. Другие эндотелиоциты имеют осмиофильные, гомогенизированные цитоплазматические участки без органелл. Пиноцитозных пузырьков и кавеол не наблюдается, как и микроворсинок на люменальной поверхности эндотелиоцитов. Теряется четкость базальной мембраны, на отдельных участках она не контурируется. Периваскулярные пространства неравномерные, на отдельных участках утолщенные, электроннопрозрачные, обнаруживаются лимфоциты, поврежденные адвентициальные клетки, фибробласты. Часть кровеносных капилляров имеет менее измененную стенку. В эндотелиоцитах наблюдаются овальные ядра с четкими контурами кардиолемы. В просветах гемокapилляров выявляются эритроциты, тромбоциты, встречаются лимфоциты.

Выводы. Таким образом, экспериментальные данные, полученные с помощью комплекса современных взаимодополняющих методик исследования, содержат новую информацию об особенностях строения и кровоснабжения подчелюстной железы белой крысы в норме и перестройки структурных компонентов и ангиоархитектоники подчелюстной железы крысы в поздние сроки экспериментального сахарного диабета. Полученные экспериментальные данные дополняют и уточняют сведения ряда авторов [3,5,6,9,10,12-14] и могут служить основой для разработки новых методов диагностики, для более лучшей профилактики и лечения патологии слюнных желез у больных сахарным диабетом. Полученные результаты исследования структурных особенностей поднижнечелюстной железы белой крысы в норме и при экспериментальном сахарном диабете являются фундаментальными теоретическими данными, на которые могут опираться исследователи при изучении экспериментальной и клинической стоматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук РР, Попадинец ОГ, Пастух МБ, Гришук МИ, Дубина НМ. Морфофункциональные особенности больших слюнных желез в условиях нормы и патологии. Вестник проблем биологии и медицины. 2016, 2 (1): 318-322.
2. Беденюк ОА, Магльона ВВ, Герасимьюк ИЯ. Особенности топографии и кровоснабжения больших слюнных желез у крыс в норме. Клиническая анатомия и оперативная хирургия. 2015, 14 (1): 29-33.
3. Котик ТЛ. Морфофункциональное состояние подчелюстной железы интактных крыс и при развитии экспериментального сахарного диабета [автореф. диссертации]. Ивано-Франковск: ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 2016. 20 с.
4. Маслова ИМ. Возрастная морфофункциональная характеристика больших слюнных желез крыс в постнатальном периоде в норме и после внутриутробного антигенного действия [автореф. диссертации]. Запорожье: Запорож. гос. мед. ун-т; 2016. 23 с.
5. Пак СВ, Черкашин СИ. Диагностическая оценка основных признаков нарушения функции слюнных желез в ротовой полости на фоне сахарного диабета. Вестник научных исследований. 2010, 4 (61): 47-48.
6. Пак СВ, Черкашин СИ. Современное состояние и перспективы дальнейших исследований слюнных желез на фоне сахарного диабета. Клиническая стоматология. 2011; 1-2: 47-52.
7. Скрипников ПМ, Скрипникова ТП, Шинкевич ВИ, Коломиец СВ, Белоус СВ. Возрастные особенности анатомии слизистой оболочки органов полости рта: значение в диагностическом процессе. Вестник проблем биологии и медицины. 2016, 2 (1): 261-266.
8. Табачнюк НВ, Олейник И.Ю. Оценка информативности методов диагностики при исследовании морфогенеза поднижнечелюстной слюнной железы. Клиническая и экспериментальная патология. 2010, 9 (3): 148-152.
9. Яворская-Скрабут ИМ. Структурная перестройка компонентов паренхимы и сосудов больших слюнных желез крыс при экспериментальной гипергликемии. Таврический медико-биологич. вестник. 2013; 16.1 (1): 257-260.
10. Якимец ММ, Черкашин СИ, Бескороваяная МЗ, Пак СВ. Оценка состояния пародонта, слюнных желез, слизистой оболочки полости рта и местных факторов защиты у больных сахарным диабетом. Достижения клинической и экспериментальной медицины. 2009, 2: 106-108.
11. Baumann O, Bauer A. Development of apical membrane organization and V-ATPase regulation in blowfly salivary glands. J. Exp. Biol. 2013;216:1225-1234.
12. Bilgin CC, Ray S, Baydil B, Daley WP, Larsen M, Yener B. Multiscale feature analysis of salivary gland branching morphogenesis. PLoS One. 2012;7(3):329-330.
13. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Chatziavramidis A, Iakovou I. Scintigraphic detection of a parotid salivary gland malfunction, in chronic sialolithiasis and fat infiltration with no risk factors. Hell J. Nucl. Med. 2014;17(1):49-51.
14. Kosuge Y, Kawaguchi M, Sawaki K, Okubo M, Shinomiya T, Sakai T. Immunohistochemical study on GABAergic system in salivary glands. Eur. J. Pharmacol. 2017;610.1-3:18-22.
15. Liao J, Saito N, Ozonoff A, Jara H, Steinberg M, Sakai O. Quantitative MRI analysis of salivary glands in sickle cell disease. Dentomaxillofac Radiol. 2012;41(8):630-636.
16. Lukach L, Maly A, Zini A, Aframian DJ. Morphometrical study of minor salivary gland in xerostomic patients with altered lipid metabolism. Oral. Dis. 2014;20(7):714-719.
17. Lukach L, Maly A, Zini A, Aframian DJ. Morphometrical study of minor salivary gland in xerostomic patients with altered lipid metabolism. Oral. Dis. 2014;20(7):714-719.
18. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. J. Oral. Rehabil. 2017; 34: 711-723.
19. Shikama Y, Ishimaru N, Kudo Y, Bando Y, Aki N, Hayashi Y, et al. Effects of free fatty acids on human salivary gland epithelial cells. J. Dent. Res. 2013;92(6):540-546.
20. Soares TC, Correa ME, Cintra GF, Miranda EC, Cintra ML. The impact of morphological and immunohistological changes in minor salivary glands on the health of the oral cavity in HSCT patients. Bone Marrow Transplant. 2013, 48 (12): 1525-1529.

SUMMARY

MICRO- AND ULTRASTRUCTURAL RECONSTRUCTION OF THE RAT SUBMANDIBULAR GLAND
IN THE LATE STAGES OF EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS

¹Blyschak N., ²Nebesna Z., ¹Borys R., ¹Kyryk Kh., ¹Dzhalilova E.

¹Lviv National Medical University named after Danil Galitsky;

²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine

Electron microscopic investigations of the animals' submandibular gland, conducted in 6 weeks of the experiment, established that ultrastructural changes increase in glandular cells of terminal secretory units in comparison with early period of the experiment. Serocytes have osmiophilic, rather small or picnotic nuclei. Perinuclear spaces of karyolemma are uneven, external nuclear membrane forms local protrusions. Electron density of the karyoplasm is significant, appearing homogenous, nuclei are not observed. Evident submicroscopic changes in blood capillaries of the submandibular gland in experimental diabetes mellitus indicate the impairment of blood-tissue barrier and transcapillary exchange.

Deep destructive modifications of all branches of microcirculatory blood flow of the submandibular gland are observed in 8-week course of experimental diabetes mellitus. As compared with the 6th week of investigation, a reliable slight dilation of organ artery diameter, dilation of the diameter of interlobular arterioles, dilation of the diameter of intralobular (precapillary)

arteriole and dilation of the capillary diameter were observed. Dilation, as compared to 6th weeks of the experiment, of postcapillary venules was observed. Compared to the indices of the 6th weeks of the experiment, an index of trophic activity of the submandibular gland tissue reaches its maximum meaning and an index of packing density of the capillaries reaches its minimum meaning. Capillary network loses delicate, tortuous pattern and often breaks due to destruction of the capillary component. Arteriovenous anastomoses dilate and blood from the arterioles flows into the venous bed avoiding destructed capillaries. Venules are dilated; thin-walled, retained fragments of the capillaries are significantly dilated in some areas. Swelling of connective tissue stroma and significant swelling of the interstitium are observed. Walls of the capillaries and venules are deformed. The walls of the arterioles are thickened due to plasmorrhagia, sclerosis and hyalinosis.

Keywords: submandibular gland, streptozotocin, diabetes mellitus, white rat.

РЕЗЮМЕ

МИКРО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ПОДЧЕЛЮСТНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫСЫ
В ПОЗДНИЕ СРОКИ ТЕЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

¹Блыщак Н.Б., ²Небесная З.М., ¹Борыс Р.Я., ¹Кырык Х.А., ¹Джалилова Е.А.

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого;

²Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины

В статье представлены сведения о микро- и ультраструктурных перестройках структур подчелюстной железы крысы в поздние сроки экспериментального сахарного диабета.

На 6 неделе эксперимента ацинусы располагаются достаточно плотно, форма большинства ацинусов изменена. В основном они образованы клетками белковой природы (сероцитами) с умеренно базофильной цитоплазмой и базальным расположением ядер. Базальная мембрана отечная, разрыхлена, иногда расслоена. Эпителий внутридольковых и междольковых протоков утонченный, собственная соединительнотканная пластинка протоков утолщена и отечна. В отдельных выводных протоках наблюдаются десквамация эпителия в просвет протоков и отек интерстиция, а также за-

стой секрета. Субмикроскопически на 8 неделе эксперимента наблюдались крупные вторичные лизосомы разной электронной плотности и локально поврежденные участки цитоплазмы. Большинство митохондрий гипертрофированны, со светлым матриксом и разрушенными кристами. В сероцитах ядра с единичными инвагинациями кариолемы, локально увеличенными участками перинуклеарного пространства, кариоплазма содержит ядрышки и рибосомальные гранулы. В составе эндотелиальной выстилки наблюдаются отечные эндотелиоциты с электроннопрозрачной цитоплазмой. В цитоплазме таких клеток имеются единичные поврежденные органеллы. Другие эндотелиоциты имеют осмиофильные гомогенизированные цитоплазматические участки без органелл.

რეზიუმე

ქვედა ყბისქვეშა ჯირკვლის მიკრო- და ულტრასტრუქტურული ცვლილებები ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მიმდინარეობის გვიან ვადაზე ვირთავებში

¹ნ.ბლიშჩაკი, ²ზ.ნებესნაია, ¹რ.ბორისი, ¹ხ.კირიკი, ¹ე.ჯალილოვა

¹ლვოვის დ. გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;

²ტერნოპოლის ი. გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია მონაცემები ქვედა ყბისქვეშა ჯირკვლის მიკრო- და ულტრასტრუქტურული ცვლილებების შესახებ ექსპერიმენტული

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მიმდინარეობის გვიან ვადაზე ვირთავებში. ექსპერიმენტის მე-6 კვირაზე აცინუსები განლაგებულია საკმაოდ მჭიდროდ, მათი

უმეტესობის ფორმა შეცვლილია. ისინი, ძირითადად, წარმოქმნილია სეროციტებით, ზომიერად ბაზოფილური ციტოპლაზმით და ბირთვების ბაზალური განლაგებით. ბაზალური მემბრანა შემუპებულია, ზოგჯერ – განშრეებული. წილთაშიდა და წილთაშორისი სადინრების ეპითელიუმი გათხელებულია, სადინრების საკუთარი შემავრთებული ფირფიტა - შესქელებული და შემუპებული. ერთეულ გამომტან სადინრებში აღინიშნება ეპითელიუმის დესკამაცია სადინრების სანათურში და ინტერსტიციუმის შემუპება, ასევე, სეკრეტის შეგუბება. სუბმიკროსკოპიულად ექსპერიმენტის მე-8 კვირაზე გამოვლინდა მსხვილი, სხვადასხვაგვარი ელექტრონული სიმკვრივის მეორადი ლიზოსომები და ციტოპლაზმის ლოკალურად დაზიანებული უბ-

ნები. მიტოქონდრიების უმეტესობა ჰიპერტროფიულია, ნათელი მატრიქსით და დაზიანებული კრისტებით. სეროციტებში არსებული ბირთვები კარიოლემის ერთეული ინვაგინაციებითაა, პერინუკლეური სივრცის ლოკალურად გადიდებული უბნებით, კარიოპლაზმა მოიცავს ბირთვაკებს და რიბოსომულ გრანულებს. ამომფენი ენდოთელიუმის შემადგენლობაში აღინიშნება შემუპებული ენდოთელიოციტები შემუპებული და ელექტრონულად გამჭვირვალე ციტოპლაზმით. ასეთი უჯრედების ციტოპლაზმაში შეინიშნება ერთეული დაზიანებული ორგანელები. სხვა ენდოთელიოციტებს აქვთ ოსმიოფილური, ნატიფი, ჰომოგენიზებული ციტოპლაზმური უბნები ორგანელების გარეშე.

МЕЖМИКРОБНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРАЛЬНОГО БИОТОПА

Дубинин С.И., Зайцев А.В., Ваценко А.В., Улановская-Цыба Н.А., Передерий Н.А., Бойченко О.Н.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

Важнейшей проблемой современной медицины является изучение микрофлоры человеческого организма. Считаются изученными не более 5% микробиоты человека [1]. Человеческому организму присуще большое количество биотопов. Микроорганизмы каждого из них являются саморегулирующей системой, которая в кооперации с макроорганизмом выполняет взаимополезные функции. Макроорганизм и его микрофлора в норме являются сложным многофункциональным динамическим зубиозом. Биоценозы всех человеческих биотопов неразрывно связаны между собой и изменение в одном вызывает изменения в других [2]. Эти изменения могут приводить к негативным результатам для макроорганизма. Известно, что многие распространенные заболевания человека, в т.ч. и в полости рта – кариес зубов и воспалительные заболевания пародонта (ВЗП), вызываются многовидовыми сообществами орального микробиоценоза, которые формируют полимикробную биопленку, называемую зубным налетом. Эти патологии уникальны и имеют свои особенности [3,4]. Указанные обстоятельства диктуют необходимость рассмотрения взаимоотношений между представителями человеческих биотопов.

Биология определяет, что между популяциями разных видов в экосистеме возникает трофические, топические, физические и фабрические связи. На основе этих связей формируются различные биотические взаимоотношения, которые могут по-разному отражаться на численности и жизнеспособности популяций разных видов в экосистеме [5]. Биологические позиции наиболее приемлемы для рассмотрения межмикробных взаимоотношений.

Прикладные и теоретические вопросы различных наук решаются при помощи математики. Математика является наукой, изучающей количественные отношения и простран-

ственные формы. Область использования математики и математических методов в различных областях науки непрерывно расширяется [6]. Рассмотрение взаимосвязей между представителями человеческих биотопов более достоверно при использовании математических методов.

Целью исследования явилось определение взаимодействия между представителями орального биотопа с позиций биологии, с использованием поддающихся учету методов.

Материал и методы. Материалом исследования послужили данные кафедр терапевтической стоматологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии Украинской медицинской стоматологической академии, источники литературы по исследованию биотических взаимосвязей. Используются методы библиосемантического анализа, интерференции и экстраполяции полученных знаний и данных с целью уяснения представлений о взаимодействиях в оральном биоценозе, математические методики, используемые в биологии.

Результаты и обсуждение. В процессе эволюции микроорганизмы адаптировались к существованию в других организмах. Они адаптировались к телу и в теле человека [7]. Биотопами человека являются ротовая полость и другие отделы желудочно-кишечного тракта, влажные, носовые ходы, кожа, дыхательные пути. Они отличаются по локализации, газовому составу, ферментам и иммунным факторам, по продуктам метаболизма, кислотности среды. Различия отражаются на качественных и количественных характеристиках человеческих биоценозов, что приводит к различным типам взаимодействий между ними [8].

Одним из сложных и стабильных биотопов, весьма благоприятным для роста и поддержания жизнедеятельности микроорганизмов, является полость рта. В ней поддерживаются постоянные температура, кислотность,

влажность и другие параметры. Ткани рта имеют сложную микроанатомию, что создает множество различных ниш с разнообразной микробиотой. Через полость рта и с ее помощью осуществляются две жизненно важные функции организма – дыхание и питание. Микрофлора ротовой полости постоянно находится в контакте с внешней средой. Функционирующие в полости рта механизмы находятся под постоянным двойным влиянием – воздействием организма с одной стороны, и внешней среды – с другой [9]. Все перечисленное накладывает отпечаток на взаимодействия между представителями микробиоценозов.

Характерная кривая роста микроорганизмов при наличии благоприятных условий среды приведена на рис. 1 [10].

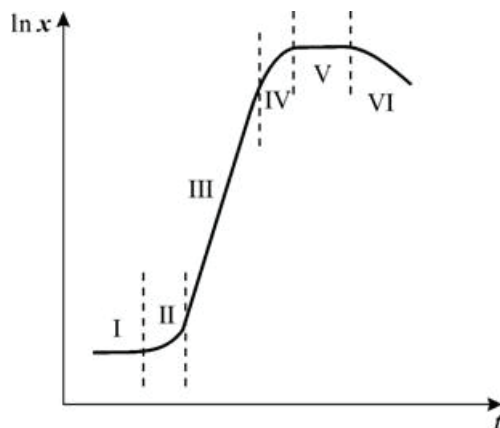


Рис. 1. Кривая роста микроорганизмов при периодическом культивировании. I – лаг-фаза; II – фаза ускорения роста; III – фаза экспоненциального роста; IV – фаза замедления роста; V – фаза стационарная; VI – фаза отмирания культуры

Популяции любых живых видов – бактерий, растений, животных, попадая в благоприятные условия, увеличивают свою численность по экспоненте. Спустя некоторое время рост численности переходит значение, соответствующее биологической емкости среды обитания вида, и продолжается еще некоторое время. Избыточная численность популяции обедняет и разрушает среду обитания. Наступает экологический кризис, в течение которого численность популяции стремительно сокращается до уровня, более низкого, чем деградировавшая емкость среды. Наступает коллапс. Если за время коллапса среда постепенно восстанавливается, то вслед за этим возрастает и численность популяции. Она входит в фазу стабилизации, и ее численность колеблется на уровне, задаваемом емкостью среды. В противном случае происходит отмирание популяции. Графики подобного рода биологи называют кривой Пирла [11].

На нашей планете микроорганизмы обитают не обособленно, а в составе сообществ, в связи с чем, их свойства и функции в присутствии других микроорганизмов отличаются от наблюдаемых в чистых культурах, что диктует необходимость исследования свойств бактерий в условиях межмикробных отношений [12]. На основе межвидовых связей формируются различные биотические взаимоотношения, которые могут по-разному отражаться на численности и жизнеспособности популяций разных видов в экосистеме.

Американский эколог Ю. Одум (1986) классифицировал биотические взаимосвязи по характеру их влияния на взаимодействующие виды. В своей классификации он описал их с помощью сочетания символов, показывающих его последствия для видов. Символ «0» означает отсутствие заметных для вида последствий данного взаимоотношения. Польза для вида от взаимодействия с другим видом обозначается символом «+», отрицательное влияние – символом «-» (таблица 1).

Таблица 1. Классификация биотических взаимоотношений

Тип взаимоотношений	Вид А	Вид Б	Характеристика взаимодействия
Нейтрализм	0	0	Популяции не влияют друг на друга
Конкуренция непосредственное взаимодействие	-	-	Прямое взаимное подавление обоих видов при дефиците общего ресурса
Конкуренция, взаимодействие из-за ресурсов	-	-	Непрямое подавление обоих видов при дефиците общего ресурса
Аменсализм	-	0	Популяция Б подавляет популяцию А, но сама не испытывает отрицательного воздействия
Паразитизм	+	-	Вид-паразит А получает пользу и увеличивается в числе, вид Б угнетается
Хищничество	+	-	Популяция-хищник А получает пользу, популяция Б угнетается
Комменсализм	+	0	Вид А получает пользу, вид Б безразличен к этому
Протокооперация	+	+	Взаимодействие обоих видов благоприятно для них, но не обязательно
Мутуализм	+	+	Взаимодействие видов благоприятно для них и обязательно

Таблица 2. Состав микробиоты ротовой жидкости у лиц с различной интенсивностью/активностью кариеса, lg КОЕ/мл

Микрофлора	КПУ=0	КПУ≤6	КПУ≥6
<i>S. viridans</i>	6,4±0,12	6,0±0,08	5,9±0,17
<i>Corinebacterium</i>	5,5±0,04	5,4±0,09	4,7±0,33
<i>S. γ-haemolyticus</i>	6,0±0,10	6,7±0,06	7,3±0,07
<i>S. epidermidis</i>	4,0±0,03	4,7±0,27	4,9±0,18
<i>S. aureus</i>	0	4,0	4,8±0,17
<i>Neisseria</i>	5,7±0,17	6,1±0,15	6,3±0,10
<i>Lactobacillus</i>	4,1±0,05	4,4±0,13	4,9±0,18
<i>Bacillus</i>	4,0	5,3±0,17	5,2±0,10
<i>Actinomyces</i>	0	4,0	4,6±0,20
<i>Candida</i>	0	4,0	4,2±0,08
<i>S. β- haemolyticus</i>	5,1±0,10	5,3±0,26	5,4±0,20
<i>Enterobacteriaceae</i>	0	4,2±0,15	4,6±0,11

В регуляции численности популяций наибольшее значение в экосистеме придается взаимоотношениям конкуренции и хищничества [13,14].

Сотрудниками УМСА в 2013 году на кафедрах терапевтической стоматологии, медицинской биологии, микробиологии, вирусологии и иммунологии – Т.А. Петрушанко, В.В. Чередой и Г.А. Лобань проведено исследование микробиоценоза полости рта у лиц в возрасте 19-25 лет с разной интенсивностью кариеса. Результаты приведены в таблицах, в которых отражено процентное и количественное отношения микрофлоры орального биотопа у лиц с КПУ (рекомендации ВОЗ, 1963) равным нулю, КПУ меньше или равно шести и КПУ больше или равно шести, т.е. в зависимости от динамики кариеса зубов. Результаты исследования показали, что с увеличением интенсивности кариеса происходит изменение баланса в составе микрофлоры полости рта (таблица 2). Примечательным является, что у всех обследованных вне зависимости от КПУ, ПМА (модификация Рамта, 1960) в этом возрасте равняется нулю [15].

При представлении результатов указанного исследования графическим методом (рис. 2) показано, что изменение численности исследованных видов микроорганизмов происходит по закону Пирла.

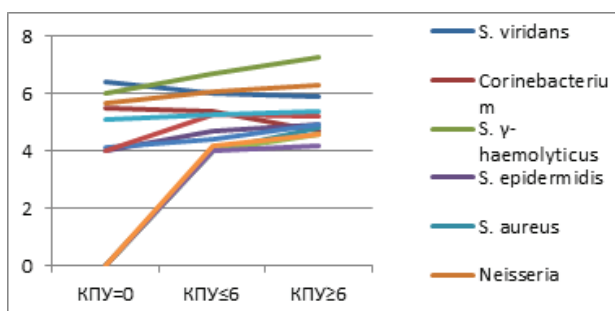


Рис. 2. Видовое содержание микробиоты ротовой жидкости у лиц с различной интенсивностью кариеса, lg КОЕ/мл

Заслуживает внимания то обстоятельство, что виды в определенное, одинаковое для биоценоза время (косвенно может служить показатель КПУ), находятся на разных этапах кривой, в связи с этим, определенные в исследовании представители микрофлоры можно разделить на несколько

групп. В частности, следует выделить группу микроорганизмов, которые уменьшаются в количестве (рис. 3). Это представители стрептококков – *S. viridans* и коринебактерий. Считается, что указанные микроорганизмы являются представителями оральной нормофлоры. Однако *S. viridans* некоторыми исследователями определяются как одна из причин кариеса, а при попадании в кровь микроорганизм способен вызвать септический эндокардит, что необходимо учитывать стоматологам при проведении эндодонтических вмешательств. Представитель коринебактерий – *C. difteria* способна вызвать дифтерию. На графике видно, что эти микроорганизмы с увеличением КПУ переходят в фазу отмирания, которая более прогрессивна у коринебактерий.

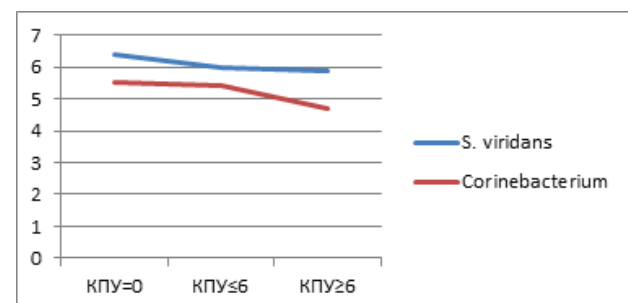


Рис. 3. Динамика уменьшающейся микробиоты при увеличении интенсивности кариеса, lg КОЕ/мл

В группе микроорганизмов, увеличивающихся в количестве, выделяются несколько подгрупп: микробы, имеющие пологий участок роста (рис. 4) и подгруппа экспоненциально размножающихся микроорганизмов (рис. 5).

Из указанных микроорганизмов интересны стрептококки – *S. γ-haemolyticus*. Одним из представителей этой группы является *S. mutans*. Этот штамм относится к оральной нормофлоре, однако считается наиболее кариесогенным микроорганизмом. Кариесогенный потенциал *S. mutans* очевидно обусловлен множеством факторов вирулентности: 1) кислотообразованием; 2) устойчивостью к кислой среде; 3) способностью к связыванию гидроксиапатитов и развитию межклеточной адгезии; 4) способностью к формированию в зубном налете мультибактериальных сгруппированных струк-

тур; 5) устранением других штаммов бактерий путем выработки бактериоцинов. Когда указанные факторы *S. mutans* и факторы других микроорганизмов выражены фенотипически и работают слаженно, биопленка зубного налета переходит в состояние прогрессирующего кариесогенного потенциала [16,17]. Представители семейства грамотрицательных аэробных диплококков *Neisseria* являются возбудителями гонореи и менингита. Большинство нейссерий неприхотливы, однако некоторые виды непосредственно после посева приобретают сложные пищевые потребности, необходимые для роста (позднее растут на простых средах определенного состава); отдельные виды проявляют гемолитическую активность [18]. *Vacillus* – аэробные спорообразующие бактерии которые, как правило, безопасны для человека, животных и растений, они обладают высоким уровнем антагонистической активности по отношению к возбудителям заболеваний, поскольку синтезируют антибиотики, токсины, летучие органические соединения и другие экзометаболиты различной химической природы [19,20].

Лактобациллы в процессе нормального метаболизма способны образовывать молочную кислоту, перекись водорода, продуцировать лизоцим и вещества с антибиотической активностью: реутерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин. Гетероферментативные виды лактобацилл в качестве конечных продуктов могут продуцировать уксусную кислоту и углекислый газ. Они не синтезируют витамины и аминокислоты и поэтому не встречаются ни в почве, ни в воде. Естественная среда обитания этих бактерий — растения и растительные остатки, встречаются также в кишечнике, на коже и на слизистых оболочках человека и животных. Из рис. 4 явствует, что указанные микроорганизмы находятся в фазе замедления роста.

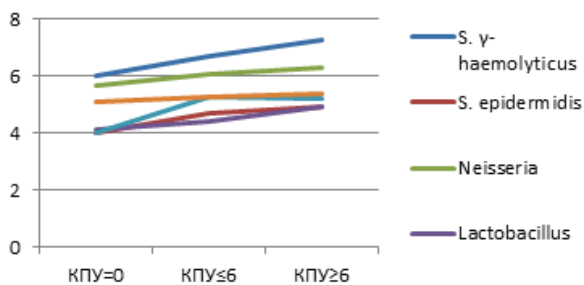


Рис. 4. Динамика микробиоты с логарифмическим участком роста при увеличении интенсивности кариеса, lg КОЕ/мл

Среди представителей микроорганизмов с экспоненциальным участком роста отмечены *Enterobacteriaceae*, включающие большое число представителей нормальной микрофлоры человеческого организма и, в то же время, значительное количество патогенных микробов *Candida*, которые являются частью нормальной микрофлоры слизистых оболочек и лучистые грибки *Actinomyces* – продуценты антибиотика стрептомицина, подавляющего рост грамположительных, грамотрицательных, кислото- и пенициллиноустойчивых бактерий [21].

S. aureus являются наиболее патогенными из стафилококков, образуют и выделяют экзотоксины: гематоксин, лейкоцидин, энтеротоксин, некротоксин и ферменты: коагулазу, фибринолизин, гиалуронидазу, ДНК-азу [22]. Рис.

5 иллюстрирует, что вышеперечисленные микроорганизмы в диапазоне КПУ от 0 до 6 и больше проходят две стадии развития – фазу экспоненциального роста и фазу замедления роста.

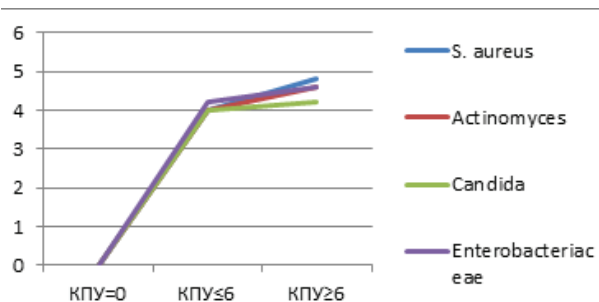


Рис. 5. Динамика микробиоты с экспоненциальной фазой роста при увеличении интенсивности кариеса, lg КОЕ/мл

Основателем современной математической теории популяций является итальянский математик Вито Вольтерра, разработавший математическую теорию биологических сообществ, аппаратом которой служат дифференциальные и интегро-дифференциальные уравнения – Vito Volterra. *Lecons sur la Theorie Mathematique de la Lutte pour la Vie*. Paris, 1931. В последующие десятилетия популяционная динамика развивалась, в основном, в русле высказанных в этой книге идей. Системы, предложенные Вольтерром, состоят из двух или нескольких видов. В соответствии с гипотезами Вольтерра в самом простом случае взаимодействие двух видов может быть описано уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= a_1 N_1 + b_{12} N_1 N_2 - c_1 N_1^2, \\ \frac{dN_2}{dt} &= a_2 N_2 + b_{21} N_1 N_2 - c_2 N_2^2 \end{aligned} \quad (1)$$

где параметры a_{ij} – константы собственной скорости роста видов, c_{ij} константы самоограничения численности (внутривидовой конкуренции), N_i – представители одного вида, N_j – представители другого вида, t – время, b_{ij} константы взаимодействия видов, ($i, j=1, 2$). Знаки этих коэффициентов определяют тип взаимодействия [23].

Для рассмотрения межмикробных взаимодействий между представителями орального биотопа можно адаптировать представления Одум в виде таблицы 3 [24,25].

В проведенном исследовании неизвестные константы a и c мы примем за 1, время выразим через динамику показателя индекса КПУ, вычисления проведем согласно вышеприведенным формулам, используя он-лайн калькулятор [26].

Для вычисления межмикробных взаимодействий орального биотопа возьмем несколько представителей, имеющих аналогичные и неаналогичные фазы роста. В первом случае: зеленящий стрептококк *S. viridans* – N_1 (представитель нормофлоры, уменьшающий свое значение с ростом КПУ) и коринебактерии *Corinebacterium* – N_2 (представитель нормофлоры, уменьшающий свое значение с ростом КПУ). Данные расчета в диапазоне КПУ от 0 до 6 определяют константы взаимодействия видов следующими: $b_i=0,9799$, $b_j=0,7027$. Числовые значения констант взаимодействия больше нуля, следовательно, виды являются симбионтами. Примем для дальнейших вычислений КПУ>6, равным 6,6 – высокая ин-

Таблица 3. Классификация биотических взаимоотношений

Тип взаимоотношений	Вид А	Вид Б	Математическое выражение взаимодействия
Симбиоз	+	+	$b_{12}, b_{21} > 0$
Комменсализм	+	0	$b_{12} > 0, b_{21} = 0$
Хищничество	+	-	$b_{12} > 0, b_{21} < 0$
Аменсализм	0	-	$b_{12} = 0, b_{21} < 0$
Конкуренция	-	-	$b_{12}, b_{21} < 0$
Нейтрализм	0	0	$b_{12}, b_{21} = 0$

тенсивность кариозного процесса. При этом значения константы взаимодействия видов будут следующими: $b_1=0,9208$, $b_2=0,6973$. Числовые значения констант взаимодействия больше нуля, следовательно, виды являются симбионтами.

Проведем вычисления относительно *S. γ-haemolyticus*, одним из представителей которого является *S. mutans* – N_1 (представитель нормофлоры с пологим участком роста при увеличении КПУ) и коринебактерии *Corinebacterium* – N_2 . Данные расчета в диапазоне КПУ от 0 до 6 определяют константы взаимодействия видов следующими: $b_1=0,9126$, $b_2=0,7495$. Числовые значения констант взаимодействия больше нуля, следовательно, виды являются симбионтами.

Примем для дальнейших вычислений диапазон КПУ от 6 до 6,6 (высокая интенсивность кариозного процесса). При этом значения константы взаимодействия видов будут следующими: $b_1=1,0832$, $b_2=0,6245$. Их отношения остаются прежними.

Проведем вычисления относительно представителей грибковой микрофлоры *Actinomyces* – N_1 (представитель нормофлоры с экспоненциальным участком роста при увеличении КПУ) и коринебактериями *Corinebacterium* – N_2 . Данные расчета в диапазоне КПУ от 0 до 6 определяют константы взаимодействия видов следующими: b_1 он-лайн калькулятор определяет как любое число, b_2 он-лайн калькулятор не определяет (уравнение не имеет решений). Числовые значения указывают на невозможность определения в этом случае типа взаимоотношений.

Примем для дальнейших вычислений диапазон КПУ от 6 до 6,6 (высокая интенсивность процесса). При этом значения константы взаимодействия видов будут следующими: $b_1=0,6019$, $b_2=1,0459$. Отношения видов являются симбионтными.

У представителей человечества в возрасте 19-25 лет с разной интенсивностью кариеса индекс воспаления десны равен нулю. Такое положение может быть связано с проявлением в молодом возрасте антагонизма Дюбуа.

На построенных нами графиках прослеживаются межмикробные связи исследованных микроорганизмов. Различные фазы их роста можно объяснить с позиций взаимоотношений между исследованными представителями полости рта.

Определение взаимоотношений между некоторыми представителями из исследованной микрофлоры орального биотопа показало, что в большинстве случаев это является возможным.

Отрицательный результат при рассмотрении представителя грибковой микрофлоры и коринебактерий можно объяснить неполнотой данных о них.

Определение взаимоотношений между представителями исследованной микрофлоры орального биотопа проведено при различной интенсивности кариозного процесса.

Выводы. Различные типы взаимоотношений между исследованными представителями орального микробиоценоза в динамике интенсивности кариозного процесса можно исследовать математическими методами. Это обстоятельство

может прогностически качественно влиять на проведение гигиенических и лечебных мероприятий, направленных на борьбу с кариозной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биотехнологии Доступно на: <https://lektcii.com/2-62903.html>.
2. Биотические взаимоотношения популяций в экосистемах. Доступно на: <https://jbio.ru/bioticheskie-vzaimootnosheniya-populyacij-v-ekosistemax>.
3. Войда ЮВ, Солонина НЛ. Микроэкология человека и роль пробиотических препаратов в терапии гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии. *Annals of Mechnikov Institute*. 2012;2:27-37.
4. Дубінін СІ, Передерій НО, Ващенко АВ. Популяційно-видовий, біогеоценотичний і біосферний рівні організації життя: навчальний посібник з медичної біології для студентів ВНМЗ України III-IV рівнів акредитації. Полтава;2016.139 с.
5. Картавов СА. Математические термины: справ.-библиограф. словарь. Киев: Выща шк;1988.295 с.
6. Классификация биотических взаимодействий популяций двух видов (по Ю. Одуму, 1986) – Студопедия [Интернет]. Доступно на: https://studopedia.ru/5_120583_klassifikatsiya-bioticheskikh-vzaimodeystviy-populyatsiy-dvuh-vidov-po-yu-odumu-.html.
7. Климова ЕА, Соколович НА, Бродина ТВ. Микробиота полости рта как ключ к пониманию кариозного процесса (состояние вопроса на 2016 год). *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017.12(1):54-9.
8. Лекция 9. Доступно на: <http://www.library.biophys.msu.ru/LectMB/lect11.htm>.
9. Модели взаимодействия видов – pdf. [Интернет]. Доступно на: <https://docplayer.ru/52697094-Modeli-vzaimodeystviya-vidov.html>.
10. Патогенные стафилококки [Интернет]. Доступно на: <https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/micro/patstaf.htm>.
11. Передерий НА. Функциональность микробиоты при патологии. *Світ медицини та біології*. 2017;6(31):177-181.
12. Петрушанко ТО, Черда ВВ, Лобань ГА. Якісний склад микробиоценозу порожнини рота осіб молодого віку з різною інтенсивністю карієсу. *Світ медицини та біології*. 2013;1:57-9.
13. Прудникова СВ, Сорокин НД, Сарматова НИ и др. Микробиология с основами вирусологии: методы микробиологического исследования наземных, водных и воздушных экосистем: лаб. практикум. Версия 1.0 [Интернет]. Красноярск:ИПК СФУ;2008. Доступно на: http://files.lib.sfu-kras.ru/ebibl/umkd/142/u_lab.pdf.
14. Решение любых кубических, тригонометрических, логарифмических и др. уравнений. Калькулятор Онлайн [Ин-

- тернет]. Доступно на: <https://www.kontrolnaya-rabota.ru>.
15. Ризниченко ГЮ. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика»; 2002. 232с.
 16. Ризниченко ГЮ. Популяционная динамика [Интернет]. Доступно на: <http://library.biophys.msu.ru/MathMod/PD>
 17. Семенов АВ. Антагонизм как результат межмикробных взаимодействий. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2013;1.
 18. Симонова ЕВ, Пономарева ОА. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека. Сибирский медицинский журнал. 2008;8:20-5.
 19. Тец ВВ, Вечерковская МФ, Доморад АА, и др. Микробы, неизвестные как представители нормальной микрофлоры ротовой полости человека. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2012;XIX(3):113-6.
 20. Экспоненциальный рост численности популяции [Интернет]. Доступно на: http://avmol51.narod.ru/Glavnyj_zakon_rosta.html.
 21. Argimon S, Caufield PW. Distribution of putative virulence genes in *Streptococcus mutans* strains does not correlate with caries experience. *J. Clin. Microbiol.* 2011;49:984-992.
 22. Compant S, Duffy B, Nowak J, Clement C, Barka EA. Use of plant growth-promoting bacteria for biocontrol of plant diseases: principles, mechanisms of action, and future prospects. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005;71(9):4951-9.
 23. Kreth J, Merritt J, Zhu L, Shi W, Qi F. Cell density and ComE-dependent expression of a group of mutacins and mutacin-like gene in *Streptococcus mutans*. *Microbiol. Lett.* 2006;265(11):17.
 24. Moshafi M, Forootanfar H, Ameri A, Shakibaie M, Dehghan-Noudeh G, Razavi M. Antimicrobial activity of *Bacillus* sp. strain FAS1 isolated from soil. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2011;24(3):269-275.

SUMMARY

INTERMICROBIAL INTERACTIONS OF THE ORAL BIOTOPE

Dubinina S., Zaitsev A., Vatsenko A., Ulanovskaya-Tsyba N., Perederii N., Boichenko O.

Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, Ukraine

The article indicates that the oral cavity is one of the complex and stable biotopes, very favorable for the growth and maintenance of the vital activity of microorganisms. However, the biocenoses of all human biotopes are inextricably linked and a change in one of them causes changes in the others. These changes can also lead to negative consequences for the macroorganism. It is known that such common human diseases as tooth decay and inflammatory periodontal diseases are caused by representatives of oral microbiocenosis. These pathologies have their own characteristics and are the result of intermicrobial and organismic relationships. The questions of intermicrobial relationships were dealt with by the American ecologist Eugene Odum, who classified biotic relationships by the nature of their influence on interacting species, as well as the Italian mathematician Vito Volterra, considered the founder of the modern mathematical theory of populations.

Ukrainian Medical Stomatological Academy employees pay great attention to the study of oral microbiocenosis in normal conditions and in various pathologies. We carried out the calcu-

lations of microflora studied in one of these researches according to the V. Volterra formulas and using the modified classification of Yu. Odum. They showed the possibility of determining the type of relationship between associates of the oral biotope. This position may be useful when planning hygienic and therapeutic procedures performed in the oral cavity.

Keywords: oral biotope, oral biocenosis, intermicrobial interactions, dental caries.

РЕЗЮМЕ

МЕЖМИКРОБНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРАЛЬНОГО БИОТОПА

Дубинина С.И., Зайцев А.В., Ващенко А.В., Улановская-Цыба Н.А., Передерий Н.А., Бойченко О.Н.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

В статье указывается, что одним из сложных и стабильных биотопов, весьма благоприятным для роста и поддержания жизнедеятельности микроорганизмов, является полость рта. Однако биоценозы всех человеческих биотопов неразрывно связаны между собой и изменение в одном из них вызывает изменения в других. Эти изменения могут приводить в том числе и к негативным последствиям для макроорганизма. Известно, что такие распространенные заболевания человека, как кариес зубов и воспалительные заболевания пародонта, вызываются представителями орального микробиоценоза. Эти патологии имеют свои особенности и являются следствием межмикробных и организменных взаимоотношений. Вопросами межмикробных отношений занимались американский эколог Юджин Одум, классифицировавший биотические взаимоотношения по характеру их влияния на взаимодействующие виды, а также итальянский математик Вито Вольтерра, считающийся основателем современной математической теории популяций.

Сотрудниками Украинской медицинской стоматологической академии уделяется большое внимание исследованию микробиоценоза полости рта в норме и при различных патологиях. Нами проведены расчеты изученной в одном из таких исследований микрофлоры согласно формул В. Вольтерра и с использованием модифицированной классификации Ю. Одума. Они показали возможность определения типа взаимоотношений между ассоциантами орального биотопа. Данное положение может быть полезным при составлении плана гигиенических и лечебных процедур, проводимых в полости рта.

რეზიუმე

ორალური ბიოტოპის მიკრობთშორისი ურთიერთ-ქმედებანი

ს.დუბინინი, ა.ზაიცევი, ა.ვაშენკო, ნ.ულანოვსკაია-ციბა, ნ.პერედერი, ო.ბოიჩენკო

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა, უკრაინა

სტატიაში აღნიშნულია, რომ მიკროორგანიზმების ზრდისა და მათი ცხოველყოქმედების ხელშეწყო-

ბისათვის ერთ-ერთ რთულ და სტაბილურ ბიოტოქს პირის ღრუ წარმოადგენს. თუმცა, ადამიანის ყველა ბიოტოქსის ბიოცენოზები ერთმანეთთან უწყვეტ კავშირშია: ცვლილებები ერთ-ერთ მათგანში ცვლილებებს იწვევს სხვებშიც. ამ ცვლილებებმა შესაძლოა, მაკროორგანიზმისათვის მათ შორის უარყოფითი შედეგებიც გამოიწვიოს. ცნობილია, რომ ადამიანის ისეთი გავრცელებული დაავადებების გამომწვევებს, როგორცაა კბილის კარიესი და პაროდონტის ანთებითი დაავადებები ორალური მიკრობიოცენოზის წარმომადგენლები შეადგენს. ამ პათოლოგიებს თავისებურებები ახასიათებთ და მიკრობთშორისი და საერთორგანიზმული ურთიერთობების შედეგს წარმოადგენს. მიკრობთშორის ურთიერთობებს შეისწავლიდა ამერიკელი ეკოლოგი იუჯინ ოდუმი, რომელმაც ბიოტური ურთიერთობების კლასიფიცირება მოახდინა მათი გავლენის ხასიათის მიხედვით ურთიერთქმედ

სახეობებზე; ასევე, ამ სფეროს იკვლევდა იტალიელი მათემატიკოსი ვიტო ვოლტერი, რომელიც ითვლება პოპულაციების თანამედროვე მათემატიკური თეორიის ავტორად.

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემიის თანამშრომლების მხრივ დიდი ყურადღება ეთმობა პირის ღრუს მიკრობიოცენოზის კვლევას ნორმასა და სხვადასხვა პათოლოგიის დროს. ავტორების მიერ ვოლტერის ფორმულების მიხედვით და ი.ოდუმის კლასიფიკაციის მოდიფიცირებული ვარიანტის გამოყენებით ჩატარებულია ერთ-ერთ ასეთ კვლევაში შესწავლილი მიკროფლორის გამოთვლები. ნაჩვენებია ურთიერთდამოკიდებულების ტიპის განსაზღვრის შესაძლებლობა ორალური ბიოტოქსის ასოციანტებს შორის. ეს გარემოება შესაძლოა სასარგებლო აღმოჩნდეს პირის ღრუს პიგიენური და სამკურნალო პროცედურების ჩატარების გეგმის შედგენისას.

FORMULATION OF BIODEGRADABLE POLYMERIC NANOPARTICLES CONTAINING CYTOTOXIC SUBSTANCE OF PLANT ORIGIN

¹Ebralidze L., ¹Tsertsvadze A., ³Sanaia E., ²Berashvili D., ¹Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Pharmaceutical Technology; ²Department of Pharmacognosy and Botany; ³LEPL Ilia Vekua Sukhumi Institute of Physics and Technology, Georgia

Despite the continuous improvement of cancer fighting strategies, cancer is one of the leading causes of death worldwide. On the one hand, the increase of cancer worldwide is a major obstacle to human development and well-being and on the other hand it is damaging the economies of even the richest countries. The rise of cancer worldwide is one of the major provoke for modern scientists. Current cancer therapy strategies are based on surgery, radiotherapy and chemotherapy [7]. The problems associated with chemotherapy are one of the biggest challenges for clinical medicine, which are: unwanted side effects, toxicity and ability to develop tumour cell resistance against chemotherapeutics. Chemotherapeutic drugs are toxic not only towards cancer cells, but towards healthy cells as well [2]. Therefore, development of present anti-cancer drugs is one of the actual challenges for researchers. Particularly, in order to increase efficiency of anti-cancer drugs and reduce their unwanted side effects, scientists work on development of nano carrier based drug delivery systems[7].

Among the variety of nanocarrier-based drug delivery systems biodegradable polymeric nanoparticles have gained growing interest due to their advantages [3,8]. The most important characteristic of biodegradable polymers is their low immunogenicity, which means they do not initiate immune response, thus protect nanoparticles from biological defense mechanisms.

The present paper is a study of nanoparticle formulation by amino-acid-based biodegradable polymer (Polyester amide) [8]. Polyester amide composed of naturally occurring amino acids shows advanced wound healing potential. Additionally, prefer-

able tissue affinity of the polymer makes it more attractive drug carrier with higher bioavailability. Furthermore, less is known about feasibility of amino-acid-based Polyester amide to obtain nanosized particles and encapsulation of drug. While optimizing NPs fabrication process effect of organic solvents, surfactants was studied in the experiments.

Material and methods. Surfactants: Tween 80 Sorbitan monooleate (MW 1310), polyvinylpyrrolidone wt (PVP), polyvinyl alcohol (PVA, Mowiol 8-88, MW 67,000), Kolliphor P188 (Poloxamer 188) were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Organic solvents: DMSO, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetone were provided by Tbilisi State Medical University. Polymer: polyester amide from Neopharmi LTD, Tbilisi, Georgia. Active pharmaceutical ingredient: Total Alkaloid extract of Vinca Minor, from Neopharmi LTD, Tbilisi, Georgia.

Preparation of the NPs (General Procedure). The NPs were prepared according to the emulsification-solvent evaporation and emulsification-solvent diffusion method. All experiments of NPs formulation were performed at room temperature. In a typical procedure, a definite amount (varied) of PEA (polyester amide) was dissolved in defined amount (varied) of an organic solvent. The organic phase was added to a predetermined volume (varied) of the aqueous phase containing a predetermined concentration (varied) of a surfactant (varied) and stirred on the magnetic stirrer 1000 rpm for 30 min. PEA based particles were fabricated by the modified emulsification method. According to this method a total alkaloids extract of Vinca minor (10 mg) was dissolved in 2.0 mL of the organic solvent (DMSO) along with a

polymer (PEA 100 mg). The organic phase was added dropwise (10 drops/min) to 20.0 mL of water containing PVA (100 mg) at the stirring rate 1000 rpm. Particles are washed twice with 20 ml distilled water. The influence of the different factors such as organic solvents, surfactants, as well as a polymer concentration in the organic phase, surfactant concentration in the aqueous phase, the organic/water phase ratio on the NPs fabrication was studied. Nanoparticle preparation process is illustrated below.

NPs Size and Zeta-Potential: The mean particle diameter (MPD) of NPs were characterized by size and size distribution (Polydispersity Index, PDI), and zeta-potential (ZP), which were measured by dynamic light scattering (DLS) using a Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, U.K.) at 25°C. The MPD and PDI are presented as an average of three individual measurements ± standard deviation (SD).

Entrapment efficiency: The amount of entrapped active pharmaceutical ingredient was calculated by dissolving the nanoparticle sediment into DMSO (dimethyl sulfoxide) and Entrapment efficiency was calculated according to the equation: EE% = amount of alkaloid extract determined in sediment x100%/applied amount of alkaloid extract. The absorbance was measured at 290nm.

Transmission electron microscopy (TEM): The morphology of polyester amide nanoparticles were observed by TEM. Samples were prepared by applying a drop of the particle suspension on the TEM carbon grid and left 2 minutes, then the excess of liquid was removed by piece of filter paper. Then, TEM images were conducted

Results and discussion. The influence of the different factors such as organic solvents, surfactants, as well as a polymer concentration in the organic phase, surfactant concentration in the aqueous phase, the organic/water phase ratio on the NPs

properties was studied. The NPs were prepared according to the general procedure described above.

Influence of Organic Solvents: The nature of organic solvent is one of the critical parameters during fabrication of NPs. Initially, influence of organic solvent was determined. Water-miscible and water-immiscible organic solvents (DMSO, 1,2 dichloroethane, acetone, chloroform) were used to form the organic phase in the NPs compositions where active pharmaceutical ingredient and polyester amide (PEA) are dissolved [5,8]. Composition of the formulations are given in Table 1.

The aggregation of the NPs was assessed visually by the appearance of pieces (macro size) of the polymer [4]. One of the first indications of successful formation of NPs is a milky-white appearance of the mixture after mixing organic and aqueous phases. Accordingly, initial screening was performed by visual characterization of the formulations which is shown in the Table 2.

According to the data, the nature of the organic solvent greatly influenced the formation process of NPs. More briefly, full agglomeration of the NPs was observed in all the formulations where water-immiscible organic solvents (chloroform, 1,2 dichloroethane) were used regardless using binary water-miscible organic solvent mixtures, as well as type and amount of the surfactants, organic phase: aqueous ratio. It is obvious that water-immiscible organic solvent negatively influences the homogeneity of the formulations due to the high surface tension between organic and aqueous phases [1].

Based on the obtained results water-miscible organic solvent, mainly DMSO was found to be the promising organic solvent, when homogenous nano-emulsion was formed without visible agglomerates. Accordingly, DMSO was used as an organic phase in the subsequent experiments.

Table 1. Composition of the formulations

	Components	Formulations									
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Organic Phase	Alkaloids of Vinca minor(mg)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Polyester amide (mg)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	DMSO (ml)	-	-	-	-	2	-	-	-	2	-
	Chloroform (ml)	2	1	-	-	-	-	-	2	3	2
	1,2 dichloroethane (ml)	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-
	Acetone (ml)	-	1	1	-	-	5	5	-	-	-
Aqueous Phase	PVA (mg)	20	20	20	20	20	20	-	-	20	-
	PVP (mg)	-	-	-	-	-	-	20	20	-	20
	Poloxamer 188 (mg)	-	-	-	-	-	-	-	20	-	-
	Tween 80	-	-	-	10	10	-	-	-	-	-
	Water (ml)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Table 2. Results of visual evaluation of the formulations

Characteristics	Formulations									
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
Aggregation	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Milky like white color	**	**	**	**	*	**	**	**	**	**
++ milky-like white color + yellowish- whitish color						- Without aggregation *Partial aggregation **Full aggregation				

Table 3. Results of visual evaluation of the formulations

Organic Phase	Components	Formulations						
		F5	F11	F 12	F 13	F 14	F 15	F 16
	Alkaloids of Vinca minor(mg)	10	10	10	10	10	10	10
	Polyester amide (mg)	100	100	100	100	100	100	100
	DMSO (ml)	2	2	2	2	2	2	2
Aqueous Phase	PVA (mg)	20	-	-	-	-	10	-
	PVP (mg)	-	20	-	-	20	10	100
	Poloxamer 188 (mg)	-	-	20	-	-	-	-
	Tween 80 (mg)	-	-	-	20	10	-	-
	Water (ml)	20	20	20	20	20	20	20
Characteristics	Aggregation	*	-	**	*	*	**	**
	Milky like white color	++	+	+	+	++	+	+
	+++ milky-like, white color ++ yellowish- whitish color +slightly opalescent				- Without aggregation * Partial aggregation **Full aggregation			

Table 4. Particle size and distribution of the NPs

Formulations	Z-ave(nm)	PDI
F5	568±63	0.45±0.07
F11	879±142	0.52±0.1
F 12	3176±3275	0.91±0.12
F13	2482±1128	0.88±0.23
F14	908±190	0.71±0.14
F15	782±152	0.84±0.1
F16	4182±209.3	1.000±0.000

The Influence of a Surfactant Concentration: In the absence of a surfactant, full aggregation of the NPs was observed. In order to intensify emulsification via reduction surface tension between organic and aqueous phases emulsifying agents were used. The selection of a suitable surfactant was of considerable importance in the production of NPs from polyester amide. Four surfactants: Tween 80, PVA, PVP, and Poloxamer188 were used in the experiment [4,6]. Milky-white appearance of the system and presence of aggregation was assessed visually.

In the formulations (F11, F14, F15) where PVP was used as a surfactant the nano-emulsion was white colored. The particle size was relatively large with a wide size distribution. PVA gave the best results in terms of the NPs size distribution. In the next step different concentration of PVA (0.1%; 0.5%; 1.0%; 2.0%) in the aqueous phase were used in order to get monodisperse, smaller size particles (Table 5).

Particle size and size distribution of the NPs is given in Table 6.

Table 5. Formulations with different concentration of PVA

Components	Formulations			
	F5	F17	F18	F19
Active ingredient (mg)	10	10	10	10
Poly ester amide (mg)	100	100	100	100
DMSO (ml)	2	2	2	2
Organic Phase				
Water (ml)	20	20	20	20
Polyvinyl alcohol (mg)	20	100	200	400
Aqueous Phase	0.1%	0.5%	1.0%	2.0%

Table 6. Size distribution of formulations with different concentration of PVA

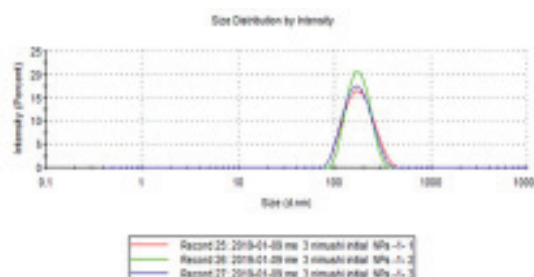
Composition	Influence of PVA (polyvinyl alcohol) % on NPs size and PDI			
	Aggregation	Milky like white color of the system	Z-ave(nm)	PDI
polyvinyl alcohol 0.1 %	*	+	568±63	0.45± 0.07
polyvinyl alcohol 0.5 %	-	+++	171± 2.0	0.07 ±0.006
polyvinyl alcohol 1.0 %	-	+++	169±1.65	0.1 ±0.01
polyvinyl alcohol 2.0 %	-	+++	284±1.4	0.16±0.02

Increase concentration of the surfactant increases viscosity of the system, therefore reduce the tension between aqueous and organic phase, thus emulsification process is enhanced and formation of aggregates is avoided [5]. Respectively, the colour of the mixture becomes more milky white than samples with less amount of surfactant, which also indicates successful emulsification process. Increase concentration of the surfactant was reflected in reduction of the average size

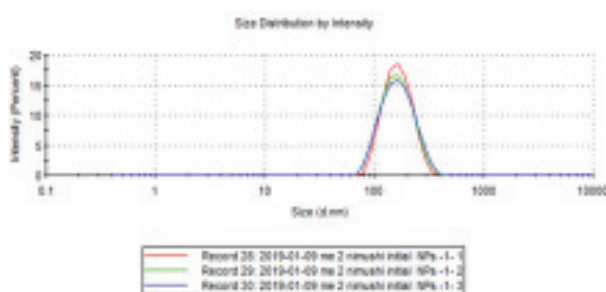
of the NPs. The increase of concentration of the surfactant (polyvinyl alcohol) from 0.1% to 0.5% decreases the average particle size from 568±64 to 171±2 respectively. With higher concentration of PVA the Z-average of the particles increased again till 284 nm . The explanation of increase the size is PVA layer on the surface of the particles which is increased with higher concentration. Particle size distribution from DLS measurements is given on Fig. 1.



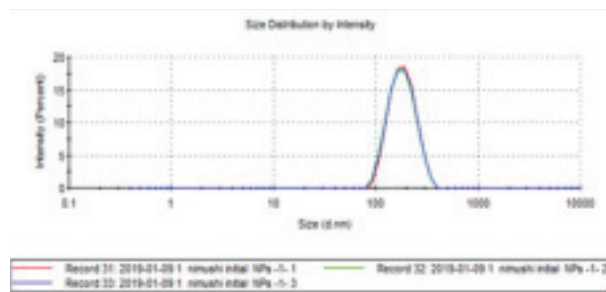
F5- 0.1 % surfactant (PVA)



F17- 0.5 % surfactant (PVA)



F18- 1.0 % surfactant (PVA)



F19- 2.0 % surfactant (PVA)

Fig. 1. Particle size distribution from DLS measurements

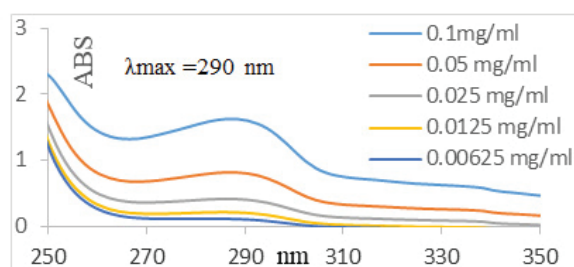
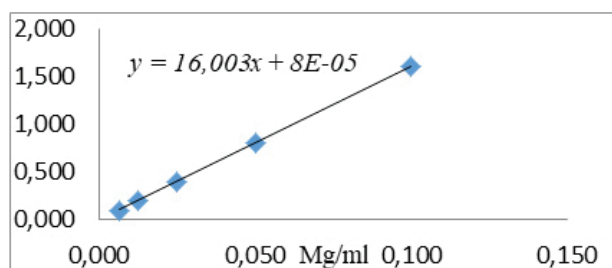


Fig. 2. Standard curve of active pharmaceutical ingredient

Table 7. EE% of formulations with different concentration of PVA

%EE	F10 (PVA 0.1%)	F17 (PVA 0.5%)	F18 (PVA 1.0%)	F19 (PVA 2.0%)
	10.85%	45.2%	27.4%	34%

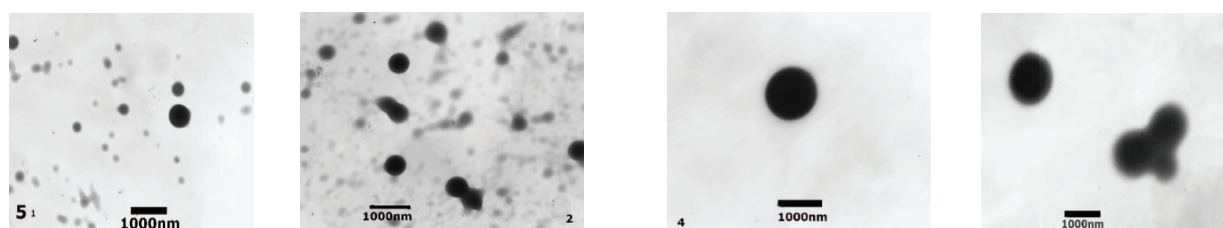


Fig. 3. TEM images of the PEA NPs

In order to study the influence of the surfactant concentration (PVA) on EE% value and accordingly chose appropriate concentration of it, EE% of the formulations (F5, F17, F18, F19) was determined. The amount of active pharmaceutical ingredient (alkaloid extract of Alkaloids of Vinca minor) was determined according to the standard curve.

According to the EE% results, in the formulation (F17) with 0.5% surfactant (PVA) %EE turned out to be higher.

One of the important characteristics of the NPs is the Zeta potential. The value of Zeta potential gives an information about the electric charges near the surface of the particles and helps to predict the stability of emulsions or suspensions. Using PVA for the particle preparation the Zeta potential is negative due to the presence of surface hydroxyl groups from PVA on the particles. The Zeta potential value for the selected (F17) particles is: -13.2 ± 1.5 mV.

TEM imaging was performed to characterize the shape of the NPs. As shown in Figure 3 the particles are spherical in shape. The images show some aggregation as well.

Conclusions. In the study the influence of the type of organic solvent, organic phase to aqueous phase ratio, type and concentration of surfactants on the particle size distribution and entrapment efficiency was evaluated. Water-immiscible organic solvent negatively impacts on homogeneity of the formulations. Full agglomeration of the NPs was observed in all the formulations where water-immiscible organic solvents were used as the organic phase regardless using binary water-miscible organic solvent mixtures, as well as type and amount of the surfactants, organic phase to aqueous ratio. Among water-miscible organic solvents DMSO had a promising effect of particle size distribution. Based on the studies optimal composition and preparation conditions of PEA NPs was determined. Increase

concentration of the surfactant (polyvinyl alcohol) from 0.1% to 0.5% decrease average particle size from 568 ± 63 to 169 ± 1.66 respectively. EE% was obtained to be around 50%.

Acknowledgments: This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSFG) [NFR 18-7943]. The authors are grateful to PD Dr. Hans Bäumler for his support and consultation.

REFERENCES

1. Chen X. et al. Significant suppression of non-small-cell lung cancer by hydrophobic poly(ester amide) nanoparticles with high docetaxel loading. *Front. Pharmacol.* 2018; 9(2): 1–11.
2. Crucho C.I. Synthesis of Polymeric Nanoparticles for Biomedical Delivery Applications 2015; 7.
3. Crucho C.I., Barros M.T. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. *Mater. Sci. Eng. C.* 2017; 80: 771–784.
4. He Z. et al. Scalable fabrication of size-controlled chitosan nanoparticles for oral delivery of insulin. *Biomaterials* 2017; 130: 28–41.
5. Heinz H. et al. Nanoparticle decoration with surfactants: Molecular interactions, assembly, and applications. *Surf. Sci. Rep.* 2017; 72(1): 1–58.
6. Hossen S., Hossain M.K., Basher M.K., Mia M.H., Rahman M.T., Uddin M.J. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *Journal of Advanced Research* 2018.
7. Rizvi S.A., Saleh A.M. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology, *Saudi Pharm. J.* 2018; 26(1): 64–70.
8. Wurm F.R., Weiss C.K. Nanoparticles from renewable polymers. *Front. Chem.* 2014; 2:1–13.

SUMMARY

FORMULATION OF BIODEGRADABLE POLYMERIC NANOPARTICLES CONTAINING CYTOTOXIC SUBSTANCE OF PLANT ORIGIN

¹Ebralidze L., ¹Tsertsvadze A., ³Sanaia E., ²Berashvili D., ¹Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Pharmaceutical Technology; ²Department of Pharmacognosy and Botany; ³LEPL Ilia Vekua Sukhumi Institute of Physics and Technology, Georgia

Formulation of novel drug delivery system is one of the approaches for improvement of pharmacological activity of drugs. This implies encapsulation of the API into the biocompatible polymeric material.

Objective of the research was formulation of biodegradable amino acid based polyesteramide nanoparticles composing cytotoxic substance of plant origin.

Research materials and methods: biodegradable polyesteramide (PEA), alkaloids from Vinca Minor, surfactants (Tween 80, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, Poloxamer 188). NPs size (mean particle diameter) and size distribution (polydispersity index, PDI), and zeta-potential (ZP) were measured by dynamic light scattering (DLS) using a Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, U.K.) at 25°C, UV spectrophotometer was used for %EE study.

Amino acid based PEA particles were fabricated by the modified emulsification method. Based on the studies optimal com-

position and fabrication condition of PEA NPs was determined. The conditions of the NPs fabrication were as follows: the O/W ratio: 1:10; the solvent: DMSO; polymer concentration in the organic phase: 50.0 mg/mL; surfactants (PVA) concentration in aqueous phase 0.5%, the stirring rate: 1000 rpm. The influence of the various factors such as organic solvents, surfactants, as well as a polymer concentration in the organic phase, surfactant concentration in the aqueous phase, the organic/water phase ratio on the NPs fabrication was studied. The NPs were characterized by size (mean particle diameter & size distribution (polydispersity index, PDI), and zeta-potential (ZP)). Increase concentration of the surfactant (polyvinyl alcohol) from 0.1% to 0.5% decrease average particle size from 568 ± 63 to 169 ± 1.66 respectively. EE% was obtained to be around 50%.

Keywords: Nanoparticle, entrapment, polymer, biodegradable, alkaloids.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ,
СОДЕРЖАЩИХ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА

¹Ебралидзе Л.З., ¹Церцвадзе А.М., ³Санаია Е.Е., ²Берашвили Д.Т., ¹Бакуридзе А.Дж.

*Тбилисский государственный медицинский университет, ¹кафедра фармацевтической технологии;
²кафедра фармакогнозии и ботаники; ³Физико-технический институт им. И. Векуа, Сухуми, Грузия*

Целью исследования явилась разработка биоразлагаемых полимерных наночастиц, содержащих растительные цитотоксические вещества.

Средний диаметр частиц, распределение по размеру (индекс полидисперсности) и зета-потенциал измеряли посредством Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK) при 25°C. Ультрафиолетовый спектрофотометр использован для исследования процентного содержания активного вещества.

Частицы биосовместимого полиэстерамида на основе аминокислот изготовлены модифицированным методом

эмульгирования. Определен оптимальный состав и условия изготовления: соотношение объемов водной и органической фаз - 1:10; растворитель - диметилсульфоксид, концентрация полимера в органической фазе - 50,0 мг/мл; концентрация поверхностно-активных веществ в водной фазе - 0,5%, скорость перемешивания - 1000 об/мин. Изучено влияние различных факторов на наночастицы. Увеличение концентрации поверхностно-активного вещества (поливиниловый спирт) с 0,1% до 0,5% уменьшает средний размер частиц с 568 ± 63 до $169 \pm 1,66$ нм, соответственно. Инкапсулирование активного вещества - около 50%.

რეზიუმე

მცენარეული ციტოტოქსიკური ნივთიერების შემცველი ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული ნანონაწილაკების მომზადება

¹ლ.ებრაღიძე, ¹ა.ცერცვაძე, ³ე. სანაია, ²დ.ბერაშვილი, ¹ა. ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი;
²ფარმაკოგნოზისა და ბოტანიკის დეპარტამენტი;
³სოხუმის ი. ვეკუას სახ. ფიზიკა-ტექნიკური ინსტიტუტი, საქართველო

ქიმიოთერაპიული საშუალებების გამოყენება დღემდე რჩება ანტისიმსივნი თერაპიის შემადგენელ ერთ-ერთ ძირითად ნაწილად. ქიმიოთერაპიაში გამოყენებული შენაერთების უმრავლესობა წყალში არ იხსნება, შესაბამისად, არ ხასიათდება კარგი განაწილებით. სიმსივნის საწინააღმდეგო საშუალებები ხასიათდება ტოქსიკური, გვერდითი მოვლენებით. მათი შემცირების ერთ-ერთ გზას წარმოადგენს სამკურნალწამლო საშუალების ინკაფსულირება სამიზნე უბანში მიღწევამდე და მისი გამოთავისუფლება მხოლოდ სიმსივნურ უჯრედებში. ბოლო წლებში გაზრდილია ინტერესი პოლიმერული ნანონაწილაკების მიმართ, რაც განპირობებულია მათი უნიკალური თვისებებით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ციტოტოქსიკური სუბსტანციის შემცველი პოლიესტერამიდის ნანონაწილაკების მომზადების ტექნოლოგიის დამუშავება. კვლევის ობიექტებად გამოყენებულია: ბიოდეგრა-

დირებადი პოლიესტერამიდი, Vinca minor-ის ალკალოიდების ჯგამი, სურფაქტანტები (ანიონური, კათიონური, არაიონური).

წარმოდგენილ კვლევაში შესწავლილია ნანონაწილაკების მახასიათებლებზე მოქმედი პარამეტრები: მომზადების ტექნოლოგია (ემულგირება-გამსხნელების აორთქლების მეთოდი, ემულგირება-გამსხნელების დიფუზიის მეთოდი), პოლიმერისა და მოქმედი ნივთიერების, ორგანული ფაზისა და წყლიანი ფაზის თანაფარდობა, სურფაქტანტის კონცენტრაცია. კვლევის შედეგად შერჩეულია პოლიესტერამიდის ნანონაწილაკების ოპტიმალური შემადგენლობა და მომზადების ტექნოლოგია. Zeta Saizeris გამოყენებით შესწავლილია მიღებული ნანონაწილაკების ზომა, ზეტა პოტენციალი და პოლიდისპერსიულობის ხარისხი. დადგენილია პოლიმერულ ნანონაწილაკებში მოქმედი ნივთიერების ჩართულობის ხარისხი.

DETERMINING THE RISK OF THROMBOSIS AMONG THE PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Ghirdaladze D., Vatsadze T., Kirtava T.

Institute of Hematology and Transfusiology, Tbilisi, Georgia

Essential thrombocytosis (ET) or primary thrombocythemia (According to WHO classification of 2001) was known as chronic megacaryocytic leukemia, whose substrate is mature megacaryocytes in the bone marrow and it belonged to chronic myeloproliferative diseases.

Essential thrombocythemia was first described in 1934 by Emil Epshtein and Alfred Goedel, and in 1951, William Dameshek has allocated it as an independent form of myeloproliferative disease-chronic megacaryocytic leukemia.

Essential thrombocythemia belongs to rare hematologic diseases. According to the Foreign Author's disease registry clinicians diagnose approximately 6000 cases of essential thrombocythemia each year. Some researchers speculate that the incidence rate may be several times higher. A study from America reported an incidence of 2.38 cases per 100,000 population per year, in Russia-0.6-2.1 cases.

According to the data of the Institute of Hematology and Transfusiology, in 2013-2017 years only 25 new cases were reported of Essential thrombocythemia.

For a long time it is known that Essential thrombocythemia is a clonal disease of the stem cell, but only 5 years revealed that the most important part of the pathogenesis in 50-57% of cases is Janus kinase (JAK-2) gene V617F mutation.

Deregulated Janus Kinase 2 (JaAK2) activation is central to the pathogenesis of most myeloproliferative neoplasms, including ET. A number of genetic mutations are contributory to JAK-STAT pathway activation. An acquired single point mutation in JAK2 (valine to phenylalanine at position 617) (JAK2 V617F) leads to a constitutively active tyrosine kinase, which in turn causes the cell proliferative activity and inhibits apoptosis. During this time the bone marrow increases production of megacaryocytes and large quantities of platelets enter in the peripheral blood. The number of platelets in the peripheral blood can reach from $600.0 \times 10^9/L$ to $4000.0-5000.0 \times 10^9/L$. In the bone marrow biopsy there is a moderate and sharp hyperplasia of the megakaryocytes without fiber fibrosis.

The disease is mainly identified over 60 years of age and older, however, 20% of patients are younger than 40 years of age.

Both sexes of older patients are equally ill, but younger women are more likely to get sick than men. The ratio of female: male is 2:1.

Disease can be detected with thrombotic complications or bleeding (More rarely), while one third of patients are asymptomatic at the time of diagnosis. (Thrombosis and bleeding mechanisms have not yet been studied. The reason for thrombosis may be the quantitative increase of platelets and their function, also the existence of high molecular multimers of the Von-Willebrand factor in the blood. The cause of bleeding is likely to be functional failure of platelets.)

A majority of patients may have symptoms of vasomotor disorders, neurological symptoms-headache, erythromelalgia, may develop fingers gangrene, transient ischemia, paresthesia, dizziness, dysarthria, syncope and others. 20% of patients have sweating, low grade fever and skin itching. 40-50% of patients has splenomegaly, 20% -hepatomegaly. It is interesting that the disease can be expressed in the first trimester of pregnancy with spontaneous abortions, placental infarction, by reducing the weight of the fetus, fetal death. It should be noted that during birth, bleeding rarely. M. Grilshammer and co-authors analyzed 106 pregnancy outcomes: 57% of pregnancy and childbirth ended with the birth of a healthy newborn, while 43% of cases have developed spontaneous abortion and premature delivery.

The aim of the study was to determine the risk of thrombosis among patients with Essential thrombocythemia based on the modern criteria of diagnosis and to reveal the treatment according to methods of research in Georgia.

Material and methods. We analyzed clinical manifestations of 25 cases of Essential thrombocythemia diagnosed in 2013-2017 at the Institute of Hematology and Transfusiology.

Among 25 patients, female was 20 (80%), male- 5 (20%). Age varies from 28 to 75 years. Patients had the following clinical manifestations: The severity of the lower limbs, numbness, pain (erythromelalgia) in 13 (52%) of cases, headache in 7 (28%), dizziness in 5 (20%), splenomegaly in 6 (24%), bleeding in 1 (4%), several discontinued pregnancy in the first trimester in 1 (4%), thrombotic complication had been diagnosed in 8 (32%) of patients (Table 1).

Table 1. Clinical manifestations of the disease in patients with Essential thrombocythemia

Number of patients	Clinical manifestations of the disease	N	%
25	The severity of the lower limbs, numbness, pain (erythromelalgia)	13	52
	headache	7	28
	Dizziness	5	20
	splenomegaly	6	24
	Bleeding	1	4
	Several discontinued pregnancy in the first trimester	1	4
	Thrombotic complications before diagnosis of the disease	8	32

Table 2. Laboratory indicators of patients with Essential thrombocythemia

Number of patients	HGB g/L	RBC x 10 ¹² /L	WBC x 10 ⁹ /L	PLT x 10 ⁹ /L	Bone marrow cytology	Bone marrow biopsy	JAK-2
25	120-160	3.7-5.2	10.2-35.5	860.0-4300.0	Bone marrow is hyper cellular with neutrophilic profile. There are a large number of megakaryocytes and their large clusters	Bone and bone marrow structure is mainly stored. There is a hyperplasia of myeloid tissue, a sharp or moderate hyperplasia of megakaryocyte. Sometimes weak fibrosis is expressed (4 patients)	3 cases

Table 3. Significant signs of thrombosis risk

Criteria	Score
Age > 60 years	1
Thrombotic complications in medical history	2
Existence of JAK-2 gene mutation	2
Risk factors from the cardiovascular system (Diabetes mellitus, Hypertension, smoking)	1

In 8 (32%) patients with thrombosis in medical history, myocardial infarction had 2 patient, ischemic stroke- 2 patient, deep vein thrombosis-2 patient, thrombosis of spleen artery -1 patient, door vein thrombosis-1 patients.

Laboratory indicators for patients at the moment of diagnosis were as follows: Hemoglobin level was 120-160g/L, Erythrocytes-3,7-5,2x10¹²/L, Leukocytes-10,2-35,5x10⁹/L, Platelets -860,0-4300,05x10⁹/L. Cytological study of bone marrow revealed hyper cellular bone marrow with neutrophilic profile. There are a large number of megakaryocytes and their large clusters. In bone marrow biopsy bone and bone marrow structure is mainly stored. There is a hyperplasia of myeloid tissue, a sharp or moderate hyperplasia of megakaryocyte. Sometimes weak fibrosis is expressed (4 patients).

JAK-2 genes can only be studied in 3 (12%) cases: in 2 (8%) cases, gene mutations were 48% and 52%, while the gene mutation with 1 (4%) patient was only 12%. But since the fibrosis in bone marrow biopsy did not appear, the working diagnosis was still an Essential thrombocythemia. These patients are tested on the background of treatment of Hydroxycarbamide (Table 2).

Increasing the number of platelets, sometimes quite sharply, may be the result of secondary reactive thrombocytosis. which may be caused by infection, inflammation, deep iron deficiency, malignant tumors, splenectomy, treatment with corticosteroids, etc.

Differential diagnosis should be performed with other myeloproliferative neoplasms (Chronic myeloid leukemia, Primary myelofibrosis, Polycythemia vera).

International Working Group on Diagnosis and Treatment of Essential thrombocythemia, including American College of Hematologists in 2007, provided diagnostic criteria of Essential thrombocythemia, which was later recognized by the WHO:

1) The number of platelets in the peripheral blood is stable over 450,0-600,0x10⁹/L.

2) Hyper cellular bone marrow with large number of megakaryocytes and their large clusters.

3) With the background of the stored bone and bone marrow structures it is observed a sharp or moderate hyperplasia of the megakaryocyte branch without fibrosis. According to the standard consensus of European pathomorphologists, myelofibrosis should not exceed MF-1 in case of Essential thrombocythemia (In the case of myelofibrosis the Primary myelofibrosis should be excluded).

4) Existence of JAK-2 gene mutation, or other genetic disorders. (The absence of JAK-2 gene mutation does not exclude diagnosis of Essential thrombocythemia).

In case of secondary, or reactive thrombocytosis are observed: 1) ESR is increased, 2) C-reactive protein is increased, 3) Fibrinogen concentration is increased, 4) Procoagulant activity of VIII factor is increased.

Results and their discussion. Based on international multicenter studies by WHO experts group, the risk of thrombosis development was predictable (WHO-ET-IPSET-thrombosis).

Based on our data, we have identified thrombotic risk groups as well as the criteria that contributed to the increased risk: these are more likely to have thrombotic complications in medical history, existence of JAK-2 gene mutation, lesser than age >60 years, risk factors from the cardiovascular system (Diabetes mellitus, Hypertension, smoking), Table 3.

From the patients who were studied, 10(40%) were in the high risk group of thrombosis, 3 (12%) in the average risk group and 12(48%) in the low risk group.

Low risk group 0-1 score; Intermediate risk group-2 score; High risk group-3 and more scores.

The goal of treatment of Essential thrombocythemia is to stop the progression of the disease and cure the symptoms of the disease. The methods of treatment for improving the quality of life of patients are multi-component and are divided into the following groups:

1) Prophylaxis of thrombotic complications (Treatment with low doses of aspirin-40-375 mg. per day);

2) Cytoreductional chemotherapy: Hydroxycarbamide, Cytarabine, Purinetol, Anagrelide, Alpha interferon (Alfa Interferon is the first line treatment for patients under the age of 40);

3) Targeted therapy- JAK-2 kinase activity inhibitors (Ruxolitinib, Jakavi);

4) Treatment of complications (Distribution of patients according to treatment methods, own data):

According to our data, 84% of the studied patients were treated with hydroxycarbamide, 4% with anagrelide and only 8% with alpha interferon.

Treatment of secondary thrombocytosis is a treatment of major disease. Small doses of aspirin can be used (75mg. per day).

Prognosis: The multi-centric retrospective analysis has shown that the transformation of the Essential thrombocythemia in

Acute myeloid leukemia was 0.5-5%, and in the Myelodysplastic syndrome -1%.

The average duration of life expectancy of 64-80% of people with Essential thrombocythemia is 10 years. The cause of death is mainly thrombotic complications. The prognosis in young women is significantly better.

REFERENCES

1. Шуваев В.Ф., Фоминых М.С.- Современные принципы диагностики и лечения эссенциальной тромбоцитемии. ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, СПб., 2014
2. Arber, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. // *Blood* 127, 2391–2405 (2016).
3. Barbui, T. et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances. // *Blood Rev.* 30, 453–459 (2016).
4. Barbui, T. et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. // *Blood Cancer J.* 5, e369 (2015).
5. Beer P. et al- Two routes to leukemic transformation following a JAK 2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm// *Blood*, 2010, #115 (14), 2891-2290.
6. Cervantes, F. & Pereira, A. Does ruxolitinib prolong the survival of patients with myelofibrosis? // *Blood*. 2017. - 129, 832–837.
7. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia // *Hematology American Society of Hematology*, 2011, #6, 215-221.
8. Haider, M. et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. // *Am. J. Hematol.* 2016. - 91, 390–394.
9. Kvasnicka H. M. et al. European LeukemiaNet study on the reproducibility of bone marrow features in masked polycythemia vera and differentiation from essential thrombocythemia. // *Am. J. Hematol.* 2017. - 92, 1062–1067.
10. Mudireddy, M. et al. The prognostic relevance of serum lactate dehydrogenase and mild bone marrow reticulin fibrosis in essential thrombocythemia. // *Am. J. Hematol.* 2017. - 92, 454–459.
11. Rotunno, G. et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. // *Blood* 2014. - 123, 1552–1555.
12. Tefferi, A. & Barbui, T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. // *Am. J. Hematol.* 2017. - 92, 94–108.
13. Tefferi, A. et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. // *Blood Adv.* 2016. - 1, 21–30.

SUMMARY

DETERMINING THE RISK OF THROMBOSIS AMONG THE PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Ghirdaladze D., Vatsadze T., Kirtava T.

Institute of Hematology and Transfusiology, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to determine the risk of thrombosis among patients with Essential thrombocythemia based on the modern criteria of diagnosis and to reveal the treatment according to methods of research in Georgia.

We analyzed clinical manifestations of 25 cases of Essential thrombocythemia diagnosed in 2013-2017 y. at the Institute

of Hematology and Transfusiology. Among 25 patients, female was 20 (80%), male - 5 (20%). Age varies from 28 to 75 years. Patients had the following clinical manifestations: The severity of the lower limbs, numbness, pain (erythromelalgia) in 13 (52%) of cases, headache in 7 (28%), dizziness in 5 (20%), splenomegaly in 6 (24%), bleeding in 1 (4%), several discontinued pregnancy in the first trimester in 1 (4%), thrombotic complication had been diagnosed in 8 (32%) of patients.

In 8 (32%) patients with thrombosis in medical history, myocardial infarction had 2 patient, ischemic stroke - 2 patient, deep vein thrombosis - 2 patient, thrombosis of spleen artery - 1 patient, door vein thrombosis - 1 patients.

Laboratory indicators for patients at the moment of diagnosis were as follows: Hemoglobin level was 120-160g/L, Erythrocytes-3,7-5,2x10¹²/L, Leukocytes-10,2-35,5x10⁹/L, Platelets - 860,0-4300,05x10⁹/L. Cytological study of bone marrow revealed hyper cellular bone marrow with neutrophilic profile. There are a large number of megakaryocytes and their large clusters. In bone marrow biopsy bone and bone marrow structure is mainly stored. There is a hyperplasia of myeloid tissue, a sharp or moderate hyperplasia of megakaryocyte. Sometimes weak fibrosis is expressed (4 patients).

JAK-2 genes can only be studied in 3 (12%) cases: in 2 (8%) cases, gene mutations were 48% and 52%, while the gene mutation with 1 (4%) patient was only 12%.

Based on international multi-center studies by WHO experts group, the risk of thrombosis development was predictable (WHO-ET-IPSET-thrombosis).

Based on our data, we have identified thrombotic risk groups as well as the criteria that contributed to the increased risk: these are more likely to have thrombotic complications in medical history, existence of JAK-2 gene mutation, lesser than age >60 years, risk factors from the cardiovascular system (Diabetes mellitus, Hypertension, smoking).

From the patients who were studied, 10 (40%) were in the high risk group of thrombosis, 3 (12%) in the average risk group and 12 (48%) in the low risk group.

The goal of treatment of Essential thrombocythemia is to stop the progression of the disease and cure the symptoms of the disease. The methods of treatment for improving the quality of life of patients are multi-component and are divided into the following groups: 1) Prophylaxis of thrombotic complications; 2) cytoreductional chemotherapy; 3) targeted therapy- JAK-2 kinase activity inhibitors; 4) treatment of complications.

Keywords: essential thrombocythemia, thrombocytosis, JAK-2 gene mutation.

РЕЗЮМЕ

ВЫЯВЛЕНИЕ РИСКА ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

Гирдаладзе Д.М., Вацадзе Т.М., Киртава Т.Г.

Институт гематологии и трансфузиологии Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение риска тромбоза у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией с использованием современных критериев диагностики и разработка алгоритма лечения.

Проанализированы 25 случаев эссенциальной тромбоцитемии, диагностированных в 2013-2017 гг. в Институте гематологии и трансфузиологии. Среди 25 пациентов жен-

щин было 20 (80%), мужчин – 5 (20%). Возраст больных варьировал в пределах от 28 до 75 лет. У пациентов выявлены следующие клинические проявления: тяжесть в нижних конечностях, их онемение, боль (эритромелалгия) у 13 (52%) пациентов, головная боль - у 7 (28%), головокружение - у 5 (20%) пациентов, спленомегалия - у 6 (24%), кровотечения - у 1 (4%), прерванная беременность в первом триместре - у 1 (4%), тромботические осложнения диагностированы у 8 (32%) пациентов, из них в 2 случаях в анамнезе показан инфаркт миокарда, у 2 пациентов - ишемический инсульт, у 2 - тромбоз глубоких вен, у одного пациента - тромбоз селезеночной артерии, у одного - тромбоз дверной вены.

Лабораторные показатели для пациентов на момент постановки диагноза были следующими: уровень гемоглобина составлял 120-160 г/л, эритроцитов - $3,7-5,2 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов - $10,2-35,5 \times 10^9/л$, тромбоцитов - $860, 0-4300,0 \times 10^9/л$. Цитологическое исследование костного мозга выявило гиперклеточный костный мозг с нейтрофильным профилем. Обнаружены большое количество мегакариоцитов и их крупные скопления. Установлена гиперплазия миелоидной ткани, острая или умеренная гиперплазия мегакариоцита. Выраженный слабый фиброз отмечается в 4 случаях. Гены JAK-2 изучались в 3 (12%) случаях: в 2 (8%) случаях генные мутации составили 48% и 52%, соответственно, у 1 (4%) пациента генная мутация составила 12%.

Опираясь на международные многоцентровые исследования группы экспертов ВОЗ, риск развития тромбоза был предсказуемым (WHO-ET-IPSET-тромбоз). На основании полученных нами данных, определены группы тромботического риска и критерии, способствующие увеличению этих рисков: тромботические осложнения, наличие мутации гена JAK-2, возраст <60 лет, риск факторы сердечно-сосудистой системы (сахарный диабет, гипертония, курение). Из обследованных пациентов 10 (40%) распределены в группу высокого риска тромбоза, 3 (12%) - в группу среднего риска и 12 (48%) - в группу низкого риска. Тактика лечения эссенциальной тромбоцитемии состоит в остановке прогрессирования заболевания и излечении симптомов заболевания. Методы лечения для улучшения качества жизни пациентов являются многокомпонентными и делятся на следующие группы: 1) профилактика тромботических осложнений, 2) циторедуктивная химиотерапия, 3) таргетная терапия - ингибиторы активности киназы JAK-2, 4) лечение осложнений.

რეზიუმე

ესენციური თრომბოციტემიით დაავადებულთა შორის თრომბოზის რისკის განსაზღვრა

დ.ღირდალაძე, თ.ვაწაძე, თ.კირტავა

ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ესენციური თრომბოციტემიით დაავადებულთა შორის თრომბოზის რის-

კის განსაზღვრა დიაგნოსტიკის თანამედროვე კრიტერიუმებზე დაყრდნობით და საქართველოში არსებული კვლევის მეთოდების გამოყენებით მკურნალობის ტაქტიკის შემუშავება.

შესწავლილია ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტში 2013-2017 წელს დიაგნოსტირებული ესენციური თრომბოციტემიით დაავადებულთა 25 შემთხვევა, მათგან 20 (80%) ქალი, 5 (20%) - მამაკაცი, ასაკი მერყეობდა 28-75 წ. ფარგლებში. 13 (52%) პაციენტს აღენიშნებოდა ქვემო კიდურების სიმძიმე, დაბუჟება, ტკივილი (ერიტრომელალგია), თავის ტკივილი - 7 (28%), თავბრუსხვევა - 5 (20%), სპლენომეგალია - 6 (24%), სისხლდენა - 1 (4%), თრომბოზული გართულებები დიაგნოსტირდა 8 (32%) შემთხვევაში. ლაბორატორიულმა კვლევამ აჩვენა: ჰემოგლობინი - 120-160 გ/ლ, ერიტროციტები - $3,7-5,2 \times 10^{12}/ლ$, ლეიკოციტები - $10,2-35,5 \times 10^9/ლ$, თრომბოციტები - $860,0-4300,0 \times 10^9/ლ$. ძვლის ტვინის ციტოლოგიურმა გამოკვლევამ გამოავლინა ჰიპერკელულური ძვლის ტვინი ნეიტროფილური პროფილით, ასევე მეგაკარიოციტების სიჭარბე და თრომბოციტების დიდი გროვების არსებობა. ტრეპანობიოფსიით-ძვლისა და ძვლის ტვინის სტრუქტურა ძირითადად შენახულია, აღინიშნება მიელოიდური ქსოვილის ჰიპერპლაზია, მეგაკარიოციტული აპარატის მკვეთრი ან ზომიერი ჰიპერპლაზია, ზოგჯერ სუსტად გამოხატული ფიბროზი (4 პაციენტი). JAK-2 გენის შესწავლა მოხერხდა მხოლოდ 3(12%) შემთხვევაში, მათგან 2(8%) შემთხვევაში JAK-2 გენის მუტაცია იყო 48% და 52%, შესაბამისად, ხოლო 1 შემთხვევაში კი 12%.

ჯანმოს ექსპერტთა ჯგუფის მიერ ჩატარებულ საერთაშორისო, მრავალმხრივ კვლევებზე დაყრდნობით თრომბოზის განვითარების რისკი პროგნოზირებადია (WHO-ET-IPSET-თრომბოზები). მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით გამოვლენილია თრომბოზული გართულებების რისკის ჯგუფები და დადგებილია გართულებების რისკ-ფაქტორები: თრომბოზული გართულებები ანამნეზში, JAK-2 გენის მუტაცია, ასაკი <60 წელზე, გულსისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა რისკ ფაქტორები (შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია, მწვევლობა). შესწავლილ პაციენტთაგან 10 (40%) მოხვდა თრომბოზის განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფში, 3 (12%) - საშუალო რისკის ჯგუფში, ხოლო 12 (48%) დაბალი რისკის ჯგუფში. ესენციური თრომბოციტემიის მკურნალობის მიზანს წარმოადგენს დაავადების პროგრესირების შეჩერება და დაავადების სიმპტომების კუპირება. ავადმყოფთა სიცოცხლის ხარისხის გასაუმჯობესებლად მკურნალობის მეთოდები მრავალკომპონენტურია და იყოფა შემდეგ ჯგუფებად: 1) თრომბოზული გართულებების პროფილაქტიკა, 2) ციტორედუქციული თერაპია, 3) ტარგეტული თერაპია- JAK-2 კინაზის აქტივობის მახლოკირებელი პრეპარატები, 4) გართულებების მკურნალობა.

THE STUDY OF THE EXPRESSION OF CDH1, KI67, P53 AND HER2 IN DIFFUSE GASTRIC CARCINOMA

Muzashvili T., Tutisani A., Chabradze G., Beridze N., Museridze N.

Tbilisi Medical Academy after P. Shotadze, Georgia

Gastric cancer represents the fifth most common malignancy and third most common cause of cancer deaths worldwide [10]. According to Lauren classification malignant gastric tumors are divided into two sub-groups: intestinal and diffuse [7]. The later represents one of the most aggressive type of tumor, which also includes hereditary gastric carcinoma (autosomal dominant syndrome). Hereditary gastric carcinoma is caused by the mutation in CDH1 gene [6]. Macroscopically the lesion is represented with intraepithelial carcinoma, without the involvement of superficial mucosa. Therefore, it is difficult to detect the lesion by endoscopic investigation at earlier stage. Hence, in case of the detection of CDH1 mutation complete gastrectomy is advised [12]. The study of 45 gastric biopsy specimens indicated the presence of CDH1 mutations in 28.3% of cases. Whilst in gastrectomy specimens this number increased up to 87.9%. These cases were mainly represented with intraepithelial carcinoma, even in cases with macroscopically intact superficial mucosa [9]. Several different studies indicated that in cases of CDH1 germline mutation, in situ diffuse gastric carcinoma was seen in 100% of cases after gastrectomy. Such lesion microscopically is usually detected in only on vision field, therefore it is recommended that in the presence of CDH1 mutation tissue material should be completely processed [11]. The studies from 2018-2019 years indicate that gastrectomy represents the only method for the treatment and the prevention of malignant transformation [2,14]. There are several risk-groups: (1) first and second degree relatives of individuals diagnosed with gastric diffuse carcinoma at the age of younger than 40 years; (2) patients with breast lobular carcinoma diagnosed at the age younger than 50 years and their first and second degree relatives; (3) first degree relatives of the patients diagnosed with gastric diffuse carcinoma at the age of 18-30. It has been shown that the mutations of CDH1 is frequent in mentioned risk-groups. In case of the presence of the mutation, gastrectomy, followed by histopathological and immunohistochemical method remains as a gold standard [4]. Until now there is no information about the potential correlation between CDH1 mutation and the presence of HER2 expression, proliferation activity and oncoprotein p53 expression. Therefore, the aim of our study was to investigate the association between the presence of CDH1 mutation and its association with the expression of HER2, proliferation activity and oncoprotein p53 expression in diffuse gastric carcinoma.

Material and methods. Study included altogether 50 formalin-fixed and paraffin-embedded tissue material from the diagnostic, research and teaching centre of Tbilisi State Medical

University. From 50 samples, 10 cases were control group of normal gastric tissue, 20 cases were diffuse gastric carcinoma and 20 cases were enteric type gastric carcinoma.

4µ FFPE tissue sections were deparaffinized in xylene, rehydrated by using serial dilutions of ethanol (96%, 80%, 70%) and heat mediated antigen retrieval has been performed. Ready to use antibodies against the following antigens were used: CDH1 (MCH-38, Invitrogen), Ki67 (EP5, Bio SB), p53 (DO-7, Leica) and Her2 (EP3, Bio SB). Staining and visualisation has been performed using Bond polymer refine detection system. The number of positive cells were counted in 10HPF. Proliferation index was defined based on the ratio of Ki67 positive tumor cells to total number of tumor cells at 10HPF. Proliferation index >30% was considered as high and proliferation index ≤30% was considered as low. Her2 evaluation was based on Hofmann 4-tier scoring system, as following: membranous positivity is not detected – negative (0); weak membranous positivity in about 10% of cells – negative (1+); moderate membranous positivity in >10% of cells – borderline positivity (2+) and sharp membranous positivity in >10% of cells – positivity (3+).

Correlations were assessed using Pearson correlation and X2 test. Comparisons between groups were assessed using Kruskal-wallis test. P value <0.05 was considered as significant in all tests. All statistical analysis has been performed using SPSS V.19.0 software.

Results and discussion. The results of the study showed that in all 10/10 (100%) cases of normal stomach CDH1 was positive, as well as in all 20/20 (100%) cases of enteric gastric carcinoma. In diffuse gastric carcinoma 12/20 (60%) cases were CDH1 positive, whilst 8/20 (40%) cases were CDH1 negative. The analysis of Ki67 labelling index indicated that in all 10/10 (100%) cases of normal stomach proliferation index was low, in enteric type gastric carcinoma 12/20 (60%) cases were characterised with high proliferation index, whilst 8/20 (40%) cases were characterised with low proliferation index. In diffuse gastric carcinoma 15/20 (75%) cases were characterised with high proliferation index and 5/20 (25%) cases were characterised with low proliferation index. The analysis of p53 expression showed that p53 was negative in all 10/10 (100%) cases of normal stomach. In enteric carcinoma 9/20 (45%) cases were p53 positive and 11/20 (55%) cases were p53 negative. In diffuse carcinoma of the stomach 10/20 (50%) cases were p53 positive and 10/20 (50%) cases were p53 negative. Her2 was negative in all 10/10 (50%) cases of normal stomach. Her2 positivity was detected in 2/20 (10%) cases of enteric carcinoma and in 3/20 (15%) cases of diffuse gastric carcinoma. Whilst Her2 was negative in 18/20 (90%) enteric carcinoma and 17/20 (85%) diffuse carcinoma.

Table 1. Distribution of CDH1, Ki67, p53 and Her2 in groups

	CDH1		Ki67		P53		HER2	
	Positive	Negative	High (>30)	Low (≤30)	Positive	Negative	Positive	Negative
Normal stomach	10	0	0	10	0	10	0	10
Enteric carcinoma	20	0	12	8	9	11	2	18
Diffuse carcinoma	12	8	15	5	10	10	3	17

Table 2. Distribution of Ki67, p53 and Her2 in CDH1 positive and negative groups in cases with diffuse gastric carcinoma

	Diffuse carcinoma						Total N
	Ki67		P53		HER2		
	High (>30)	Low (≤30)	Positive	Negative	Positive	Negative	
CDH1 positive	7	5	6	6	0	12	12
CDH1 negative	8	0	7	1	3	5	8

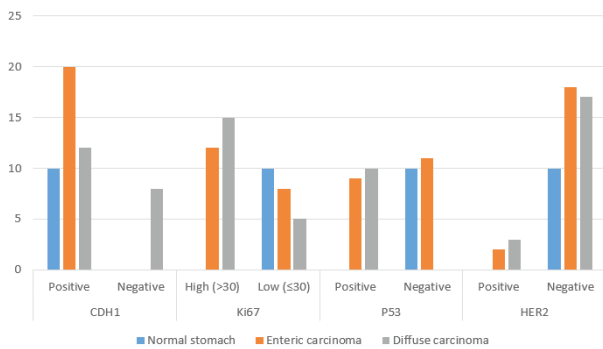


Fig. 1. Distribution of CDH1, Ki67, p53 and Her2 in groups.

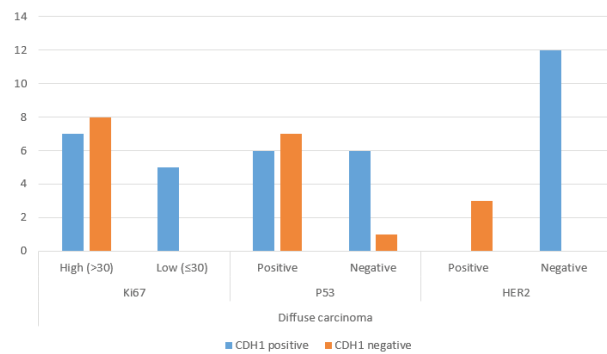
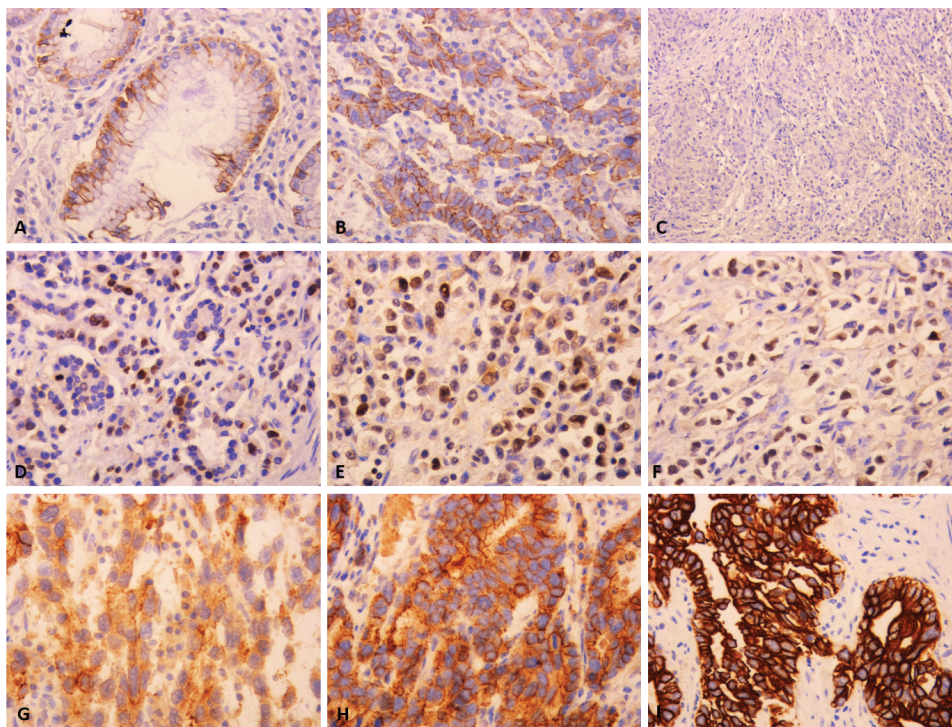


Fig. 2. Distribution of Ki67, p53 and Her2 in CDH1 positive and negative groups in cases with diffuse gastric carcinoma



Pic. 1. A. CDH1 positivity in normal gastric mucosa; B. CDH1 positivity in diffuse gastric carcinoma; C. CDH1 loss in diffuse gastric carcinoma; D. Low Ki67 labelling index in diffuse gastric carcinoma; E. High Ki67 labelling index in diffuse gastric carcinoma; F. p53 positivity in diffuse gastric carcinoma; G. Her2 1+ negative in diffuse gastric carcinoma; H. Her2 2+ borderline positivity in diffuse gastric carcinoma; I. Her2 3+ positive in diffuse gastric carcinoma, IHC, x400

The distribution of Ki67, p53 and Her2 in CDH1 positive and negative groups were following: from 12 CDH1 positive cases high Ki67 index was detected in 7/12 (58.3%) and low Ki67 index was detected in 5/12 (41.7%) cases; from 8 CDH1 negative cases, in all 8/8 (100%) cases Ki67 labelling index was

high; from 12 CDH1 positive cases positive p53 was detected in 6/12 (50%) and negative p53 was detected in 6/12 (50%) cases; from 8 CDH1 negative cases, positive p53 was detected in 7/8 (87.5%) cases and negative p53 was detected in 1/8 (12.5%) cases; from 12 CDH1 positive cases positive Her2 was detected

in 0/12 (0%) and negative Her2 was detected in 12/12 (100%) cases; from 8 CDH1 negative cases, positive Her2 was detected in 3/8 (37.5%) cases and negative p53 was detected in 5/8 (62.5%) cases.

The analysis of our study results indicates that CDH1 mutations are not detected in normal gastric tissue and in enteric type carcinoma, which is reflected with CDH1 positivity. In diffuse gastric carcinoma mutations of CDH1 is detected in 40% of cases, which is reflected as CDH1 protein negativity by immunohistochemistry. High Ki67 labelling index was detected in 60% enteric type adenocarcinoma, whilst high Ki67 labelling index was detected in 75% of diffuse gastric carcinoma. P53 positivity/mutation was detected in 45% of the cases of enteric type adenocarcinoma, whilst it was detected in 50% of diffuse type gastric carcinoma. Her2 was positive in 10% of enteric type gastric carcinoma and it was positive in 15% of diffuse type gastric carcinoma.

Comparative analysis of Ki67, p53 and Her2 expression in CDH1 positive and CDH1 negative groups indicated that all diffuse gastric carcinoma cases with CDH1 mutation are characterised with high proliferation index. Whilst in cases without CDH1 mutations, high Ki67 index is detected in 58.3% and low Ki67 index is detected in 41.7% cases. With regards to p53 mutations, 87.5% of cases with CDH1 mutations were p53 mutation positive, whilst only 12.5% of cases were p53 mutation negative. The analysis of Her2 expression indicated that all Her2 positive cases in diffuse gastric carcinoma are detected in CDH1 mutation positive cases.

CDH1 gene is the coding gene for E-cadherin, which is located in chromosome 16q22.1 and consists of 16 exons [6]. E-cadherin is the member of the cadherin family [13]. Cadherins are group of glycoproteins which mediate cell-cell adhesion. The reduction or complete loss E-cadherin is detected in many types of solid tumors and it is associated with increased invasiveness and correlates with higher grade, advanced stage and worse survival outcomes [13]. E-cadherin exerts its tumour suppressing role mainly by sequestering β -catenin from its binding to LEF (Lymphoid enhancer factor. Mutations in CDH1 gene in familial gastric cancer has been described across the whole gene, which includes 16 exons [5]. Mutations include small insertions and deletions, nonsense mutations, splice site mutations and large exon deletions and missense mutations [3]. Mice experiments show that the loss of CDH1 expression only is not enough for the development of gastric carcinoma and other tumor suppressors such as p53 also play a role [8]. Indeed, in our study we have found that the absolute majority of diffuse gastric cancer cases with CDH1 loss are characterised with p53 mutation. Some studies also indicate the functional relationship between Her2 and E-cadherin. Caggiari et al., reported that CDH1 polymorphisms are frequently associated with Her2 positive gastric cancer [1]. In our study we have also found that all Her2 positive cases in diffuse gastric carcinoma were in CDH1 mutation positive group. To the best of our knowledge we are first who studied the proliferation index in CDH1 positive and negative diffuse gastric carcinomas. We have found that all Ki67 labelling index is significantly higher in CDH1 negative group compared to CDH1 positive group. Which means that cases with CDH1 mutation are characterised with more aggressive behaviour.

Conclusions. CDH1 mutations, reflected with CDH1 protein loss by immunohistochemistry are detected in 40% of diffuse gastric carcinomas, whilst it is not detected in enteric type gastric carcinomas. Diffuse gastric carcinomas with CDH1 mutations are characterised with more aggressive phenotype, particularly with the presence of higher Ki67 labelling index, p53

mutations and the presence of Her2 positivity. In cases of histological diagnosis of diffuse gastric carcinoma CDH1 testing is recommended.

REFERENCES

1. Caggiari L. et al. Characterizing metastatic HER2-positive gastric cancer at the CDH1 haplotype. *Int. J. Mol. Sci* 2018; 19(1): 1–15.
2. DiBrito S.R., Blair A.B., Prasath V., Habibi M., Harmon J.W., Duncan M.D. Total Gastrectomy for CDH-1 Mutation Carriers: An Institutional Experience. *J. Surg. Res.* 2-19.
3. Guilford P., Humar B., Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice *Gastric Cancer* 2010; 13(1): 1–10.
4. Herraiz M., Valenti V., Sola J., Perez-Rojo P., Rotellar F., Cienfuegos J.A. Hereditary diffuse gastric cancer: strategies to reduce tumoral risk. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2012; 104(6): pp. 326–329, Jun. 2012.
5. Li D., Lo W., Rudloff U. Merging perspectives: genotype-directed molecular therapy for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) and E-cadherin-EGFR crosstalk. *Clin. Transl. Med.* 2018; 7 (1): 7.
6. Luo W., Fedda F., Lynch P., Tan D. CDH1 Gene and Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Molecular and Histological Alterations and Implications for Diagnosis And Treatment. *Front. Pharmacol.* 2018; 9:1–9.
7. Ma J., Shen H., Kapesa L., Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review). *Oncol. Lett.* 2016; 11(5): 2959–2964.
8. Park J.W. et al. Multi-omics analysis identifies pathways and genes involved in diffuse-type gastric carcinogenesis induced by E-cadherin, p53, and Smad4 loss in mice. *Mol. Carcinog.* 2018; 57(7): 947–954.
9. Pinheiro H., Oliveira C., Seruca R., Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer - Pathophysiology and clinical management. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014; 28(6): 1055–1068.
10. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. “Cancer statistics, 2019. *CA. Cancer J. Clin.* 2019; 69(1): 7–34.
11. Shepard B., Yoder L., Holmes C. Prophylactic Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *ACG case reports J.* 2016; 3(4): e179–e179.
12. van der Post R.S. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J. Med. Genet.* 2015; 52(6): 361–374.
13. Wong SM., Fang C.M., Chuah L.H., Leong C.O., Ngai S.C. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018; 121(4): 11–22.
14. Worster E. et al. The impact of prophylactic total gastrectomy on health-related quality of life: a prospective cohort study. *Ann. Surg.* 2014; 260(1): 87–93.

SUMMARY

THE STUDY OF THE EXPRESSION OF CDH1, KI67, P53 AND HER2 IN DIFFUSE GASTRIC CARCINOMA

Muzashvili T., Tutisani A., Chabradze G., Beridze N., Museridze N.

Tbilisi Medical Academy after P. Shotadze, Georgia

Gastric cancer represents the fifth most common malignancy and third most common cause of cancer deaths worldwide.

There are two major types of gastric carcinoma: enteric type and diffuse type. Diffuse type gastric cancer is frequently associated with the mutations in E-cadherin coding gene CDH1. In cases of CDH1 mutations complete gastrectomy is indicated. CDH1 mutations are reflected with CDH1 protein loss by immunohistochemistry. The relationship between CDH1 mutations and other markers of tumour aggressiveness, such as tumour proliferation index and the presence of p53 mutations and Her2 amplification is not well studied. Therefore, the aim of our study was to analyse the correlation between CDH1 loss and the expression of Ki67 proliferation marker, mutant oncoprotein p53 and Her2. Standard immunohistochemistry was used to detect the following antigens: CDH1 (MCH-38, Invitrogen), Ki67 (EP5, Bio SB), p53 (DO-7, Leica) and Her2 (EP3, Bio SB). The study results showed that CDH1 mutations, reflected with CDH1 protein loss by immunohistochemistry are detected in 40% of diffuse gastric carcinomas, whilst it is not detected in enteric type gastric carcinomas. Diffuse gastric carcinomas with CDH1 mutations are characterised with more aggressive phenotype, particularly with the presence of higher Ki67 labelling index, p53 mutations and the presence of Her2 positivity. In cases of histological diagnosis of diffuse gastric carcinoma CDH1 testing is recommended.

Keywords: diffuse gastric carcinoma, tumour proliferation index, tumor-associated antigens, CDH1 mutation, HER2 expression, oncoprotein p53.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КОЭКСПРЕССИИ CDH1, KI67, P53 И HER2 В КАРЦИНОМЕ ЖЕЛУДКА ДИФFUЗНОГО ТИПА

Музашвили Т.З., Тутисани А.А., Чабрадзе Г.Г.,
Беридзе Н.А., Мусеридзе Н.Г.

Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе, Грузия

Карцинома желудка пятая по частоте злокачественная болезнь и третья среди причин смертности в мировом масштабе. Различают 2 основных типа карцином желудка: карцинома энтерального и карцинома диффузного типов. Карцинома диффузного типа часто ассоциируется с CDH1 мутацией кодирующего гена E-кадгерина. При мутациях этого гена показана полная гастрэктомия. Иммуногистохимически при CDH1 мутациях выявляется потеря этого белка. Связь CDH1 мутации и других маркеров агрессивности опухоли, таких как пролиферативный индекс, экспрессия онкопротеина p53 и экспрессия Her2 недостаточно изучены.

Целью данного исследования явилось определение связи между потерей CDH1 белка и экспрессией пролиферативного маркера Ki67, наличием мутантного онкопротеина p53 и экспрессией Her2.

Стандартным иммуногистохимическим методом выявлены следующие антигены: CDH1 (MCH-38, Invitrogen), Ki67 (EP5, Bio SB), p53 (DO-7, Leica) и Her2 (EP3, Bio SB).

Результаты исследования показали, что CDH1 мутация, которая иммуногистохимически выявляется потерей CDH1 белка, отмечается в 40% случаев диффузных карцином желудка, а в энтеральных типах карцином желудка не выявляется. Диффузные карциномы желудка с CDH1 мутацией характеризуются более агрессивным фенотипом - высоким пролиферативным индексом, наличием мутантного онкопротеина p53 и позитивным Her2. При гистологических диагнозах диффузных карцином желудка авторы рекомендуют проведение CDH1 тестирования.

რეზიუმე

CDH1, Ki67-ის, P53-ის და HER2-ის თანაექსპრესიის თავისებურებანი კუჭის დიფუზური ტიპის კარცინომაში

თ.მუზაშვილი, ა.თუთისანი, გ.ჩაბრაძე, ნ.ბერიძე, ნ.მუსერიძე

პ.შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია, საქართველო

კუჭის კარცინომა წარმოადგენს სიხშირით მეხუთე ავთვისებიან დაავადებას, ხოლო სიკვდილიანობის სიხშირით მესამე მიზეზს მსოფლიო მასშტაბით. არჩევნ კუჭის კარცინომის ორ ძირითად ტიპს: ენტერული ტიპის კარცინომა და დიფუზური ტიპის კარცინომა. დიფუზური ტიპის კარცინომა ხშირ შემთხვევაში ასოცირდება E-კადჰერინის მაკოდირებელი გენის, CDH1-ის მუტაციასთან. ამ გენის მუტაციის შემთხვევაში ნაჩვენებია სრული გასტრექტომია. იმუნოჰისტოქიმიურად CDH1-ის მუტაციის შემთხვევაში ვლინდება ამ ცილის დაკარგვა. კავშირი CDH1 მუტაციას და სიმსივნის აგრესიულობის სხვა მარკერებს შორის, როგორებიცაა პროლიფერაციული ინდექსი, ონკოპროტეინი p53-ის ექსპრესია და Her2-ის ექსპრესია სადღეისოდ არ არის საკმარისად შესწავლილი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა CDH1 ცილის დაკარგვასა და Ki67 პროლიფერაციული მარკერის ექსპრესიას, მუტანტ ონკოპროტეინი p53-ის არსებობასა და Her2-ის ექსპრესიას შორის კავშირის განსაზღვრა. სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიით გამოვლენილი იყო შემდეგი ანტიგენები: CDH1 (MCH-38, Invitrogen), Ki67 (EP5, Bio SB), p53 (DO-7, Leica) და Her2 (EP3, Bio SB). კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ CDH1 მუტაცია, რომელიც იმუნოჰისტოქიმიურად აისახება CDH1 ცილის დაკარგვით, აღინიშნება კუჭის დიფუზური კარცინომების 40%-ში, მაშინ როდესაც იგი არ ვლინდება კუჭის ენტერული ტიპის კარცინომებში. კუჭის დიფუზური კარცინომები CDH1 მუტაციით ხასიათდება შედარებით უფრო აგრესიული ფენოტიპით, კერძოდ Ki67-ის მაღალი მონიშვნის ინდექსით, მუტაციური p53-ის არსებობით და Her2 პოზიტიურობით. კუჭის დიფუზური კარცინომის ჰისტოლოგიური დიაგნოზის შემთხვევაში ავტორების მიერ რეკომენდებულია CDH1-ზე ტესტირების გაკეთება.

КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА СЕСТРИНСКОЙ СЛУЖБЫ

¹Бекбергенова Ж.Б., ¹Дербисалина Г.А., ¹Умбетжанова А.Т., ²Койков В.В.

¹Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Нур-Султан;

²Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Нур-Султан, Казахстан

Ключевые показатели эффективности (КПИ) используются для измерения или мониторинга производительности в областях и сферах, в которых возможно измерять качество и эффективность. Используется КПИ как методика оценки деятельности и/или активность. Методику используют, чтобы показать вклад каждого сотрудника или отдела/департамента в производительность. Показатели эффективности обычно согласовываются на национальном или локальном уровне [2,4]. Национальными примерами являются достижение определенных показателей скрининга или проведение вмешательств в течение определенного периода времени. К местным показателям можно отнести количество проконсультированных больных или проведенных манипуляций в течение определенного времени [5]. При выборе показателя эффективности для службы сестринской деятельности необходимо провести анализ рекомендаций по проверке эффективности. Для этого необходимо определить, что может произойти на пути пациента и как часто это происходит [4].

Материал и методы. В рамках внедрения новой модели управления сестринской службы в Республике Казахстан (РК) в 2018 г. рабочей группой, состоящей из представителей медицинских организаций (главных и старших медицинских сестер) – участников пилота по внедрению новой модели управления сестринской службы, разработаны ключевые индикаторы оценки деятельности сестринской службы, предназначенные для демонстрации влияния сестринской работы на качество ухода за пациентами [7]. Данные индикаторы направлены на оценку структуры сестринской

службы (С), сестринского процесса (П) и результатов деятельности специалистов сестринского дела (Р) в организациях, оказывающих амбулаторно-поликлиническую и стационарную помощь [2,5,7].

В качестве метода исследования использовалась оценка деятельности сестринской службы в медицинских организациях по оценочным формам, включающим перечень КПИ, указанных в таблице 1. Материалом исследования служили результаты заполнения оценочных листов главными медицинскими сестрами 31 медицинской организации в 7 регионах Республики Казахстан, включенных в пилот по внедрению новой модели управления сестринской службы (далее – пилотные медицинские организации). Исследование проведено в IV квартале 2019 г. путем отправки писем-запросов с оценочными формами в Управления здравоохранения областей и городов Астана, Алматы и Шымкент. По поручению региональных Управлений здравоохранения 31 пилотная медицинская организация представила заполненную оценочную форму, содержащую оценку деятельности специалистов сестринского дела за период работы с 1 января по 30 сентября 2019 г. Каждая пилотная медицинская организация заполняла одну оценочную форму. Оценочная форма заполнялась главной медсестрой организации.

Данные оценочных форм отдельных пилотных медицинских организаций сведены в единую базу данных и обработаны с использованием методов вариационной статистики. Для каждого индикатора рассчитаны среднее значение, доверительный интервал и медиана Перечень КПИ представлен в таблице 1.

Таблица. Перечень КПИ оценки сестринской службы

№	Индикатор
Оценка структуры сестринской службы	
С-1	доля медсестер, прошедших повышение квалификации по расширенным функциям, в общем числе медсестер организации (%)
С-2	среднее количество часов обучения в расчете на одну медсестру (общее число обучения часов медсестер/число медсестер по штату), часы
С-3	доля медсестер, прошедших обучение по гигиене рук, в их общем числе (%)
С-4	доля медсестер, прошедших обучение навыкам в чрезвычайных ситуациях, в их общем числе (%)
С-5	доля медсестер - прикладных и академических бакалавров в их общем числе (%)
С-6	коэффициент текучести кадров среди медсестер (доля уволившихся медсестер в их общем числе за плановый период), %
С-7	коэффициент текучести кадров среди медсестер-бакалавров (доля уволившихся медсестер-бакалавров в их общем числе за плановый период), %
С-8	количество пациентов, обратившихся в приемный покой, в расчете на одну медсестру-триаж, в дневную смену
С-9	количество пациентов, обратившихся в приемный покой, в расчете на одну медсестру-триаж, в ночную смену
С-10	количество пациентов, в расчете на одну медсестру в одну смену в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) (n)
С-11	количество пациентов в расчете на одну медсестру в одну смену, в среднем, по всем отделениям стационара (n)
С-12	количество прикрепленного населения на одну медсестру в поликлинике (n)

C-13	количество пациентов, находящихся на учете в рамках патронажа беременных и детей, на одну медсестру в поликлинике (n)
C-14	количество пациентов, находящихся на учете в рамках программы управления заболеваниями, на одну медсестру в поликлинике (n)
C-15	количество посещений пациентов поликлиники в один день работы поликлиники в расчете на одну медсестру (n)
C-16	количество посещений на дому медсестер, в среднем, на одну медсестру в день (n)
C-17	обеспеченность медсестер компьютерами/планшетами от общей потребности медсестер в компьютерах/планшетах (%)
C-18	среднее количество дней наставничества принятой на работу медсестры (дн.)
Оценка сестринского процесса	
П-1	среднее время пациента с момента поступления до встречи с медсестрой (мин.)
П-2	среднее время пациента с момента поступления до встречи с врачом (мин.)
П-3	среднее время, в течение которого медсестры оказывают пациенту экстренную, срочную и несрочную медицинскую помощь при поступлении в приемный покой (мин.)
П-4	доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по уходу за трахеотомической трубкой для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с трахеотомической трубкой (%)
П-5	доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по уходу за назогастральным зондом для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с назогастральным зондом (%)
П-6	доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по уходу за колостомой для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с колостомой (%)
П-7	доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по промыванию мочевого пузыря для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с промыванием мочевого пузыря (%)
П-8	доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по катетеризации мочевого пузыря для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с катетеризацией мочевого пузыря (%)
П-9	процент заполнения документации по проведению генеральной уборки в режимных кабинетах от общего числа генеральных уборок (%)
П-10	процент заполнения документации по проведению предстерилизационной очистки в централизованной стерилизационной лаборатории от общего числа предстерилизационных очисток в центральной стерилизационной лаборатории (ЦСЛ) (%)
П-11	доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по обучению пациентов, в общем числе пациентов в отделении (%)
П-12	доля пациентов, которым медсестра заполнила шкалу оценки боли, в общем числе пациентов в отделении (%)
П-13	доля пациентов, которым медсестра заполнила документацию по оценке риска и противопролежневым мероприятиям, в общем числе пациентов, находящихся в отделении на постельном режиме (%)
П-14	доля новорожденных с экстремально низкой массой тела от 500 до 1000 гр, у которых взяты анализы на бактериальный посев (%)
П-15	доля медсестер, подтвердивших соблюдение правильной гигиены рук в ходе прямого наблюдения, в общем числе медсестер (%)
П-16	доля больных, обученных использованию карманного ингалятора, в общем числе больных бронхиальной астмой, состоящих на учете в поликлинике (%)
П-17	доля больных, обученных использованию глюкометра, в общем числе больных сахарным диабетом, состоящих на учете в поликлинике (%)
П-18	доля выполненных патронажей медсестры на дому детей в возрасте до 2 месяцев от числа требуемого охвата патронажем (по 4 патронажа медсестры на каждого ребенка до 2 месяцев) (%)
П-19	доля выполненных патронажей медсестры на дому беременных женщин от числа требуемого охвата патронажем в рамках универсальной модели патронажа (%)
П-20	количество выполненных патронажей медсестры на дому беременных женщин в группе риска в рамках прогрессивной модели патронажа, в расчете на одну беременную женщину в группе риска (n)
П-21	доля детей до 1 года, которым выполнены плановые прививки, из общего числа детей в возрасте до 1 года, находящихся на учете в поликлинике (%)

П-22	доля пациентов с сахарным диабетом, которым медсестрой проведено обучение и задокументирована сестринская документация по консультированию относительно питания и избыточной массы тела, из числа всех пациентов с сахарным диабетом, находящихся на учете в поликлинике (%)
П-23	доля пациентов с сахарным диабетом, которым медсестрой проведено обучение и задокументирована сестринская документация по уходу за стопами, из числа всех пациентов с сахарным диабетом, находящихся на учете в поликлинике (%)
П-24	доля пациентов с артериальной гипертензией, которым медсестрой проведена оценка риска сердечно-сосудистых осложнений SCORE, из числа всех пациентов с артериальной гипертензией, находящихся на учете в поликлинике (%)
П-25	доля пациентов с артериальной гипертензией, которым медсестрой проведено обучение в школе здоровья и задокументирована сестринская документация по обучению, из числа всех пациентов с артериальной гипертензией, находящихся на учете в поликлинике (%)
П-26	доля беременных женщин, прошедших обучение по беременности и родам в школе для беременных, из общего числа беременных женщин, находящихся на учете в поликлинике (%)
Оценка результатов деятельности специалистов сестринского дела	
Р-1	количество случаев сестринских ошибок при оказании назначенной врачом лекарственной терапии (n)
Р-2	количество случаев падений в стационаре (n)
Р-3	количество случаев пролежней (n)
Р-4	доля пациентов, у которых зарегистрированы случаи инфекционных осложнений постановки периферического венозного катетера в общем числе пациентов с периферическим венозным катетером (%)
Р-5	доля пациентов, у которых зарегистрированы случаи инфекционных осложнений после катетеризации мочевого пузыря в общем числе пациентов с катетеризацией мочевого пузыря (%)
Р-6	доля выявленных случаев сепсиса у новорожденных с экстремально низкой массой тела от 500 до 1000 гр (%)
Р-7	частота экстренных госпитализаций по причине осложнений, связанных с сестринским процессом, из общего числа экстренных госпитализаций (%)
Р-8	удовлетворенность пациентов работой медсестры по 5-бальной шкале
Р-9	удовлетворенность медсестер работой и условиями труда по 5-бальной шкале

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных показал разброс КРП от 0 до 100% в зависимости вида лечебного учреждения (стационар или первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) и региона.

Первые восемь С индикаторов отражают количественный и качественный состав медицинских сестер в медицинских организациях [4,6]. Так, индикатор С-1 «Доля медсестер, прошедших повышение квалификации по расширенным функциям медсестер, в общем числе медсестер (%) организации» составил, в среднем, 24.3% [95%СІ для среднего:15.9; 33.4] (Ме=6.7). Невысокий показатель индикатора, по всей вероятности, связан с внедрением новой модели сестринской службы, которая предусматривает расширенные функции медицинских сестер для работы в условиях стационара в приемном покое и клинических отделениях стационаров (триаж, ОАРИТ) и ПМСП в части программы управления заболеванием (ПУЗ), триаж, школ здоровья, скринингов и других видов деятельности отделений профилактики и диспансеризации. Индикатор С-2 «Среднее количество часов обучения медсестер в расчете на одну медсестру (общее число обучения часов медсестер/число медсестер по штату)» составило 21.46 часов [95%СІ для среднего:12.92; 30] (Ме = 11.6), при этом количество часов было чуть больше в организациях ПМСП, чем в стационарах, перинатальных центрах и многопрофильных больницах - 21,2 и 20,7 часов, соответственно. Индикатор С-3 «Доля медсестер, прошедших обучение по гигиене рук, от их общего числа (%)» был одним из самых высоких - от 50 до 100%, в среднем 95%. В стационарах, перинатальных центрах и многопрофильных больницах также, в среднем,

95% медсестер прошли обучение по гигиене рук, в организациях ПМСП – 96,2%. Тем не менее, несмотря на то, что данное обучение является обязательным для медицинских сестер, есть организации, где доля обученных составляет всего 50%. Индикатор С-4 «Доля медсестер, прошедших обучение навыкам в чрезвычайных ситуациях, от их общего числа (%)» максимально разбросан от 0 до 100%, доля, в среднем, 77%. В своих ответах респонденты отметили, что данное обучение некоторые прошли посредством вебинара. В стационарах, перинатальных центрах и многопрофильных больницах, в среднем, прошли обучение 76% медсестер, в организациях ПМСП – 74%. Индикатор С-5 «Доля медсестер - прикладных и академических бакалавров, в их общем числе (%)» оказался одним из труднодостижимых и составил от 0 до 13% от общего числа медсестер, в среднем, 3,97% [95%СІ для среднего:2,9; 4,9] (Ме=23). По данным 2017 г., средний показатель был на уровне 0,35%, в то время как за рубежом 43,3% медсестер ПМСП и 37,2% медсестер стационара обладают как минимум степенью бакалавра и оказывают независимые усовершенствованные мероприятия сестринского ухода как на уровне ПМСП, так и на уровне стационара. В РК прикладные и академические бакалавры работают, в основном, в стационарах, доля медсестер уровня прикладного и академического бакалавриата в поликлиниках составляет всего 0,1%. Индикатор С-6 «Коэффициент текучести кадров среди медсестер (доля уволившихся медсестер в их общем числе за плановый период) (%)» оказался в пределах допустимых значений - от 0 до 15,56%, в среднем 4,8% [95%СІ:3.87;5.67] (Ме=4), при этом текучесть в организациях ПМСП оказалась в несколько раз

меньше, чем в стационарах - 1,4%, и 5,4%, соответственно. Индикатор С-7 «Коэффициент текучести кадров среди медсестер-бакалавров (доля уволившихся медсестер-бакалавров в их общем числе за плановый период) (%)» варьировал в пределах от 0 до 34,2%, в среднем, 1,75% [95% CI: 0;3]. На первый взгляд, данный показатель находится в пределах допустимых значений, однако, следует отметить, что в некоторых анализируемых медицинских организациях бакалавров сестринского дела нет или их очень мало.

Следующие С-индикаторы отражают соотношение медицинских сестер и обслуживаемых ими пациентов. Индикатор С-8 «Количество пациентов, обратившихся в приемный покой, в расчете на одну медсестру-триаж, в дневную смену» составил от 12 до 720, в среднем, 135,6 пациентов на 1 медсестру-триаж [95%CI: 68;193] (Me=63), в то время как тот же показатель, рассчитанный на ночную смену (С-9), составил от 6 до 1333, в среднем, 189 пациентов на 1 медсестру-триаж [95%CI: 72;305] (Me = 50). Значения индикаторов С-8 и С-9 указывают, что медицинские сестры приемного покоя как в дневную, так и в ночную смену работают с большой нагрузкой. Индикатор С-10 «Количество пациентов, в расчете на одну медсестру в одну смену в ОАРИТ (п)» варьировал в пределах от 2 до 10 пациентов, в среднем, 3,4 пациентов на 1 медсестру [95%CI: 3;4] (Me=3), что свидетельствует о перегруженности медицинских сестер и коррелирует со следующим индикатором С-11 «Количество пациентов, в расчете на одну медсестру в одну смену, в среднем, по всем отделениям стационара (п)», который составил 7-30 пациентов, в среднем, 16 пациентов на 1 медсестру [95%CI: 14.22;18.45] (Me=16). В РК на одну медсестру приходится в среднем 16-30 пациентов за смену, в то время как за рубежом одна медсестра за смену оказывает сестринский уход в среднем 5-6 пациентам. Индикаторы С-12 «Количество прикрепленного населения на одну медсестру в поликлинике (п)», составивший от 201 до 1700, в среднем, 873 пациентов на 1 медсестру [95%CI: 649;1097] (Me = 850) и С-13 «Количество пациентов, находящихся на учете в рамках патронажа беременных и детей, на одну медсестру в поликлинике (п)», составивший от 10 до 419, в среднем, 155 пациентов на 1 медсестру [95%CI: 81;229] (Me = 70), свидетельствуют о перегруженности медицинских сестер в ПМСП. Индикатор С-18 «Обеспеченность медсестер компьютерами/планшетами от общей потребности медсестер в компьютерах/планшетах» в различных регионах составил всего 2% (от 2 до 100%, в среднем 84,8% [95%CI: 77.61;91.98] (Me=100), даже с учетом того, что некоторые организации под этим индикатором рассматривали не наличие персонального компьютера у каждой медицинской сестры, а наличие рутинного доступа к компьютеру.

Анализ процессных индикаторов (П) показал, что время оказания сестринской помощи пациентам оказалось приемлемым: индикатор П-1 «Среднее время пациента с момента поступления до встречи с медсестрой», П-2 «Среднее время пациента с момента поступления до встречи с врачом» и П-3 «Среднее время, в течение которого медсестры оказывают пациенту экстренную, срочную и несрочную медицинскую помощь при поступлении в приемный покой» составили 4,5, 14,1 и 8,2 минуты, соответственно. Хуже обстояло дело с заполнением медицинскими сестрами документации. Так, П-4 «Доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по уходу за трахеотомической трубкой для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с трахеотомической трубкой» варьировал в пределах от 0 до 100%, в среднем, 36,29% [95%CI: 21.61;50.98], П-5 «Доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую

документацию по уходу за назогастральным зондом для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с назогастральным зондом» - от 0 до 100%, в среднем, 40,6% [95%CI: 25.16;56.13] (Me = 10), а П-6 «Доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по уходу за колостомой для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с колостомой» и П-7 «Доля пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по промыванию мочевого пузыря для прогнозирования риска появления осложнений, из общего числа пациентов с промыванием мочевого пузыря» составили, в среднем, 32, 7% и 33,7%, соответственно. Намного лучше показатели достигнуты по более привычным сестринским процедурам: П-9 «Процент заполнения документации по проведению генеральной уборки в режимных кабинетах от общего числа генеральных уборок» и П-10 «Процент заполнения документации по проведению предстерилизационной очистки в централизованной стерилизационной лаборатории от общего числа предстерилизационных очисток в ЦСЛ» оказались самыми высокими среди всех индикаторов – по 93,1%, в среднем, во всех анализируемых медицинских организациях. Индикаторы с П-11 по П-14 отражают долю пациентов, которым медицинская сестра заполняет сестринскую документацию. Подобная практика еще не совсем принята в медицинских организациях РК, поэтому среднее значение указанных индикаторов не достигло желаемых значений и составило от 50 до 77%. На сегодняшний день большое значение придается обучению в амбулаторных условиях медицинскими сестрами пациентов с хроническими контролируруемыми заболеваниями. Индикаторы П-16-П-26 отражают процессы работы с хроническими пациентами, патронаж беременных, новорожденных на дому. Разработаны клинические сестринские руководства, например, по артериальной гипертензии и бронхиальной астме, которые позволяют определить соответствующие унифицированные стандарты операционных процедур (СОП) для медицинских сестер. Однако подсчет указанных процессных индикаторов хоть и был проведен, но, на наш взгляд, является преждевременным, так как клинические сестринские руководства находятся пока на этапе утверждения и в систему КМИС вносятся лишь врачебные манипуляции, что делает подсчет этих индикаторов несколько формальным [5,7].

Анализ индикаторов результатов деятельности специалистов сестринского дела (Р), к сожалению, также не совсем объективен в силу отсутствия реальной системы регистрации сестринских ошибок. Медицинская сестра скорее подвергнется взысканию, чем анализу произошедшей ошибки в случае ее официальной регистрации [1,3,6]. Именно по этой причине первые два Р индикатора «Количество случаев сестринских ошибок при оказании назначенной врачом лекарственной терапии» и «Количество случаев падений в стационаре» составили всего 0,09 случаев сестринских ошибок и 0,25 случаев падений пациентов, соответственно. Индикатор Р-3 «Количество случаев пролежней» составил от 0 до 12, в среднем 1,6 случаев. Согласно данным 2017 года, среднее количество случаев пролежней составило 3, по литературным данным - 2,94% [7]. Следовательно, количество случаев пролежней снизилось на 1,4 случая. Следующие три Р-индикатора отражают долю развившихся и зарегистрированных ятрогенных инфекционных осложнений: Р-4 «Доля пациентов, у которых зарегистрированы случаи инфекционных осложнений постановки периферического венозного катетера в общем числе пациентов с периферическим венозным катетером» составил от 0 до 10%, в среднем,

0,31%, P-5 «Доля пациентов, у которых зарегистрированы случаи инфекционных осложнений после катетеризации мочевого пузыря в общем числе пациентов с катетеризацией мочевого пузыря» - от 0 до 2%, в среднем, 0,14% пациентов, P-6 «Доля выявленных случаев сепсиса у новорожденных с экстремально низкой массой тела от 500 до 1000 гр» составил от 0 до 2,1%, в среднем, 0,29% выявленных случаев сепсиса. Частота экстренных госпитализаций по причине осложнений, связанных с сестринским процессом, из числа общего числа экстренных госпитализаций (P-7) составила, в среднем, 0,13%. Последние два показателя результатов деятельности специалистов сестринского дела P-8 «Удовлетворенность пациентов работой медсестры» и P-9 «Удовлетворенность медсестер работой и условиями труда» составили 3,4 и 3,2, соответственно, по 5-бальной системе.

Наиболее значимыми индикаторами для оценки деятельности сестринской службы в условиях новой модели, являются следующие: индикатор С-5 (доля медсестер - прикладных и академических бакалавров, в общем числе медсестер) весьма важен для успешности внедрения новой модели сестринской службы в организациях практического здравоохранения. Тем не менее, реальное количество трудоустроенных медсестер расширенной практики с уровнем прикладного бакалавриата по сестринскому делу в Республике очень мало. В соответствии с анализом, в РК потребность в медсестрах расширенной практики составил 41433 медсестер к 2030 году, т.е. порядка 40% от общего сестринского персонала. Достижение данного индикатора возможно при охвате путем переобучения по гибким, ускоренным программам прикладного бакалавриата не менее 60% работающих медицинских сестер, увеличение государственного заказа на подготовку прикладных бакалавров за счет местного и республиканского бюджета, целевых грантов, увеличения количества высших медицинских колледжей в регионах страны. В Республике выпуск медсестер расширенной практики будет увеличиваться из года в год и в дальнейшем данный индикатор будет более информативным для оценки эффективности внедрения новой модели службы в медицинских организациях.

Информативными показателями для оценки деятельности сестринской службы являются индикаторы: количество пациентов в расчете на одну медсестру в одну смену в ОАРИТ (С-10) и по всем отделениям стационара (С-11). Согласно данным проведенного анализа, эти индикаторы свидетельствуют не только о высокой нагрузке медсестер, но и возрастающем доверии пациентов и росте квалификационного уровня медицинских сестер, работающих в этих отделениях [4]. Индикатор С-18 (среднее количество дней наставничества принятой на работу медсестры) непосредственно отражает эффективность деятельности сестринской службы в целом и работу медсестры-наставника, в частности, в роли которой могут выступать сестры с большим опытом работы, старшие и главные, а также бакалавры сестринского дела с опытом работы 5 и более лет. Наставническая помощь молодым специалистам должна оказываться постоянно, т.е. практически ежедневно, до полного «вхождения» медсестры в курс деятельности и понимания своей роли. Согласно полученным данным, в ряде пилотных организаций наставническая помощь поставлена на должном уровне и молодым специалистам отводится, как минимум, 250 дней в году.

Индикатор P-1 (количество случаев сестринских ошибок при выполнении врачебных назначений) наглядно отражает деятельность медицинской сестры и эффективность деятельности всей сестринской службы. Анализ показателей этого

индикатора свидетельствуют, что в пилотных организациях уровень сестринских ошибок при выполнении врачебных назначений низкий (0,09 случаев). Непосредственным отражением деятельности сестринской службы являются индикаторы P-3 (количество случаев пролежней), P-4 (доля пациентов, у которых зарегистрированы случаи инфекционных осложнений периферического венозного катетера), P-5 (доля пациентов, у которых зарегистрированы случаи инфекционных осложнений после катетеризации мочевого пузыря), P-7 (частота экстренных госпитализаций по причине осложнений, связанных с сестринским процессом) являются наиболее информативными и весьма ценными, так как отражают компетентность медицинских сестер, эффективность их деятельности и сестринской службы в целом.

Ряд индикаторов на сегодняшний день отражают деятельность сестринской службы, но требуют предварительной подготовки и обучения сестринских кадров.

Так, информативными показателями для оценки деятельности сестринской службы являются индикаторы: количество пациентов, обратившихся в приемный покой, в расчете на одну медсестру-триаж, в дневную (С-8) и ночную смену (С-9). Эти индикаторы свидетельствуют не только о высокой нагрузке медсестер, но и возрастающем доверии пациентов и росте квалификационного уровня медицинских сестер, работающих в этих отделениях.

В рамках пилотного проекта для стационаров реализация нового штатного расписания включает реорганизацию ставок медсестер в приемном отделении стационаров в ставки «медсестер расширенной практики» для триаж и введение ставок «медсестер расширенной практики» в каждое клиническое отделение стационара и, в частности, в ОАРИТ. Индикаторы С-13, С-14 (количество пациентов, находящихся на учете на одну медсестру в поликлинике, в рамках ПУЗ и патронажа беременных и детей) не актуальны, так как количество пациентов рассчитывается на одного врача, однако, на сегодняшний день, не дожидаясь введения ряда нормативных документов, ряд пациентов могут быть переданы медицинской сестре после предварительного обучения.

Наиболее информативным в оценке эффективности деятельности специалистов сестринского дела и всей сестринской службы является индикатор П-1 – среднее время ожидания пациента с момента поступления до встречи с медсестрой, но и он требует предварительной подготовки медицинских сестер. Так, в некоторых пилотных медицинских организациях этот показатель, в среднем, составляет от 0,5 до 4,5 (среднее значение по всем пилотным организациям), в других - превышает 15 минут и доходит даже до 30 минут, что свидетельствует о недостаточно эффективной организации работы сестринской службы.

Показатель среднего времени начала оказания пациенту экстренной, срочной и несрочной медицинской помощи при поступлении в приемный покой (индикатор П-3) также является информативным в оценке эффективности деятельности сестринской службы. Однако для получения наиболее достоверных данных этот индикатор следует разделить на три самостоятельных показателя. Экстренная помощь должна оказываться сразу, а среднее значение 8,2 минуты – очень длительный период, который свидетельствует о неудовлетворительной деятельности сестринской службы, однако для оценки оказания несрочной помощи этот же показатель может быть удовлетворительным или даже хорошим.

Информативными показателями деятельности сестринской службы являются индикаторы П-12 (по заполнению

шкалы оценки боли), П-14 (доля новорожденных с экстремально низкой массой тела от 500 до 1000 гр, у которых взяты анализы на бактериальный посев), П-16 (доля больных, обученных как минимум единожды использованию карманного ингалятора), П-17 (доля больных, обученных использованию глюкометра), П-18 (доля выполненных патронажей медсестры на дому детей в возрасте до 2 месяцев от числа требуемого охвата патронажем), П-19 (доля выполненных патронажей медсестры на дому беременных женщин от числа требуемого охвата патронажем), П-20 (количество выполненных патронажей медсестры на дому беременных женщин в группе риска), П-22 (доля пациентов с сахарным диабетом, которым медсестрой проведено обучение по питанию и избыточной массе тела), П-23 (доля пациентов с сахарным диабетом, которым медсестрой проведено обучение по уходу за стопами), П-24 (доля пациентов с артериальной гипертензией, которым медсестрой проведена оценка риска сердечно-сосудистых осложнений SCORE), П-25 (доля пациентов с артериальной гипертензией, которым медсестрой проведено обучение в школе здоровья), П-26 (доля беременных женщин, прошедших обучение по беременности и родам в школе для беременных). Однако, введение этих индикаторов также требует предварительной подготовки и обучения сестринского персонала. При этом курсы обучения могут быть кратковременными (до 18 час) и проводиться на рабочих местах.

Обучение по ПУЗам - это функционал медсестер расширенной практики, поэтому медсестры, которые в настоящее время занимаются патронажем и ПУЗ, должны переобучиться на прикладных бакалавров. Планируется, что к 2025 году в каждом регионе должно быть не менее 20% прикладных бакалавров, работающих в патронаже и ПУЗ.

Индикаторами, применение которых на современном этапе является несвоевременным и требует введения в действие ряда нормативных документов и пополнения штата медицинской организации медицинскими сестрами уровня подготовки прикладного или академического бакалавриата, являются С-12, С-15, С-16, П-4 – П-8, П-11, П-13.

Индикатор С-12 (количество прикрепленного населения на одну медсестру в поликлинике) не актуален и не отражает реальной картины эффективности деятельности сестринской службы, так как в соответствии с действующим приказом Министерства здравоохранения, численность прикрепленного населения рассчитывается на врача, а не на медицинскую сестру.

Также показательными являются индикаторы, отражающие самостоятельную деятельность медицинских сестер, т.е. количество самостоятельных посещений (индикаторы С-15, С-16) как по вызову, так и в рамках ПУЗ, с последующей записью результатов посещения в сестринской документации, что предотвратит смешивание посещений врачами и количество посещений медсестрами и позволит четко разделить сестринские и врачебные услуги, а также оценить деятельность медсестер расширенной практики и тем самым дать оценку эффективности пилотного проекта в целом. Внедрение индикаторов П-4–П-8, П-11, П-13, отражающих долю пациентов, которым медсестра заполнила сестринскую документацию по уходу, на сегодняшний день преждевременно, так как сестринская документация находится на стадии разработки. Более информативными в оценке эффективности деятельности специалистов сестринского дела и всей сестринской службы будут индикаторы по непо-

средственному уходу медсестры за трахеотомической трубкой, назогастральным зондом, колостомой, промыванию и катетеризации мочевого пузыря, проведению противопролежневых мероприятий, а также количество осложнений после этих процедур.

Значительная часть индикаторов, не отражает деятельность сестринской службы (С-1, С-2, С-3, С-4, С-6, С-7, С-17, С-18, П-2, П-9, П-10, П-15, П-21, П-2, П-6, П-8, П-9), но может быть использована при проведении анкетирования сестринских кадров и пациентов.

Выводы. Таким образом, практически по всем индикаторам получен большой разброс в оценке деятельности медицинских сестер и сестринской службы. Разброс показателей свидетельствует о том, что деятельность сестринской службы не унифицирована и по-разному поставлена в различных медицинских организациях, по всей вероятности, это связано с особенностями региона и видом медицинской организации (ПМСП, стационар).

Во избежание получения усредненных, не всегда достоверных результатов, оценка эффективности деятельности сестринской службы должна проводиться в каждой медицинской организации самостоятельной службой внутренне-го аудита.

Индикаторы КРІ нуждаются в пересмотре и введении в действие после легализации делегирования полномочий некоторых функций врача медицинским сестрам расширенной практики, утверждения и внедрения электронной сестринской документации, доказательных сестринских руководств и реорганизации сестринской службы в медицинских организациях (ПМСП, стационары). Индикаторы могут быть использованы для сравнения, улучшения и планирования деятельности организации. Индикаторы представляют собой базу, на основе которой организации могут самостоятельно устанавливать для себя дополнительные индикаторы, особенно показатели процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бершадская М.Б. Типичные ошибки в работе медицинской сестры. М.: Медицинский проект, 2013. 79 с.
2. Касимовская Н.А., Организация сестринской службы. Учебник. / Н.А Касимовская - М.: Медицинское информационное агентство, 2015. - 440 с.
3. Крюков А.Е. и соавт. Проблемы безопасности пациентов: ошибки медсестер и дефицит ухода // Мед. сестра 2015; 2: 9-13.
4. Addor V., Jeannin A., Morin D., et al. How to identify and recruit nurses to a survey 14 and 24 years after graduation in a context of scarce data: lessons learnt from the 2012 nurses at work pilot study on nurses' career paths. // BMC Health Services Research; 2015; 15: 120.
5. Bekbergenova Z, Baigozhina Z, Umbetzhanova A, Kabdullina G, Abdrakhmanova A, Koikov V, The satisfaction of the new competencies and roles of nurses in Kazakhstan, European Journal of Public Health, Volume 29, Issue Supplement_4, November 2019, cckz186.400, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz186.400>
6. Burström L., Engström M-L., Castrén M., et al. Improved quality and efficiency after the introduction of physician-led team triage in an emergency department. // Upsala Journal of Medical Sciences; 2016; 121(1): p.38-44.
7. Koikov V, Baigozhina Z, Umbetzhanova A, Bekbergenova Zh, Derbissalina G, Implementation of a new model of management to increase the effectiveness of nursing specialists, Euro-

pean Journal of Public Health, Volume 29, Issue Supplement_4, November 2019, cckz186.704, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz186.704>

SUMMARY

KEY INDICATORS OF PERFORMANCE AS A METHOD FOR MONITORING NURSING SERVICE

¹Bekbergenova Zh., ¹Derbissalina G., ¹Umbetzhanova A., ²Koikov V.

¹NJSC "Astana Medical University"; ²Republican Center for Healthcare Development" of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Key indicators of performance (KPI) can be used to show the contribution of each employee or department/department to productivity in areas where quality or effectiveness can be measured. Performance indicators are usually agreed at the national or local level. When choosing a performance indicator for a nursing service, an analysis of the recommendations for testing effectiveness was required.

As part of the introduction of a new model of management of nursing services in the Republic of Kazakhstan in 2018, the working group developed key indicators of performance assessment of the nursing service in order to try to demonstrate the impact of nursing on the quality of care. In 2019, in order to monitor the activities of nursing specialists in pilot medical organizations, work was carried out to assess the performance indicators of nursing specialists. These indicators were aimed at assessing the structure of nursing services, nursing process and the results of activities of nursing specialists in organizations providing outpatient and inpatient care.

Keywords: KPI, nursing, nursing service, nursing process.

РЕЗЮМЕ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА СЕСТРИНСКОЙ СЛУЖБЫ

¹Бекбергенова Ж.Б., ¹Дербисалина Г.А.,
¹Умбетжанова А.Т., ²Койков В.В.

¹Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Нур-Султан; ²Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан», Нур-Султан, Казахстан

Ключевые показатели эффективности (KPI) используются для измерения или мониторинга производительности в областях и сферах, в которых возможно измерять качество и эффективность. При выборе показателя эффективности для службы сестринской деятельности необходимо провести анализ рекомендаций по проверке эффективности. В рамках внедрения новой модели управления сестринской службы в Республике Казахстан в 2018 году рабочей группой разработаны ключевые индикаторы оценки деятельности для демонстрации

влияния сестринской деятельности на качество ухода за пациентами. В 2019 году в целях мониторинга деятельности специалистов сестринского дела в пилотных медицинских организациях проведена работа по оценке индикаторов деятельности специалистов сестринского дела. Данные индикаторы направлены на оценку структуры сестринской службы, сестринского процесса и результатов деятельности специалистов сестринского дела в организациях, оказывающих амбулаторно-поликлиническую и стационарную помощь.

Таким образом, практически по всем индикаторам получен большой разброс в оценке деятельности медицинских сестер и сестринской службы.

Индикаторы KPI нуждаются в пересмотре и введении в действие после легализации делегирования полномочий некоторых функций врача медицинским сестрам расширенной практики и внедрения электронной сестринской документации, доказательных сестринских руководств и реорганизации сестринской службы в медицинских организациях (ПМСП, стационары).

რეზიუმე

ეფექტურობის საკვანძო მაჩვენებლები, როგორც საშუალება საექტონო საქმის მონიტორინგისათვის

¹უბეკბერგენოვა, ¹გ.დერბისალინა, ¹ა.უმბეტჯანოვა, ²ვ.კოიკოვი

"სამედიცინო უნივერსიტეტი, ასტანა" ნურ-სულტანი; ²ყაზახეთის რესპუბლიკის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ჯანდაცვის განვითარების რესპუბლიკური ცენტრი, ნურ-სულტანი, ყაზახეთი

საქმიანობის შეფასების საკვანძო ინდიკატორები (KPI) შეიძლება გამოყენებულ იქნას განყოფილების/დეპარტამენტის თითოეული თანამშრომლის წვლილის განსაზღვრისათვის ისეთ წარმოებასა და სფეროებში, სადაც შესაძლებელია ხარისხის ან ეფექტურობის გაზომვა. ეფექტურობის მაჩვენებლები, ჩვეულებრივ, თანხმდება ეროვნულ ან ლოკალურ დონეზე. საექტონო საქმის ეფექტურობის მაჩვენებლის შერჩევისათვის საჭირო გახდა ეფექტურობის შემოწმების შესახებ რეკომენდაციების ანალიზი.

2018 წელს ყაზახეთის რესპუბლიკაში საექტონო სამსახურის მართვის ახალი მოდელის დანერგვის ფარგლებში სამუშაო ჯგუფის მიერ შემუშავებულ იქნა საქმიანობის შეფასების საკვანძო ინდიკატორები (KPI), რაც იძლევა საექტონო საქმის გავლენის დემონსტრირების შეფასების შესაძლებლობას მოვლის ხარისხზე.

2019 წელს საექტონო საქმის სპეციალისტების საქმიანობის მონიტორინგის მიზნით პილოტურ სამედიცინო დაწესებულებებში ჩატარდა საექტონო საქმის სპეციალისტების საქმიანობის ინდიკატორების შეფასება. აღნიშნული ინდიკატორები მიმართულია საექტონო საქმის სტრუქტურის, საექტონო პროცესის და საექტონო საქმის სპეციალისტების საქმიანობის შედეგების შეფასებაზე ორგანიზაციებში, სადაც ამბულატორიულ-პოლიკლინიკური და სტაციონარული მომსახურება ხორციელდება.

FORENSIC MEDICAL AND FORENSIC PSYCHIATRIC EXAMINATION: SOME ISSUES OF LEGAL REGULATION

¹Senyuta I., ²Orlyuk O., ³Buletsa S., ⁴Ivanchulynets D.

¹*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Department of Medical Law of the Faculty of Post-Graduate Education;*

²*Research Institute of Intellectual Property of the National Academy of Legal Sciences of Ukraine;*

³*State Higher Educational Institution „Uzhhorod National University”, Department of Civil Law And Procedural Law of Law Faculty;*

⁴*Transcarpathian District Administrative Court, Uzhhorod, Ukraine*

Issues related to forensic examinations in the field of health care are urgent and particularly difficult to implement and enforce at the current stage for Ukraine, given the significant gaps and controversies in legal regulation. Every medical case, that is, a case involving professional offenses committed by health-care professionals in the provision of medical care, has a direct touch on the examination, so the issue of the adherence and admissibility of evidence arises every time. Equally dissonant is the field of forensic psychiatry in terms of legislative support, so problems with evidence will emerge again. Especially the issues of examination were exacerbated with the adoption of the Law of Ukraine “On Amendments to the Economic Procedure Code of Ukraine, the Civil Procedure Code of Ukraine, the Code of Administrative Judiciary of Ukraine and other legislative acts” as of 03.10.2017, which had also amended Art. 7 of the Law of Ukraine “On Forensic Examination”, which clearly stipulates that only specialized state institutions can carry out forensic activities related to conducting forensic, forensic medical and forensic psychiatric examinations.

The objective of the research is to expose the issues of legal regulation of forensic examinations under national legislation, to clarify foreign experience of regulation of outlined issues, as well as to crystallize tips to improve the current national regulatory framework, which may be useful for the authorities of Ukraine and for foreign states, in order to not repeat statutory mistakes.

Material and methods. The research is based on an analysis of the regulatory framework of Ukraine; the authentic explanations of the MOH of Ukraine, which were obtained in particular in connection with individual legal practice in the field of examination; legislation of foreign countries, as well as research papers, in particular those by Bednarski L., Berent J., Driscoll J., Hutorova N.O., Kovalevska E., Kulich R.J., Orekhova O.P., Paramonova L.F., Pashkov V.M., Prescott J.S., Rich B. The following methods of scientific cognition have been used: dialectical (has been used throughout the research and allowed to reveal trends in forensic examinations institute development and the formulation of proposals for the legislation in the said field improvement); comparative (for the study of the foreign experience in regulating the field of forensic examination); formal-legal (for the comprehensive description of the legislation in the analyzed area); interpretation of law (for the study of the content of the relevant legal regulations and the essence of evaluative concepts); jurisprudence study (to summarize law enforcement practice).

Results and discussions. For the purpose of a comprehensive research of the issues outlined, two different types of forensic examinations shall be examined in order to identify the issues that professionals face in practice, given the shortcomings of the current legislation.

Forensic medical examination

In medical cases, commission forensic medical examination is based on the Rules of conducting forensic medical examina-

tions in the bureau of forensic medical examination, approved by the Order of the MOH of Ukraine as of 17.01.1995 No. 6 (hereinafter referred to as the Rules). It is difficult to overestimate the role and importance of such evidence as the opinion of a medical expert, given the legal position of the European Court of Human Rights in *Benderskyi v. Ukraine* (2007) [1]. The Court stated that the resolution of cases concerning the provision of medical care to a patient, the medical conclusion is undoubtedly crucial. That is why courts should pay particular attention to the powers, qualifications of such experts, and the reliability of their conclusions [2].

According to Art. 94 of the Criminal Procedure Code of Ukraine (hereinafter referred to as the CrPC of Ukraine), no evidence has pre-established force, but according to paragraph 10 of Art. 101 of the CrPC of Ukraine, the expert's opinion is not binding for the person or agency conducting the proceedings, but disagreement with the expert's opinion shall be motivated in the relevant decree, judgment, sentence. The legislator also has a similar opinion in civil proceedings, because the Art. 89, 110 of the Civil Procedure Code of Ukraine (hereinafter referred to as the CPC of Ukraine) stipulates that the expert's opinion for the court has no pre-established force and is evaluated by the court together with other evidence, but the court's rejection of the expert's opinion should be motivated in the judgment. Thus, at the statutory level, the special role of expert opinion as evidence has been outlined. According to Ye. Kovalevska, there should be the possibility of involving persons with special medical knowledge to the conclusion of the investigator or the court (investigating judge) on the examination of such conclusion [6, p. 12]. However, this position is quite disputable because the regulation of Art. 356 of the CPC of Ukraine, which states that the court has the right to call an expert for questioning to clarify the expert's opinion is optimal, and the assessment is carried out on the internal conviction of the competent person (Article 94 of the CrPC of Ukraine).

Among the pressing legal issues of forensic examination, let us focus on the following.

1. The issue of who can conduct forensic medical examination is one of the most difficult ones. In Part 2 of Art. 7 of the Law of Ukraine “On Forensic Examination” provides a comprehensive list of specialized state institutions, including forensic medical and forensic psychiatric institutions of the MOH of Ukraine. According to the above the issue of the legality of conducting forensic medical examinations at the territorial bureaus of forensic medical examinations? Territorial bureaus are classified as objects of communal property, in accordance with the List of state property of Ukraine, transferred to the property of administrative-territorial units (communal property), approved by the Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine “On the demarcation of state property of Ukraine between state-owned (republic) property -territorial units (communal) property” as of 05.11.1991 No 311.

The Letter of MOH of Ukraine as of 06.02.2018 No 3.49-K-23816/1856-зв [10] states that the State institution “Main Bureau of Forensic Medical Examination of the MOH of Ukraine” is in the sphere of management of the MOH of Ukraine and its forensic activity meets the requirements of Art. 7 of the Law of Ukraine “On Forensic Examination”. Thus, a comprehensive analysis of the Ukrainian legislation regulations and the provisions of the mentioned letter of the MOH of Ukraine give grounds to claim that the only institution that has the right to carry out forensic medical examinations in Ukraine is the State Institution “Main Bureau of Forensic Medical Examination of the MOH of Ukraine”. The Regulations on the Bureau of Forensic Medical Examination of Health Departments of Regional Executive Committees and the Republican Bureau (Autonomous Republic of Crimea), approved by the Decree of the MOH of Ukraine as of 17.01.1995 No. 6, stipulates that territorial bureaus are specialized state institutions, which are included to the structure of healthcare institutions of Ukraine. The Letter of the MOH of Ukraine as of 12.04.2018 № 3.22 - K - 5228/4926 [11] states that the Order of the Ministry of Health of Ukraine as of 17.01.1995 No. 6 does not currently meet the international requirements for forensic medical examination and is morally outdated. Given that fact, MOH of Ukraine is currently working on a draft revision of this order. However, in the Letter as of 06.02.2018, the MOH of Ukraine had indicated that it is working on initiating the development of a normative-legal act before the Cabinet of Ministers in order to bring the activity of the institutions of forensic medical and forensic psychiatric examination in compliance with the legislation of Ukraine.

It should be noted that, according to Part 5 of Art. 13 of the Law of Ukraine “On Higher Education”, letters, instructions, methodological recommendations, other documents of executive bodies, except for the orders registered by the Ministry of Justice of Ukraine and documents regulating the internal activity of the agency, are not normative legal acts and cannot establish legal regulations. In view of the legislative shortcomings, the MOH of Ukraine has been acting for a long time following the chosen tactic of replacing qualitative statutory drafting with letters preparation. However, even the letters of the MOH of Ukraine show a lack of uniformity of position regarding the future reform of the expert field, in particular in the aspect of a clear understanding of the subject of drafting. It should be emphasized that according to paragraph 8, Part 4 of the Regulation on the MOH of Ukraine, approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine Decree No. 267 as of 25.03.2015, approval of the order of forensic medical and forensic psychiatric examination fall into the scope of powers of the MOH of Ukraine. From the foregoing analysis, it follows that such evidence as the opinion of a forensic expert in medical cases does not meet such a requirement as the admissibility of evidence, since it is obtained with violation of the law.

The unified definition of entities, responsible for conducting forensic medical examinations is essential for establishing the European principle of legal certainty. For example, Georgian legislation clearly defines the scope of such entities, limiting it to duly certified physicians operating on the basis of authorized healthcare facilities (namely, in accordance with the requirements of the special law on licensing) [4]. Thus, the legislator does not impose too severe restrictions in this area, while defining the basic requirements for forensic experts.

The legislation of Latvia contains a number of detailed requirements for institutions and methods of forensic medical examination [16]:

1) forensic medical examination institutions are subject to mandatory accreditation by the Latvian National Accreditation Bureau;

2) the methods used in the course of the laboratory forensic medical examination should be properly validated. Validation has the dual purpose of: (a) confirming the qualifications of the personnel concerned and (b) compliance with the particular methods used according to the nature of the research;

3) mandatory quality control of the research carried out.

2. The issue of the requirements for forensic experts (according to the Art. 10 of the Law of Ukraine “On Forensic Examination”, professionals who have relevant higher education, educational qualification level not lower than a specialist, have undergone appropriate training and have received the qualification of a forensic expert in a particular specialty) is of equal importance. Let us focus on such a segment of requirements as obtaining a forensic medical expert’s qualification, which is the most controversial because practically all commission examinations include among their members specialists without forensic expert’s qualification, who are professionals in particular fields of medicine (obstetrics, surgery, anesthesiology, etc.) Section 4 of the Rules provides that, depending on the nature of the examination, the commission may be composed of specialists only in the field of forensic medical examination, as well as specialists in other medical and non-medical specialties. In accordance with their procedural position, they are all experts in the examination. Section 1.5. of the Instruction on conducting forensic medical examination, approved by the Order of the MOH of Ukraine as of 17.01.1995 No. 6 (hereinafter referred to as the Instruction), stipulates that, without additional agreement with the person who appointed the examination, for the participation in conducting forensic examinations as experts may professors and teachers of the departments of forensic medicine, specialists of health care institutions and other departments may be involved. It seems that the outlined professionals are equated to the experts, as evidenced by the linguistic element “as”, by the by-laws. However, in our opinion, it is clear that such by-laws do not correlate with Art. 10 of the Law of Ukraine “On Forensic Examination” and again give the reason to doubt the “quality” of the evidence, which in practice raises many problems (from delaying the consideration of the case with all new requests for the appointment of repeated examinations to the recognition of the proof as inadmissible). In Western research, equating healthcare professionals to experts is a significant risk, as this may make them so-called professional expert witnesses. Such a situation in turn adversely affects their direct activity as healthcare professionals, if they devote more than 5-10% of their working time to expert activity [3].

Attention should be drawn to the judgment of the Kyiv Administrative Court of Appeal as of 24.12.2013, Case No. 826/1759/13-a, which considered the appeal against the judgment of the District Administrative Court of the City of Kyiv as of 13.04.2013 [17] in the case of the suit Person_4 to MOH of Ukraine on the non-compliance with the legal acts of the highest legal force and invalidity of the provisions of Clause 4 of the Rules and Clause 1.5. of the Instruction. Leaving the appeal without satisfaction, the court stated: “Having analyzed the above provisions of the Law of Ukraine “On Forensic Examination” and resolving the issue of compliance of these provisions with the Rules and Instruction, the panel of judges notes... The Law of Ukraine “On Forensic Examination” was adopted by the Verkhovna Rada of Ukraine on 25.02.1994. For the implementation of the said Law the MOH of Ukraine by its order as of

17.01.1995 No 6 approved the Instruction on conducting forensic medical examination and Rules for conducting commission forensic medical examination at the forensic bureau. Having analyzed the norms of the above mentioned Law of Ukraine “On Forensic Examination” and by-laws, the panel of judges concluded that they did not contain any inconsistencies with each other at the time of their adoption. However, on April 3, 2003 and September 9, 2004, the Law of Ukraine “On Forensic Examination” was amended. It can be seen, for example, from the Final Provisions of the Law of Ukraine “On Amendments to the Law of Ukraine “On Forensic Examination” as of 09.09.2004, the Cabinet of Ministers of Ukraine should have submit to the Verkhovna Rada proposals for bringing legislative acts of Ukraine in accordance with this Law within three months after this Law came into force; to ensure that ministries and other central executive bodies bring their normative legal acts into conformity with this Law. All in all, in essence, if the central executive agency has not made changes to the by-laws in connection with the change in the legislation, it is necessary to evaluate the actions of such officials (their inaction), and not to recognize the by-laws as not in compliance with the legal acts of higher legal force, since such by-laws at the time of adoption fully comply with the requirements of the legislation. In this case, the actions (inactivity) of the officials of the subject of power in relation to the non-compliance with the Law of Ukraine “On Forensic Examination” of the by-laws are not challenged by the plaintiff ... Therefore, in the opinion of the panel of judges, the plaintiff has chosen an improper way of protecting the violated rights”.

This judgment clearly illustrates the problems of rights enjoyment and enforcement, but no regulatory changes have been made, and the MOH of Ukraine has not yet decided who exactly should develop and adopt such changes [12].

With regard to foreign experience on the researched subject, for example, in Latvia the activity of forensic medical experts is governed by a special law that establishes requirements for these subjects [7]. Forensic experts are subject to mandatory certification and their data are entered in a special register [15]. Certification rules are defined by a by-law and provide the following requirements, on the basis of which the certificate is issued [8]:

1) the candidate’s professional knowledge and skills of writing and presenting expert opinion;

2) knowledge of the legal framework;

3) passing the relevant exam.

Forensic psychiatric examination

The issue with persons who can conduct forensic psychiatric examination is similar to the mentioned above. Section 3 of the Procedure for Forensic Psychiatric Examination, approved by the Order of the MoH of Ukraine as of 08.05.2018 No. 865 (hereinafter hereinafter referred to as the Procedure), stipulates that forensic psychiatric examinations are conducted by specialized state forensic psychiatric institutions of the MoH of Ukraine. The Instruction on filling in the form of the primary accounting documentation №100 / o “The conclusion of the forensic psychiatric expert № ___”, approved by the Order of the MoH of Ukraine as of 28.07.2014 No 527, states that the form 100 / o is filled in for the person in respect of whom the forensic psychiatric examination is carried out. This form is obligatory for all health care institutions in which the examination is carried out by a physician-forensic psychiatric expert alone or as a member of ambulatory (inpatient) forensic psychiatric expert committees. Therefore, it is clear that such establishments can be and, of course, are mainly communal property and, therefore, cannot be specialized state institutions.

In order to show the full extent of the problem and the controversial nature of departmental regulation, the attention should be drawn to the issue of institutions authorized to conduct forensic psychiatric examinations. On August 2, 2019, the MoH of Ukraine issued a letter of explanation No 03.2-22 / 37268/2 [9], which states that state specialized forensic psychiatric institutions of the MoH of Ukraine refer to the authorized state institutions of forensic examinations. The MoH also draws attention to the need to comply with the requirements of the Law of Ukraine “On Forensic Examination”. Therefore, of the 32 institutions in which forensic psychiatric examination can be theoretically carried out, only one remains, namely, the State Institution “Center for Mental Health and Drug and Alcohol Monitoring of the MoH of Ukraine”. The analysis of the Articles of Association of the State Institution “Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine”, approved by the order of the MoH of Ukraine as of 14.08.2018 No 1462, gives grounds to claim that this institution is deprived of the right to conduct forensic psychiatric examinations. In such circumstances, there is a threat of monopolization of forensic psychiatric examinations in Ukraine by only one institution. Art. 4 of the Law of Ukraine “On Forensic Examination” provides for the possibility of appointing a forensic repeated examination as a guarantee of the independence of the forensic expert and the correctness of his/her conclusion. Therefore, there is a threat to legalize the violation of the right to repeated examination, as there would be no other institution in Ukraine authorized to conduct such examination.

Recent changes in forensic psychiatry cannot but raise questions: from why only the forensic psychiatric examination and only fragmentary has become subject to statutory amendments to why the MoH of Ukraine does not have such peremptory positions regarding the subject of forensic medical examination, provided that in the letters analyzed above, the MoH of Ukraine allow forensic examinations at the territorial bureaus, which are in fact local establishments. Such double standards lead to the system producing evidence that can be declared inadmissible, and in combination with other factors such a legislative foundation, the activity of the authorities leads to the threat of human rights violations.

The problem created by the CrPC of Ukraine, namely, that this law does not contain the delimitation of the examinations on procedural grounds, which gives grounds for claiming that it is impossible to carry out, for example, additional or repeated examination under the CrPC of Ukraine remains common for both types of forensic examinations. However, another procedural code provides for this possibility, defining in Part 2 of Art. 103 of the CPC of Ukraine that, if necessary, the court may order several examinations, additional or repeated examinations. Different types of examinations are defined by the by-laws as well, for example, paragraph 8 of the Procedure and paragraph 2.2 of the Instruction fix the possibility of conducting primary, additional and repeated examinations. The procedural way out of the situation of legislative dissonance is to apply Art. 4 of the Law of Ukraine “On Forensic Examination”, in which the independence of the forensic expert and the correctness of his/her conclusion are ensured, in particular, the possibility of forensic repeated examination. Therefore, in criminal proceedings the request for repeated examination should be based on the Law of Ukraine “On Forensic Examination”, bylaws, and not on the CrPC of Ukraine. This situation is unacceptable because it again affects the admissibility of the expert’s conclusion as evidence in the case.

In paragraph “й” Art. 6, Art. 73 of the Law of Ukraine “Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care” provides the right to carry out alternative medical examination in case of disagreement of the citizen with the conclusions of the state medical examination and in other cases provided by law. In the case of alternative examination, the citizens independently select the expert institution and experts. In practice, this human right cannot be exercised, since there is a clear state monopoly, and there are no institutions for alternative examination. For example, in view of the above analysis, forensic examination in Ukraine is lawfully and without any alternative conducted by only one institution: the Main Bureau of Forensic Examination of the MoH of Ukraine.

The attention shall be drawn to one more regulatory disparity. The Rules provide for the possibility of conducting forensic medical examinations on an entrepreneurial basis with the instruction that it should be conducted according to the Law of Ukraine “On Forensic Examination”. It should be noted that the current version of the Law does not contain such a provision, but in the primary maternal context it was envisaged in Art. 7, that forensic activity can be carried out on an entrepreneurial basis with a special permit (license), as well as by citizens under one-time contracts.

The research of L.F. Paramonova [14] is devoted to the study of the development of the private forensic examination institute based on comparative legal analysis. In particular, the author has illustrated the spectrality of different national regulatory bases and noted the dependence of the catalyst of the development of such an institute, the number of private experts on the statutory basis of each state. For example, the researcher noted that the Law of the Republic of Moldova “On Forensic Examination and the Status of Forensic Expert” provides for the possibility of private experts, but given the regulatory changes related to the prohibition of extending such practice to the examinations in criminal cases on life, health, freedom and dignity of the person, the number of experts decreased and in general there were questions about the expediency and request for the functioning of such.

It is very important for Ukraine at the stage of spectral reform being carried out by the MoH of Ukraine to choose the right model, first and foremost, for the subjects of forensic examination. In this context the experience of the Republic of Belarus, in particular the Law “On the State Committee for Forensic Examination of the Republic of Belarus” as of 15.07.2015, is relevant. It determines that in spite of this Committee, the State Security Committee, the State Border Committee, the State Customs Committee, as well as legal entities, sole proprietors licensed to carry out forensic activities have the powers to conduct forensic examinations. In addition, examinations can be carried out in a single order by persons with specialist knowledge. According to researcher A.P. Orekhova, it is important for the Republic of Belarus to adopt the Law on forensic examination in order to streamline forensic expert activity and determine its subjects [13].

According to the Law of the Republic of Belarus “On the State Committee for Forensic Examination of the Republic of Belarus” [5], the State Committee for Forensic Examination is a centralized system of state agencies, which, in accordance with the legislative acts, have jurisdiction in the field of forensic expert activity, subordinated to the Republic. One of the main principles of its operation is the independence from the activities of other state agencies, political parties, other public associations and other organizations, officials in the exercise of their powers. It should be noted at the outset that in our country there can be no question of independence from the authorities, be-

cause in the named field there is dependence, first of all, on the MoH of Ukraine. The powers of the State Committee include the analyzed areas of activity, in particular: overseeing the quality of health care delivery by healthcare institutions regardless of ownership and departmental subordination, informing interested state agencies about identified deficiencies in the organization and delivery of health care to the population at the territory of the Republic of Belarus, conduction of forensic medical and forensic psychiatric examinations.

Also, this Law includes Chapter 8 “Supervision of quality of health care delivery”, which enshrines the framework of supervision of inspections, monitoring of quality of care and other preventive measures. The Committee’s officials are responsible, for example, for the transmission inspection materials in due course to pre-trial investigation agencies and courts, and to keep secret protected by legal acts.

Statutory framework of Belarus determines the right to receive information which is a medical secret without the consent of the patient or the persons defined by Art. 18 of the Law of Belarus “On health care”, if necessary, for example, to conduct forensic medical and forensic psychiatric examination, to supervise the quality of the health care. In contrast, paragraph 16 of the Procedure provides that the expert is obliged to obtain from the agency (person) who appointed the examination(s), the consent of the person for whom forensic psychiatric examination was appointed, to the use of information about his/her health status, facts of applying for health care, diagnosis, intimate and family aspects of life, as well as other information obtained during medical examination. However, the regulations do not determine how the authorized persons should act in the absence of such consent, neither the form of expert’s request nor the form of the person’s consent.

Results and discussion. It is necessary to point out the urgent need for the formation of national model of expert activity, which should enshrine the following: subjective composition of expert activity, maximum independence of forensic experts and requirements for them, clarity of regulation in the procedural codes, in particular in the CrPC of Ukraine on amendments and consolidation of procedural signs of forensics. Priority measures include: 1) clear regulation at the Law of Ukraine “On Forensic Examination” of state institutions that have the right to conduct forensic and forensic psychiatric examination list; 2) determination of the status and legal nature of the territorial bureaus of forensics for their activity to be carried out in accordance with the law; 3) bringing the by-laws and regulations in the field of forensic examination in compliance with the laws of Ukraine. In order to build a national concept, it is necessary to study the foreign experience of forensic examinations functioning and to form domestic one, implemented in the legal system of Ukraine, aimed at compliance with the standards of the rule of law principle.

Conclusions. Current national legislation in the field of forensic examination is riddled with numerous lacunae and conflicts, partly given in the study, filled with Letters of the MoH of Ukraine instead of regulatory decisions, and thus, acute legal uncertainty creates difficulties in legal implementation and execution, which negatively affects the protection of human rights and violates the rule of law standards. In view of the spectral transformation processes in Ukraine, we consider it expedient that the newly created Commission on Legal Reform, approved by Presidential Decree No. 584/2019 as of 07.08.2019, put on the agenda the issue of reforming forensic examination, which can play a significant role in the administration of justice in the light of best international statutory practice.

REFERENCES

1. ECtHR judgment in the case of «Benderskyi v. Ukraine» as of 15.11.2007 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/974_313/
http://medicallaw.org.ua/fileadmin/user_upload/PDF/Lyst_12042018.PDF
2. Kulich RJ, Driscoll J, Prescott JC, et al. The Daubert standard, a primer for pain specialists. *Pain Med* 2003;4:76–80.
3. Rich B.A. The treating physician as expert witness: ethical and pragmatic considerations. URL: <https://watermark.silver-chair.com>
4. Закон Грузії «Про охорону здоров'я». URL: <https://www.ilo.org/dyn/natlex/docs/ELECTRONIC/88317/118650/F-928788116/GEO88317%20Geo.pdf>
5. Закон Республіки Білорусь «Про Державний комітет судових експертиз Республіки Білорусь» від 15.07.2015 р. № 293-3. URL: <http://www.pravo.by/document/?guid=3871&p0=H11500293>
6. Ковалевська Є.В. Використання спеціальних медичних знань під час розслідування злочинів : автореферат на здобуття наукового ступеня кандидата юридичних наук за спеціальністю 12.00.09 – кримінальний процес і криміналістика; судова експертиза; оперативно-розшукова діяльність. К., 2018. 22 с.
7. Латвийская Республика. Законы. Закон судебных экспертов: принят Сеймом 14 сентября 2006 г. URL:<http://likumi.lv/doc.php?id=144788>.
8. Латвийская Республика. Правила. Порядок сертификации и ресертификации судебных экспертов: принят Кабинетом Министров Латвии 10 июня 2008 г.: URL:<http://likumi.lv/doc.php?id=176963>
9. Лист МОЗ України від 02.08.2019 р. №.03.2-22/37268/2. URL: http://medicallaw.org.ua/fileadmin/user_upload/PDF/ilovepdf_merged_3_compressed.pdf
10. Лист МОЗ України від 06.02.2018 р. № 3.49-К-23816/1856-зв. URL: http://medicallaw.org.ua/fileadmin/user_upload/PDF/Lyst_060218.pdf
11. Лист МОЗ України від 12.04.2018 р. № 3.22 – К – 5228/4926. URL: http://medicallaw.org.ua/fileadmin/user_upload/PDF/Lyst_12042018.PDF
12. Наказ МОЗ України «Про організацію служби судово-психіатричної експертизи» від 29.06.2017 р. №722. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-29062017--722-pro-organizaciju-služhbi-sudovo-psihiatrichnoi-ekspertizi>
13. Орехова О.П. Суб'єкти судово-експертної діяльності. URL: [http://sudexpertiza.by/assets/files/1\(41\)/117-123.pdf](http://sudexpertiza.by/assets/files/1(41)/117-123.pdf)
14. Парамонова Л.Ф. Институт приватної судової експертизи в СНД: порівняльно-правовий аналіз. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/institut-chastnoy-sudebnoy-ekspertizy-v-sng-sravnitelno-pravovoy-analiz>
15. Реєстр судових експертів. URL: http://www.ta.gov.lv/lv/tiesu_ekspertu_radome_1481/tiesu_ekspertu_registrs__1474
16. Репеле М., Алксне М., Ченторицка М. Акредитация судебных-экспертных учреждений и сертификация судебных экспертов в латвии. – Теория и практика судебной экспертизы. – 2014;(1(33)):28-34.
17. Рішення Київського апеляційного адміністративного суду від 24.12.2013 р. справа № 826/1759/13-а. URL: <http://www.reyestr.court.gov.ua/Review/36405327>

SUMMARY

FORENSIC MEDICAL AND FORENSIC PSYCHIATRIC EXAMINATION: SOME ISSUES OF LEGAL REGULATION

¹Senyuta I., ²Orlyuk O., ³Buletsa S., ⁴Ivanchulynets D.

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Department of Medical Law of the Faculty of Post-Graduate Education; ²Research Institute of Intellectual Property of the National Academy of Legal Sciences of Ukraine; ³State Higher Educational Institution „Uzhhorod National University”, Department of Civil Law And Procedural Law of Law Faculty; ⁴Transcarpathian District Administrative Court, Uzhhorod, Ukraine

The article deals with the issues of legal regulation of forensic and forensic psychiatric examinations in Ukraine. Issues related to forensic examinations in the field of healthcare are urgent and particularly difficult to implement and enforce nowadays in Ukraine, given the significant gaps and controversies in legal regulation. The rights of patients and medical professionals may be violated in course of the named examinations provision.

Current national legislation in the field of forensic examination is riddled with numerous lacunae and conflicts, partly given in the study, filled with Letters of the MoH of Ukraine instead of regulatory decisions, and thus, acute legal uncertainty creates difficulties in legal implementation and execution, which negatively affects the protection of human rights and violates the rule of law standards. In view of the spectral transformation processes in Ukraine, we consider it expedient that the newly created Commission on Legal Reform, approved by Presidential Decree No. 584/2019 as of 07.08.2019, put on the agenda the issue of reforming forensic examination, which can play a significant role in the administration of justice in the light of best international statutory practice.

Keywords: forensic examination; forensic psychiatric examination; professional offense; healthcare provision; rule of law.

РЕЗЮМЕ

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ И СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА: НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ

¹Сенюта И.Я., ²Орлюк Е.П., ³Булеца С.Б., ⁴Иванчулинец Д.В.

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; ²Научно-исследовательский институт интеллектуальной собственности Национальной академии правовых наук Украины; ³Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», кафедра гражданского права и процессуального права юридического факультета; ⁴Закарпатский окружной административный суд, Ужгород, Украина

В статье рассматриваются вопросы правового регулирования проведения судебно-медицинской и судебно-психиатрической экспертизы в Украине. Вопросы, связанные с судебно-медицинскими экспертизами в области здравоохранения, являются актуальными и особенно сложными для

внедрения и обеспечения соблюдения, учитывая значительные пробелы и противоречия в правовом регулировании. Права пациентов и медицинских работников могут быть нарушены в ходе проведения указанных экспертиз.

Действующее национальное законодательство в области судебно-медицинской экспертизы содержит многочисленные пробелы и конфликты, частично приведенные в исследовании, заполненные письмами Минздрава Украины вместо нормативных решений, и, таким образом, острая

правовая неопределенность создает трудности в правореализации и правоисполнении, что негативно сказывается на защите прав человека и нарушает принцип верховенства права. С учетом процессов спектральной трансформации, авторы рекомендуют включить в повестку дня Комиссии по правовой реформе вопрос реформирования судебно-медицинской экспертизы, что сыграет значительную роль в развитии правосудия в направлении международной законодательной практики.

რეზიუმე

სასამართლო-სამედიცინო და სასამართლო-ფსიქიატრიული ექსპერტიზის სამართლებრივი რეგულაციის ზოგიერთი საკითხი

¹ი.სენიუტა, ²ე.ორლიუკი, ³ს.ბუღეცა, ⁴დ.ივანწულინეცი

¹ლვოვის დ. გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²უკრაინის სამართლებრივ მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ინტელექტუალური საკუთრების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი;

³უგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, იურიდიული ფაკულტეტი,

სამოქალაქო და პროცესუალური სამართლის კათედრა;

⁴ზაკარპატიეს საოლქო ადმინისტრაციული სასამართლო, უგოროდი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია სასამართლო-სამედიცინო და სასამართლო-ფსიქიატრიული ექსპერტიზის ჩატარების სამართლებრივი რეგულაციის საკითხები უკრაინაში. თანამედროვე პერიოდში უკრაინაში ჯანდაცვის სფეროში სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზასთან დაკავშირებული საკითხები აქტუალური და განსაკუთრებით რთულია დანერგვისა და განხორციელების უზრუნველყოფის თვალსაზრისით; გასათვალისწინებელია მნიშვნელოვანი ხარვეზები და წინააღმდეგობები სამართლებრივი რეგულაციის მიმართულებით. შესაძლოა, აღნიშნული ექსპერტიზების ჩატარების დროს პაციენტებისა და მედიცინის მუშაკების უფლებების დარღვევას ჰქონდეს ადგილი.

ავტორები მიიჩნევენ, რომ სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის სფეროში მოქმედი ეროვნული კანონ-

მდებლობა მოიცავს მრავალ ხარვეზს და კონფლიქტს. ამგვარი სამართლებრივი გაურკვეველობა წარმოქმნის სირთულეებს სამართალრეალიზებისა და სამართალდასრულების ჭრილში, რაც უარყოფითად აისახება ადამიანის უფლებების დაცვაზე და არღვევს კანონის უზენაესობის პრინციპს. უკრაინაში სპექტრული ტრანსფორმაციის პროცესების გათვალისწინებით, მიზანშეწონილია სამართლებრივი რეფორმის ახლადშექმნილმა კომისიამ (პრეზიდენტის ბრძანება №584/2019, 07.08.2019) დღის წესრიგში დააყენოს სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტიზის რეფორმირების საკითხი, რამაც შესაძლოა მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს მართლმსაჯულების განვითარების საქმეში საუკეთესო საერთაშორისო საკანონმდებლო პრაქტიკის მიმართულებით.

* * *