

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 3 (300) March 2020

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 3 (300) 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](http://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](mailto:ninomikaber@geomednews.com); [nikopir@geomednews.com](mailto: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, 4<sup>th</sup> 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](http://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](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.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა 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 გამოცემაში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Науменко Л.Ю., Кондрашова И.А., Горегляд А.М., Бондаренко А.А.</b> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКУУМ-АССОЦИИРОВАННОГО МЕТОДА В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ .....	7
<b>Вайда В.В., Кравченко В.И., Жеков И.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В.</b> МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ .....	12
<b>Тимофеев А.А., Ушко Н.А., Беридзе Б.Р., Тимофеев А.А., Ярифа М.А.</b> ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	17
<b>Медубаева М.Д., Латыпова Н.А., Керимкулова А.С., Маркабаева А.М., Киселева Н.И.</b> ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДОВ РОДОВ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	26
<b>Удод А.А., Драмарецкая С.И., Павленко М.А.</b> КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ У ЛИЦ С ПОВЫШЕННОЙ СТИРАЕМОСТЬЮ ЗУБОВ .....	32
<b>Македонова Ю.А., Михальченко Д.В., Воробьев А.А., Саямов Х.Ю.</b> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ ПОСТПРОТЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР) .....	38
<b>Cherska M., Krasnienkov D., Tronko N., Kondratiuk V., Guryanov V., Kukharsky V.</b> TELOMERE LENGTH, TELOMERASE ACTIVITY, HEART RATE VARIABILITY, OR OXIDATIVE STRESS: WHICH ONE IS MOST ASSOCIATED WITH THE ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN THE ELDERLY? .....	43
<b>Павлова Л.И., Кукес В.Г., Ших Е.В., Бадридина Л.Ю., Беречкидзе И.А., Дегтяревская Т.Ю.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....	49
<b>Бекбергенова Ж.Б., Дербисалина Г.А., Умбетжанова А.Т., Бедельбаева Г.Г.</b> ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	54
<b>Комаров Т.В., Аманова Д.Е., Тургунов Е.М.</b> МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ ФЕНОМЕНА МИКРОБНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ (ОБЗОР).....	59
<b>Крутько В.С., Опарин А.А., Николаева Л.Г., Майстат Т.В., Колесникова Е.Н.</b> МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ В УСЛОВИЯХ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ.....	63
<b>Chumburidze-Areshidze N., Kezeli T., Avaliani Z., Mirziashvili M., Avaliani T., Gongadze N.</b> THE RELATIONSHIP BETWEEN TYPE-2 DIABETES AND TUBERCULOSIS.....	69
<b>Кутасевич Я.Ф., Джораева С.К., Бондаренко Г.М., Щербакова Ю.В., Савоськина В.А.</b> ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	75
<b>Abrahamovych M., Tolopko S., Farmaha M., Ferko M., Bilous Z.</b> CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS BEFORE THE ONSET OF HEART DAMAGE CLINICAL SIGNS .....	81
<b>Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г.</b> КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СЕМЕЙНОГО ПОЛОЖЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ОБРАЗОВАНИЯ, ПОЛА ПАЦИЕНТОВ И КОЭФФИЦИЕНТА ИНТЕЛЛЕКТА СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЗАБОЛЕВШИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ .....	85

<b>Babulovska A., Caparoska D., Velikj-Stefanovska V., Simonovska N., Pereska Z., Kostadinovski K., Naumoski K.</b> CLINICAL AND BIOCHEMICAL FINDINGS OF RHABDOMYOLYSIS IN ACUTE INTOXICATIONS WITH PSYCHOACTIVE AND CHEMICAL SUBSTANCES .....	90
<b>Lobzhanidze K., Sulaqvelidze M., Tabukashvili R.</b> RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE .....	97
<b>Boldyreva J., Lebedev I., Andrejeva J., Zakharchuk E., Sominov A.</b> A CHILD WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1. DIAGNOSTIC CHALLENGES (CASE REPORT)7 .....	101
<b>Shymon V., Ashukina N., Maltseva V., Alfeldiy S., Shymon M., Savvova O., Nikolchenko O.</b> BONE REPAIR AFTER THE GLASS-CERAMICS IMPLANTATION INTO THE RATS' FEMUR DEFECT .....	105
<b>Kurylo Kh., Budniak L., Volska A., Zablotskiy B., Klishch I.</b> INFLUENCE OF PHYTOCOMPOSITIONS ON DYNAMICS OF CHANGE IN BASIC GLYCEMIA AND GLYCEMIA IN ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE-INDUCED DIABETES MELLITUS TYPE 2 .....	112
<b>Melnyk G., Yarnykh T., Yuryeva G.</b> REQUIREMENTS FOR FORMULATING EMULSIONS IN PHARMACY SETTING.....	117
<b>ტიკარაძე ე.შარაშენიძე გ.ზ., სანიკიძე თ.ვ., ჯაპარიძე ს.ა., ორმოცაძე გ.ლ.</b> БАЙЕСОВСКАЯ ОЦЕНКА ОБЪЕМА ВЫБОРКИ ПРИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В ПОПУЛЯЦИИ.....	124
<b>Sharapiyeva A., Abzalova R., Inoue K., Hashioka S., Zhetmekova Zh.</b> SELF-ASSESSED COMPETENCE IN PROVIDING CARE TO THE SEVERELY ILL PATIENTS AMONG NURSES AND RELATIVES/CAREGIVERS IN KAZAKHSTAN.....	128
<b>Крайник Г.С., Семенихин И.В., Сидоренко О.А.</b> ОТДЕЛЬНЫЕ ПРАВОВЫЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА ЖИЗНЬ И ЭВТАНАЗИЮ .....	134
<b>Шевченко А.Е., Кудин С.В., Светличний А.П., Коротун Е.Н., Загуменная Ю.А.</b> КОНСТИТУЦИОННЫЕ ОСНОВЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРАВА ЧЕЛОВЕКА НА ЗДОРОВЬЕ: СРАВНИТЕЛЬНО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ.....	140
<b>Zaborovskyy V., Buletsa S., Bysaga Yu., Manzyuk V., Lenher Ya.</b> PROFESSIONAL ACTIVITY OF MEDICAL LAWYER.....	146
<b>Волобуев А.Ф., Орлова Т.А., Пчелкин В.Д., Петрова И.А., Федосова Е.В.</b> МЕДИЦИНСКИЙ И ПРАВОВОЙ АСПЕКТЫ В ДОКАЗЫВАНИИ ИЗНАСИЛОВАНИЯ.....	153
<b>Броневицкая О.М., Рогальская В.В., Тетерятник А.К.</b> ПСИХИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО КАК ОБСТОЯТЕЛЬСТВО, КОТОРОЕ ВЛИЯЕТ НА ПРИВЛЕЧЕНИЕ ЛИЦА К УГОЛОВНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ, СОГЛАСНО НОРМ МЕЖДУНАРОДНОГО УГОЛОВНОГО ПРАВА И ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА УКРАИНЫ .....	158
<b>Петрое О.М., Клименко Е.В., Спивак И.В., Плужник Е.И., Тетерятник А.К.</b> МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ КАК СПОСОБ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ГРАЖДАН В УКРАИНЕ.....	163

НАУКА

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКУУМ-АССОЦИИРОВАННОГО МЕТОДА  
В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ

<sup>1</sup>Науменко Л.Ю., <sup>3</sup>Кондрашова И.А., <sup>3</sup>Горегляд А.М., <sup>2</sup>Бондаренко А.А.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,  
<sup>1</sup>кафедра медико-социальной экспертизы и реабилитации, факультет последипломного образования;  
<sup>2</sup>кафедра патологической анатомии и судебной медицины;  
<sup>3</sup>Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница №16»,  
Днепропетровский городской совет, Украина

В условиях долговременных вооруженных конфликтов в практике клиницистов хирургического и травматологического профиля все чаще приходится сталкиваться с проблемами оказания помощи пострадавшим с множественными огнестрельными и минно-взрывными ранениями, 52-75% из них, приходится на повреждения конечностей [3]. Значительный объем раневого дефекта, нарушение кровообращения в тканях пограничной зоны, контаминация ран и каскад некробиотических процессов в мягкотканых и костных структурах усугубляют тяжесть травмы и общесоматическое состояние пациентов. Зачастую на первый план выступают реанимационные мероприятия по восстановлению жизненных функций пострадавших. Быстро нарастающие локальные гнойно-септические осложнения требуют многоэтапности оказания дифференцированной помощи по восстановлению поврежденных структур: костного скелета, мышечных тканей, периферических нервов и сосудов [1,2]. Сквозной характер ран и сложность архитектоники раневого канала актуализируют вопросы максимально эффективного очищения раны от патологического раневого детрита и сокращения сроков заживления [16,20]. Молодой возраст пострадавших, длительные сроки нетрудоспособности и высокий процент инвалидизации (8-18%) диктуют необходимость поиска современных и усовершенствования существующих методов лечения огнестрельных ранений конечностей [2,10,13]. Среди современных методов терапии множественных огнестрельных и минно-взрывных ранений активно упоминается метод создания локального разреженного негативного давления в ране negative pressure wound therapy или vacuum assisted closure (VAC), что способствует ускорению репаративных процессов в условиях гнойно-септических осложнений [7,14,15,17,18].

Однако имеются только единичные сообщения основанные на субъективных методиках о преимуществах вакуум-ассоциированной терапии (VAC) огнестрельных ран. Отсутствует доказательная база цито-гистологического анализа, уровня микробной контаминации ран, показатели лейкоцитограмм, что ставит перед необходимостью проведения соответствующих исследований.

Цель исследования – оценить эффективность вакуум-ассоциированной терапии у пациентов с полиструктурными минно-взрывными и осколочными ранениями конечностей в условиях травматологической клиники.

**Материал и методы.** В исследование включены 34 пациента, средний возраст  $32,9 \pm 1,5$  лет с огнестрельными ранениями мягких тканей, осложненными компартмент-синдромом, большими некротическими ранами и открытыми переломами типа II, IIIA, IIIB (согласно классификации R.V.Gustilo-Anderson, 1984) проходившие лечение на базе

Коммунального учреждения «Областной клинической больницы им. И.И. Мечникова» в 2014-2016 гг.

Критерии включения в исследование: изолированное огнестрельное ранение одного из сегментов верхней или нижней конечности с вовлечением в зону повреждения двух и более тканей (кожа, мышечная ткань, кость). Все пациенты – мужчины, у 25 (73,5%) пациентов отмечались осколочные ранения, у остальных 9 (26,5%) – пулевые. У 17 (50,0%) пациентов ранения носили слепой характер, у 17 (50%) были сквозными. 24 (70,6%) пострадавших имели ранения верхней конечности (45,8% из них ранения плеча), 10 (29,4%) - ранения нижней конечности (50,0% из них ранения бедра).

У 30 (88,2%) пациентов отмечались открытые переломы костей конечностей: у 19 (63,3%) – переломы II степени, у 9 (30,0%) - IIIA степени, у 2 (6,7%) – IIIB степени, у 4 (11,8%) – повреждения мягких тканей без перелома костей. У 10 (29,4%) пострадавших установлен компартмент-синдром. Средняя длительность периода от момента получения ранения до поступления в стационар составила  $16,8 \pm 1,5$  часов. В зависимости от метода ведения огнестрельных ранений исследуемые пациенты поделены на группу VAC – 18 (52,9%) пациентов и группу контроля - 16 (47,1%) пациентов с применением классического «повязочного» метода. Метод вакуум-ассистированного закрытия ран применялся как первично - по поводу осколочных и пулевых ранений, так и вторично - после выполнения фасциотомии. В работе применен аппарат отечественного производства фирмы «Агат-Днепр» (Украина), режим проведения вакуум-дренирования раны автоматизированный и непрерывный, с постоянным рабочим давлением -125 мм.рт.ст. Обе группы статистически сопоставимы ( $p > 0,05$ ) по возрасту, сроку от момента ранения до госпитализации, этиологическому фактору, локализации и характеру ранения, степени тяжести переломов по Gustilo-Anderson. Контроль состояния раны проводился на 3 основных этапах – до начала лечения, на 3 и 7 сутки.

Критериями оценки течения раневого процесса были: 1) макроскопические параметры раны (отек, гиперемия, наличие и характер налета, экссудат, грануляционная ткань, краевая эпителизация); 2) гематологические показатели (лейкоцитарная формула, модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [8]; индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) [9]; 3) биохимический показатель концентрации VEGF-A в сыворотке крови (по данным ИФА), согласно стандартному протоколу производителя ELISAKit, «Quantikine», США; 4) цитограмма поверхностного слоя раневого ложа по мазкам-отпечаткам (качественная и количественная оценка клеточного состава [4]; 5) показатель качественного и количествен-

ного состава микробиоценоза раневого ложа является десятичным логарифмом числа микроорганизмов на грамм клинического материала (lg КУО/г); 6) окраска тканевых срезов различных участков раневой поверхности трихромом Масона в модификации Голднера; 7) индекс клеточной пролиферации иммуногистохимических реакций с моноклональными антителами CD34, αSMA (Dako, США); 8) морфометрические параметры средней площади капилляров грануляционной ткани, относительной площади экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) по программе для анализа цифровых изображений ImageJ (Bethesda, Maryland, USA), полученных во время ультрамикроскопических исследований тканевых биоптатов. Для получения изображений применялся трансмиссионный электронный микроскоп ПЭМ-100-01 («SELMI», Украина) под оптическим увеличением X2500-30000 при напряжении ускорения 75-85 кВ.

Показатели качества жизни оценивались по 5 критериям (система EuroQol-5D-5L): мобильность, самообслуживание, ежедневная деятельность, боль и дискомфорт, тревожность и депрессия, с 5 уровнями выраженности показателя («1» - полное отсутствие проблем по конкретному параметру и «5» - максимально выраженные проблемы по указанному параметру). Применялась также градация вертикальной аналоговой шкалы оценки качества жизни (EQ VAS) от 0 до 100 баллов, где «0» - худшее состояние здоровья, которое можно себе представить и «100» - лучшее состояние здоровья, которое можно себе представить на конкретный момент опроса [12]. Оценка боли проводилась с использованием вербально-описательной шкалы боли в диапазоне от «1» до «10» баллов, во время перевязок, где «1-2» балла - слабая боль, «9-10» баллов - нетерпимая боль [11].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ пакета STATISTICA (StatsoftInc., США, версия 6.1), критический уровень статистической значимости (p) соответствовал <0,05.

**Результаты и обсуждение.** Выбранная нами методика вакуум-ассоциированного ведения ран в сравнении с группой контроля, с первых дней применения продемонстрировала достоверно значимые преимущества как при первичном воздействии на огнестрельное или пулевое повреждение тканей, так и на этапах заживления раны после выполненного чрескостного остеосинтеза (ЧКОС) огнестрельных переломов - 29 (76,5%), проведения фасциотомии - 10 (29,4%) случаев. Последняя применена у пострадавших с помощью оптимизированного устройства для полужакрытой фасциотомии (патент на полезную модель Украины №107272). Методика изготовления и применения повязки, а также ее объем и конфигурация отличались в зависимости от типа, формы и глубины раны. В случае сквозных ранений, нами применялась система «петлевого» дренирования раневого канала, с помощью Y-образного переходника (патент на полезную модель Украины № 124961). В случае слепых ран с длинным глубокоим раневым каналом и формированием карманов применялась система дренирования в виде «гриба», с максимальным соответствием по форме и протяженности геометрии раневого канала. Учет архитектоники поражения тканей позволил создать условия для надежной эвакуации раневого секрета и равномерного распределения терапевтических эффектов отрицательного давления в ране. Критерии к прекращению не-

прерывного проведения сеансов VAC были: уменьшение перифокального отека, сокращение объемов выделений из раны (около 70-80% от исходного уровня), очищение раны от некробиотической массы, образование розовых «сочных» грануляций, уменьшение показателей воспаления в общеклинических анализах. Учитывались также процент гнойно-септических осложнений и готовность раны к кожно-пластическим реконструкциям.

**Общеклиническая оценка раневого процесса.** На 3 сутки сеансов VAC-терапии выявлено исчезновение признаков перифокального отека у 17 (94,4%) пациентов, гиперемии тканей - у 16 (88,9%), уменьшение гиперплазированных регионарных лимфоузлов - у 18 (100%) пациентов (p<0,001 в сравнении с начальным периодом), значительное снижение болевого синдрома, нормализация температуры, улучшение сна и самочувствия. В группе контроля уменьшение отека отмечено у 10 (62,5%) пациентов, гиперемии - у 11 (68,8%), p<0,05, в сравнении с VAC-группой. Стабилизация общего состояния и снижение болевого синдрома отмечены на 4-5 сутки терапии. В группе VAC-терапии формирование грануляционной ткани на 3 сутки отмечено у 5 (27,8%) пациентов, ее полное оформление и готовность к закрытию раны - к 7 суткам (p<0,05). В группе контроля к 3 суткам появление грануляций отмечено у 2 (12,5%) пациентов (p>0,05), на 7 сутки - у 11 (68,8%). Краевая эпителизация ран в группе VAC к 3 суткам проявилась у 8 (44,4%) пациентов, в группе контроля - у 2 (12,5%), p<0,05. К 7 суткам она составила 100% в группе VAC и 81,3% - в группе классического «повязочного» метода (p>0,05). Гнойно-септические осложнения наблюдались у 5 (31,3%) пациентов в группе контроля и у 1 (5,6%) - в группе VAC (p<0,05).

**Гематологические показатели.** В обеих группах с огнестрельными ранениями до начала лечения в сравнении со здоровой популяцией отмечен достоверный рост абсолютного числа лейкоцитов крови (23,5±0,77×10<sup>9</sup>/л), характерная картина интоксикационного поражения: повышение доли полиморфноядерных лейкоцитов (78,43±4,67%) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, присутствие юных форм, повышенные показатели ЛИИ (4,68±0,49) и ИСНЛ (6,96±0,82), p<0,001. В группе VAC на 3 и 7 сутки отмечено снижение общего уровня лейкоцитов от исходных значений в 1,6 раз (до 15,3±1,44×10<sup>9</sup>/л) и 2,5 раза (до 9,7±0,91×10<sup>9</sup>/л), соответственно, p<0,001; снижение показателей ЛИИ в 1,9 раз и ИСНЛ в 2,2 раза на 3 сутки, ЛИИ - в 4,5 раз и ИСНЛ - в 4,4 раза на 7 сутки, p<0,001. В целом, на 7 сутки показатели лейкоцитограммы приблизились к показателям нормы: (лейкоциты - 9,7±0,91×10<sup>9</sup>/л, ЛИИ - 1,05±0,18, ИСНЛ - 1,60±0,10). В группе ведения ран классическим «повязочным» методом, несмотря на клиническое улучшение состояния пациентов, снижение показателей воспалительного ответа на 3 и 7 сутки были незначительны - лейкоциты - 20,7±2,23×10<sup>9</sup>/л, ЛИИ - 3,95±0,51, ИСНЛ - 5,86±0,48 и лейкоциты - 13,7±1,2×10<sup>9</sup>/л, ЛИИ - 1,86±0,22, ИСНЛ - 1,95±0,15, соответственно (p<0,05). Таким образом, вследствие сокращения объемов некробиотических процессов и достоверно сниженной контаминированности раны на фоне вакуумной терапии отмечается достоверное ускорение процессов нормализации лейкоцитограммы, в сравнении с традиционным способом санации (p<0,05).

**Анализ концентрации VEGF в сыворотке крови.** На 3 сутки отмечено достоверное повышение экспрессии VEGF в сыворотке крови и его рецепторов в обеих группах (p<0,001), более выраженное в группе VAC-терапии

(на 23,5%) и менее выраженное в группе традиционного ведения ран (на 14,5%). К 7 суткам уровень концентрации белка снизился в обеих группах, сохраняясь высоким в сравнении с первичными показателями до начала лечения, что подтверждает данные о том, что VEGF - значимый фактор заживления ран, ослабляющий тканевую гипоксию и дефицит нутриентов, инициируя ранние процессы раневого ангиогенеза и усиливая функционирование эндотелиальных клеток [11,17]. После формирования грануляционной ткани ангиогенез приостанавливается и количество кровеносных сосудов снижается в связи с апоптозом эндотелиальных клеток, что полностью соответствует цито-гистологическим изменениям, в частности смене воспалительно-некротического типа цитограмм раневого содержимого на репаративный.

*Анализ цитологических изменений мазков-отпечатков.* При поступлении в стационар у всех пациентов отмечались преимущественно некротические изменения с выраженной инфильтрацией нейтрофилов (96,8±2,14%) и практически полным отсутствием мононуклеаров. Динамика нормализации показателей цитограммы, клинически и статистически значимая в обеих группах (от  $p<0,05$  до  $p<0,001$ ), отмечена на 3 и 7 сутки лечения, однако более выражена при вакуум-ассоциированном методе ведения ран. В сравнении с начальным уровнем, в группе VAC на 3 сутки уменьшилось количество нейтрофилов до 73,15±2,38% с тенденцией к снижению на 7 сутки до 52,49±3,12%; увеличилось количество макрофагов до 10,95±1,33% и лимфоцитов до 7,79±0,68%, продолжая нарастать к 7 суткам с момента травмы – до 23,68±5,74%, и до 10,86±2,66%, соответственно. Одновременно, зарегистрировано образование фибробластов, с постепенным ростом их количества до 8,11±0,93% на 3 сутки и до 12,97±0,93% на 7 сутки ( $p<0,001$ ). В группе «стандартного» ведения ран динамика клеточных трансформаций (в сравнении с группой VAC была медленной ( $p<0,05$ ): на 3 сутки процент нейтрофилов уменьшился до 84,24±1,11%, количество макрофагов увеличилось до 8,15±0,13%, фибробластов – до 2,18±0,48%, лимфоцитов – до 5,43±0,92%. На 7 сутки процент нейтрофилов оставался достоверно выше (61,44±3,43%), а количество фибробластов – достоверно ниже (7,34±2,52%), чем в группе VAC ( $p<0,05$ ).

*Микробиологический анализ.* Результаты продемонстрировали высокий уровень контаминированности раневых поверхностей в обеих группах до начала лечения (средний показатель колонизации 7,42±0,14 lg КУО/г с преобладанием стафилококковой флоры (*Staphylococcus aureus* – общая колонизация 8,46±0,25lg КУО/г) В 20 (58,8%) случаях наблюдалось сочетание 2-3 видов микроорганизмов, в 12 (35,3%) - 4-5 видов, преимущественно стафилококки с грамотрицательными (64,7%) и грамположительными (14,7%) микроорганизмами. В группе VAC на 3 и 7 сутки наблюдалось существенное снижение микробной нагрузки по стафилококкам (в 2,8 раза;  $p<0,001$ ) и анаэробной флоре (в 3,1 раза;  $p<0,001$ ), с полной элиминацией последней к 7 суткам. К 7 суткам показатель общей колонизации снизился до 3,69±0,12 lg КУО/г ( $p<0,001$ ). В группе контроля показатели микробной контаминации имели тенденцию к снижению, однако с меньшей интенсивностью: так количество стафилококков достоверно снизилось в 1,2 раза ( $p<0,05$ ), анаэробов - в 1,7 раз ( $p<0,001$ ). Однако средний уровень общей микробной нагрузки оставался высоким (4,32±0,16 lg КУО/г).

*Анализ гистологических параметров.* На первичном

этапе у пациентов обеих групп имелись признаки острого воспаления в виде инфильтрации ткани полиморфноядерными лейкоцитами с наибольшей концентрацией в поверхностном слое раневого ложа. На 3 сутки в группе VAC-терапии отмечались нарастание мононуклеарных лейкоцитов и плазматических клеток, ускорение процессов пролиферации эндотелиальных клеток, повышение синтеза ЭЦМ, дифференциация миофибробластов в составе грануляционной ткани, что сопровождалось существенным уменьшением клеток воспаления на 31,9% и увеличением относительной площади ЭЦМ в ранах на 66,2% ( $p<0,05$ ) и подтвердилось данными ультраструктурного анализа. Имело место резкое повышение плотности микрососудов в течение первых трех послеоперационных дней (на 75,9%,  $p<0,05$ ) в сравнении с исходными параметрами, повышенный уровень экспрессии маркера эндотелия сосудов CD34. В группе контроля – динамика показателей выражена слабее: уменьшение воспалительного инфильтрата на 17,4%, увеличение площади ЭМЦ на 26,4% ( $p>0,05$ ). На 7 сутки в группе VAC отмечалось снижение интенсивности воспалительной реакции за счет уменьшения числа полиморфноядерных лейкоцитов, нарастание числа лимфоцитов и макрофагов, разрастание молодой грануляционной ткани, уменьшение отека интестинциальной ткани, накопление коллагена и формирование молодой грануляционной ткани. В группе контроля показатели относительной плотности стромы в динамике повысились, однако интенсивность организации компонентов ЭЦМ была меньше в сравнении с группой VAC-терапии.

*Анализ качества жизни пациентов.* Одним из значимых показателей оценки эффективности лечения является показатель качества жизни пациентов. Согласно данным проведенного исследования, ранний период раневого процесса в обеих группах характеризовался низким уровнем качества жизни (системы EuroQol-5D-5L, EQ VAS и вербально-описательная шкала боли), в частности параметры «самообслуживание» и «ежедневная деятельность» демонстрировали худшие баллы как на 3, так и на 7 сутки, без достоверных изменений в динамике. Исключением являлись отдельные пациенты с отсутствием ранений нижних конечностей, которые могли передвигаться уже на 3 сутки с момента лечения и повысить показатели «мобильности» в группе VAC ( $p=0,009$ ) и группе контроля ( $p=0,002$ ). В динамике за период от начала лечения в группе VAC на 7 сутки наблюдалось достоверное улучшение качества жизни по параметрам «боль/дискомфорт» ( $p=0,044$ ) и «обеспокоенность/депрессия» ( $p=0,044$ ). Общая субъективная оценка по шкале EQ VAS в течение первой недели наблюдения достоверно улучшилась в обеих группах: в группе VAC – 12 баллов - начало лечения, 30,5 баллов - на 3 сутки, 44,5 баллов - на 7 сутки,  $p<0,001$ ; в группе контроля – 12,5 баллов - начало лечения, 28,5 баллов - на 3 сутки, 39,5 баллов - на 7 сутки, ( $p<0,001$ ). Сопоставление показателей боли выявило, что ощущения пациентов обеих групп почти одинаковы на всех сроках лечения, однако улучшение качества жизни на фоне VAC-терапии достигнуто более быстрыми темпами заживления ран под влиянием отрицательного давления в сравнении с группой «традиционного» повязочного ведения, что подтвердилось данными клинических и морфологических исследований.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что применение VAC-терапии - оптимальный

выбор раннего лечения ран в сравнении с «традиционным» повязочным методом с точки зрения эффективности закрытия ран от загрязнения и поддержания чистой и влажной среды для ускорения темпов заживления, что немаловажно в боевых условиях; уменьшения отека тканей раневого ложа и улучшения местного кровообращения; ускорения дозревания грануляционной ткани, механического сокращения раны и снижения процента осложнений. Раны у всех 18 (100%) пациентов группы VAC были готовы к проведению хирургического закрытия уже на 8 сутки, в то время как в группе контроля к пластическому этапу были готовы 11 (68,8%) пациентов. Технология создания локального негативного давления в ране снижает частоту смены повязок в сравнении с «традиционным» ведением ран, что обеспечивает комфорт пациента и уменьшает нагрузку на медицинский персонал.

#### Выводы:

1. Применение VAC-терапии при огнестрельных ранениях конечностей уже на 3 сутки снижает у пациентов выраженность воспалительного отека тканей на 31,9%, гиперемии – на 20,1%. На 7 сутки вакуум-ассоциированного ведения ран пациентов со зрелой грануляционной тканью на 31,2% и краевой эпителизацией на 18,7% больше, чем в группе «традиционного» повязочного метода, что подтверждает целесообразность его применения в фазе активной клеточной миграции и пролиферации раны (3-7 сутки).

2. Согласно цито-гистологическому анализу, в группе VAC-терапии ран к 3 суткам отмечено снижение деструктивных и воспалительных процессов за счет качественного изменения клеточного состава и уменьшения воспаления на 31,9% ( $p < 0,05$ ), ускорения организации экстрацеллюлярного матрикса и нарастания его площади на 66,2% ( $p < 0,05$ ), увеличения плотности кровеносных сосудов на 75,9% ( $p < 0,05$ ) с дальнейшим замедлением процессов ангиогенеза; снижение уровня микробной контаминации ран в 2 раза ( $p < 0,001$ ), а на 7 сутки - в 3 раза ( $p < 0,001$ ); снижение лейкоцитарного индекса интоксикации на 3-и сутки в 1,6 раз ( $p < 0,05$ ), а на 7 сутки в 1,8 раз ( $p < 0,05$ ).

3. В сравнении с традиционным методом вакуум-ассоциированная терапия огнестрельных боевых ран позволяет сократить количество осложнений в первую неделю с момента получения травмы в 5,6 раз ( $p < 0,05$ ) и сроки подготовки ран к реконструктивным операциям у больных, в среднем, на  $5,2 \pm 0,8$  дней ( $p < 0,05$ ), положительно влияет на качество жизни пациентов посредством уменьшения воспалительно-дегенеративных процессов в ране, угнетения явлений интоксикации и сокращения числа лечебных манипуляций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Березка М. І. Клініко-анатомічна характеристика ушкоджень опорно-рукової системи у постраждалих, яким на стаціонарному етапі надається медична допомога в умовах притрасової районної лікарні. / М. І. Березка, В. В. Суханов // Травма. – 2016. – Т.17. - №3. – С.33-38. - DOI: 10.22141/1608-1706.3.17.2016.75773.  
2. Бур'янов О.А. Етапне хірургічне лікування постраждалих з вогнепальними пораненнями кінцівок. / О. А. Бур'янов, А. М. Лакша, Ю. О. Ярмолук, А. А. Лакша // Літопис травматології та ортопедії. – 2015. – № 1-2. – С. 31-32.

3. Заруцький Я.Л., Запорожан В.М. Військово-польова хірургія / Я. Л. Заруцький, В. М. Запорожан, В. Я. Білий, В. М. Денисенко та ін. — Одеса: ОНМедУ, 2016. — 416 с.: іл.  
4. Камаев М. Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М. Ф. Камаев. – М. : Медицина, 1970. – 157 с.  
5. Король С. О. Сучасні підходи до хірургічного лікування бойової травми кисті на етапах медичної евакуації / С. О. Король, Б. В. Матвійчук, В. В. Бурлука // Травма. - 2017. - Т. 18, № 1. - С. 34-38.  
6. Лоскутов О.Є. Сучасний підхід до хірургічного лікування бойової травми кінцівок / О. Є. Лоскутов, А. М. Доманський, І. І. Жердев, О. М. Горегляд // Сучасні медичні технології. - 2016. - № 4 (31). - С. 104-106.  
7. Оболенский В.Н. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции / В. Н. Оболенский, А. Ю. Семенистый, В. Г. Никитин, Д. В. Сычев // РМЖ. – 2010. – №17. – С. 1064-1069.  
8. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Машенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. 2006. – № 6. – С. 50–53.  
9. Урюмова В.М. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга (диагностика и лечение) / М.: Медицина, 1974. – 328.  
10. Burris D.G. Soft tissue injuries and open joint injuries. / D. G. Burris, P. J. Dougherty, D. C. Elliot et al. // In: Emergency War Surgery, 4th United States Revision, chapter 9. – Washington, DC: Borden Institute, Walter Reed Army Medical Centre. – 2013. – P. 98-106.  
11. Erba P. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy / P. Erba, R. Ogawa, M. Ackermann, A. Adini [et al.] // Ann. Surg. – 2011. – Vol. 253, № 2. – P. 402–409. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820563a8  
12. Gaston-Johansson F. Measurement of pain: The psychometric properties of the Pain-O-Meter, a simple, inexpensive pain assessment tool that could change health care practices. / F. Gaston-Johansson // Journal of Pain and Symptom Management. – 1996. – Vol. 12, № 3. – P.172-181. – doi.org/10.1016/0885-3924(96)00128-5.  
13. Jeffery S. The use of an antimicrobial primary wound contact layer as liner and filler with NPWT / S. Jeffery // J. Wound Care. – 2018. – Vol.1, № 3. – P. 3-14.  
14. Kantak N.A. Negative Pressure Wound Therapy for Burns / N. A. Kantak, R. Mistry, D. E. Varon, E. G.Halvorson // Clin Plast Surg. – 2017. Vol. 44, № 3. – P. 671-677.  
15. Li T. Early application of negative pressure wound therapy to acute wounds contaminated with Staphylococcus aureus: an effective approach to preventing biofilm formation. / T. Li, L. Zhang, L.I. Han // Experimental Therapeutic Medicine. – 2016. – Vol. 11. – P. 769–776.  
16. Manring M. M., Hawk A., Calhoun JH, Andersen RC. Treatment of war wounds: a historical review. Clinical Orthopaedics and Related Research 2009;467:2168-2191.  
17. McNulty A.K. Effects of negative pressure wound therapy on fibroblast viability, chemotactic signaling, and proliferation in a provisional wound (fibrin) matrix. / A.K. McNulty, M. Schmidt, T. Feeley, K. Kieswetter // Wound Repair Regen. – 2007. – Vol.15. – P.838–846. – doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00287.x.  
18. Patmo A.S.P. The effect of vacuum-assisted closure on the bacterial load and type of bacteria: a systematic review / A. S. P. Patmo, P. Krijnen, W. E. Tuinebreijer // Advanced Wound Care (New Rochelle). – 2014. – №3. – p. 383–389.  
19. Rabin R. EQ-5D-5L User guide / [Rabin R., Oemar M., Oppe M. et al.]: EuorQol Group, 2011. — 27 p.

20. Taylor C. Management of military wounds in modern era. / C. Taylor, S. Jaffery // Wounds. – 2009. - №5. – P.50–58.

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE VACUUM-ASSOCIATED METHOD EFFICIENCY IN TREATMENT OF BALLISTIC WOUNDS OF THE EXTREMITIES

<sup>1</sup>Naumenko L., <sup>3</sup>Kondrashova I., <sup>3</sup>Horehlyad A.,  
<sup>2</sup>Bondarenko A.

*State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»* <sup>1</sup>Department of Medical and Social Expertise and Rehabilitation, Faculty of Postgraduate Education; <sup>2</sup>Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine; <sup>3</sup>Communal nonprofit enterprise «City Clinical Hospital №16», Dnipropetrovsk city council, Ukraine

The aim of research - to study the wound process on the VAC-assisted background therapy in patients with multi-structure mine-explosive and comminuted wounds of the extremities in traumatological clinic.

The study involved 34 middle-aged patients (32.9±1.5 years) with ballistic wounds of soft tissues complicated by compartment syndrome, large necrotic wounds and open fractures (according to the classification of R.B. Gustilo-Anderson, 1984) which were treated at the State Institution «Dnipropetrovsk Regional Hospital» (2014-2016). Patients were divided into two wound management groups: the group with VAC-assisted treatment and the group with the conventional wound treatment with antiseptics and gauze saline-soaked dressings like a control group. Terms of the study: “0” (before treatment), on the 3rd and 7th day. The main research methods for controlling the dynamics of healing: general clinical assessment, hematological and biochemical parameters (VEGF concentration in blood serum), cyto-histological and immunohistochemical reactions with ultrastructural microscopic analysis and morphometry, a scale for subjective and objective assessment of changes in the quality of life of patients during treatment.

According to the results of the study, it was reliably confirmed that in the group of the VAC-assisted method, wound healing occurs more intensively in comparison with the control group, using the “traditional” method. All applied control techniques demonstrated qualitative and quantitative positive changes in the direction of reparative processes, mainly within 3-7 day-checkpoints from the start of treatment. Due to conditions for the creation of uniform negative pressure (-125 mm Hg), it was accelerated the evacuation of the tissue debris throughout the wound bed, maturation of stromal and microcirculatory components throughout the wound channel. On the background of VAC-assisted therapy, it was accelerated the normalization of leukocytogram parameters as the result of decrease the volume of necrotic processes, as well as a significant decrease of the bacterial load in the wound. The stimulation and acceleration of the processes of angiogenesis in the wound allows the preparation of the wound surface for reconstructive operations in 5.2±0.8 days, in comparison with the control group.

**Keywords:** VAC-assisted method, wound healing, VEGF, ballistic wound, analysis.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКУУМ-АССОЦИИРОВАННОГО МЕТОДА В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ

<sup>1</sup>Науменко Л.Ю., <sup>3</sup>Кондрашова И.А., <sup>3</sup>Горегляд А.М.,  
<sup>2</sup>Бондаренко А.А.

*Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,* <sup>1</sup>кафедра медико-социальной экспертизы и реабилитации, факультет последипломного образования; <sup>2</sup>кафедра патологической анатомии и судебной медицины; <sup>3</sup>Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница №16», Днепропетровский городской совет, Украина

Цель исследования – оценка эффективности VAC-ассоциированной терапии у пациентов с полиструктурными минно-взрывными и осколочными ранениями конечностей в условиях травматологической клиники.

В исследование включены 34 пациента, средний возраст 32,9±1,5 лет с огнестрельными ранениями мягких тканей, осложненными компартмент-синдромом, большими некротическими ранами и открытыми переломами (классификация R.B. Gustilo-Anderson, 1984), проходившие лечение на базе Коммунального учреждения «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» в 2014-2016 гг. Пациенты в зависимости от метода лечения разделены на 2 группы: группа с VAC-ассоциированным методом лечения (n=18) и группа с применением «традиционного» повязочного метода (n=16) в качестве группы контроля. Сроки исследования - «0» (до начала лечения), 3 и 7 сутки. Для оценки динамики заживления использованы следующие методы: общеклиническая оценка, гематологические и биохимические показатели (концентрация VEGF в сыворотке крови), цито-гистологические и иммуногистохимические реакции с ультраструктурным микроскопическим анализом и морфометрией, шкалы субъективной и объективной оценки изменений качества жизни пациентов на фоне проводимого лечения.

В результате анализа полученных данных достоверно подтверждено, что в группе VAC-ассоциированного метода заживление ран происходит интенсивнее в сравнении с группой контроля с применением «традиционного» повязочного метода. Все методики контроля продемонстрировали качественные и количественные положительные изменения в сторону репаративных процессов в сроки 3-7 сутки от начала лечения. За счет обеспечения равномерного локального отрицательного давления (-125 мм рт.ст.) ускорились эвакуация раневого детрита, созревание стромального и микроциркуляторного компонентов на протяжении всего раневого канала. На фоне вакуумной терапии отмечалось ускорение нормализации показателей лейкоцитограммы за счет уменьшения объема некротических процессов и достоверного снижения бактериальной нагрузки в ране. Стимуляция и ускорение процессов ангиогенеза в ране позволяют сократить сроки подготовки раневой поверхности к реконструктивным операциям, в среднем, на 5,2±0,8 дней в сравнении с группой контроля.

## რეზიუმე

ვაკუუმ-ასოცირებული მეთოდის გამოყენების კლინიკური გამოცდილება დაზარალებულებში კიდურების ცეცხლნასროლი ჭრილობებით

<sup>1</sup>ლ.ნაუმენკო, <sup>3</sup>ი.კონდრაშოვა, <sup>3</sup>ა.კორეგლიაძე, <sup>2</sup>ა.ბონდარენკო

დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია, <sup>1</sup>სამედიცინო-სოციალური ექსპერტიზის და რეაბილიტაციის კათედრა; <sup>2</sup>პათოლოგიური ანატომიისა და სასამართლო მედიცინის კათედრა; <sup>3</sup>ქალაქის №16 კლინიკური საავადმყოფო, დნეპროპეტროვსკის სახელმწიფო საბჭო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტრავმატოლოგიური კლინიკის პირობებში ვაკუუმ-ასოცირებული თერაპიის ეფექტურობის შეფასება პაციენტებში კიდურების პოლისტრუქტურული ნადმ-ავთქებით და ნამსხვრევებით გამოწვეული ჭრილობებით.

კვლევაში ჩართული იყო 34 პაციენტი (საშუალო ასაკი - 32,9±1,5 წელი) რბილი ქსოვილების ცეცხლნასროლი ჭრილობებით, გართულებული კომპარტმენტ-სინდრომით, დიდი ნეკროზული ჭრილობებით და ღია მოტეხილობებით Gustilo-Anderson II, IIIა, IIIბ, რომლებიც 2014-2016 წწ. მკურნალობის კურსს გადიოდნენ იმპნეიკოვის სახელობის საოლქო კლინიკური საავადმყოფოს ბაზაზე. მკურნალობის მეთოდის მიხედვით, პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად: ვაკუუმ-ასოცირებული მეთოდით მკურნალობის ჯგუფი (n=18) და საკონტროლო ჯგუფი “ტრადიციული” ნახვევის მეთოდის გამოყენებით (n=16); კვლევის ვადები – “0” (მკურნალობის დაწყებამდე), მე-3 და მე-7 დღეები. შეხორცების პროცესის დინამიკის შეფასებისათვის გამოყენებული იყო შემდეგი მეთოდები: საერთო კლინიკური შეფასება, ჰემატოლოგიური და ბიოქიმიური მანევრებლები (VEGF-ის კონცენტრაცია სისხლის შრატში), ციტოპისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური რეაქციები მიკროსკოპიული ულტრასტრუქტურული ანალიზით და მორფომეტრიით, პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის

ცვლილებების სუბიექტური და ობიექტური შეფასების შკალები ჩატარებული მკურნალობის ფონზე.

მიღებული მონაცემების ანალიზის შედეგად სარწმუნოდ დადგენილია, რომ ვაკუუმ-ასოცირებული მეთოდის ჯგუფში ჭრილობის შეხორცება მიმდინარეობს უფრო ინტენსიურად, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (ნახვევის “ტრადიციული” მეთოდის გამოყენებით). მკურნალობის დაწყებამდე მე-3-7 დღეს კონტროლის ყველა მეთოდით გამოვლინდა დადებითი თვისობრივი და რაოდენობრივი ცვლილებები რეპარაციული პროცესების თვალსაზრისით. თანაბარზომიერი ლოკალური უარყოფითი წნევის (-125 მმ ვწყ. სვ.) უზრუნველყოფის ხარჯზე დაჩქარდა ჭრილობის დეტრიტის ევაკუაცია, სტრომული და მიკროცირკულაციური კომპონენტების მომწიფება მთელი ჭრილობის გასწვრივ. ვაკუუმ-თერაპიის ფონზე აღინიშნა ლეიკოციტოგრამის მანევრებლების ნორმალიზების დაჩქარება ნეკროზული პროცესების მოცულობის შემცირებისა და ჭრილობაში ბაქტერიული დატვირთვის სარწმუნო შემცირების ხარჯზე. ჭრილობაში ანგიოგენეზის პროცესების სტიმულაციამ და დაჩქარებამ უზრუნველყო ჭრილობის ზედაპირის რეკონსტრუქციული ოპერაციებისათვის მომზადების ვადების, საშუალოდ, 5,2±0,8 დღით შემცირება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

## МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Вайда В.В., Кравченко В.И., Жеков И.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В.

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины»

Наиболее распространенной патологией аорты является аневризма. Согласно данным авторов [1,3], аневризмы восходящей аорты составляют 45% от общего числа аневризм аорты всех локализаций и их частота колеблется в пределах 0,76-1,56%. Аневризма аорты чаще всего возникает у лиц старше 40 лет.

Единственным способом сохранить жизнь больного с данной патологией является хирургическое лечение. Не-

оперированная аневризма восходящей аорты несет крайне высокий риск разрыва и внезапной смерти после установления диагноза (1-2 суток - 48-50%) [2]. В течение 2 лет риску разрыва аневризмы подвержены около 70% пациентов, а летальность достигает 95%. Выживание в течение 5-10 лет не превышает 13-19% [5]. Госпитальная летальность после реконструкции восходящего отдела аорты и аортального клапана составляет 3-15%.



В последнее время минимально инвазивные доступы все чаще внедряются в практику кардиохирургов. Учитывая, что применение минимально инвазивного доступа при коррекции заболеваний аортального клапана в сочетании с патологией восходящей аорты ускоряет функциональное восстановление пациентов, данный вопрос требует тщательного подхода и единственно правильного определения метода лечения. Таким образом, вопрос выбора доступа при хирургическом лечении пациентов с патологией аортального клапана и восходящей аорты является актуальным.

Проблема хирургического лечения патологии аортального клапана в сочетании с аневризмой восходящей аорты и особенности хирургической техники из минимально инвазивного доступа по сей день недостаточно освещена в литературе, нет единого мнения относительно выбора метода коррекции.

Цель исследования - улучшить результаты хирургического лечения патологии восходящей аорты в сочетании с поражением аортального клапана путем минимизации операционной травмы для быстрой физической реабилитации пациентов.

**Материал и методы.** В ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», начиная с 01.01.2015 по 31.12.2019 гг. прооперировано 126 пациентов по поводу коррекции как изолированных аневризм восходящей аорты малого диаметра, так и в сочетании с поражением аортального клапана. Все пациенты разделены на две группы: группа А (исследуемая) - 65 пациентов, которым проведена операция по поводу коррекции патологии восходящей аорты по разным методикам с минимально инвазивной техникой через частичную верхнюю J-образную министертотомию; группа Б (контрольная) - 61 пациент, которым проведена операция по поводу коррекции восходящей аорты через продольную срединную стернотомию. В эту группу включены пациенты, сопоставимые с пациентами исследуемой группы, по демографическим показателям, клиническому течению заболевания, характеру поражений аортального клапана и расширению восходящей аорты. В контрольную группу не включались пациенты с изолированным пороками аортального клапана, изолированным пороком патологии восходящей аорты в сочетании с поражением коронарных артерий, которым была показана операция реваскуляризации миокарда с одномоментной коррекцией восходящей аорты.

В индивидуальные регистрационные карты вносили данные анамнеза, регистрации ЭКГ, трансторакального

эхокардиографического исследования, коронаровентрикулографии, данные количества кровопотери, частоты гемотрансфузий, времени пребывания в реанимации, в стационаре, показатели частоты введения наркотических обезболивающих препаратов, фиксировалось время прекращения искусственной вентиляции легких.

**Хирургическая техника.** В положении больного на спине разрез кожи (6-8 см) производится продольно от яремной выемки до третьего (n=47), в некоторых случаях до четвертого (n=18) межреберного промежутка. Грудина рассекается продольно до того же уровня и пересекается вправо в межреберье. После обработки краев грудины гемостатической губкой устанавливается ретрактор. Перикард открывается продольно, T-образным рассечением в нижнем крае операционной раны. Края перикарда фиксируются лигатурами.

Для обеспечения искусственного кровообращения (ИК) после введения гепарина канюлировали восходящий отдел аорты или дугу в зависимости от распространения расширения аорты на дистальные отделы ее восходящей части. В двадцати семи случаях, когда проводилась операция Бенталла, операция Дэвида, операция Якуба, операция Вита и супракоронарное протезирование восходящей аорты выполняли доступ через левую бедренную артерию для подключения артериальной линии. Двухпросветная венозная канюля устанавливалась в ушко правого предсердия. Дренирование левого желудочка выполняли через устье правой верхней легочной вены. Операции выполняли в условиях умеренной гипотермии (32°C). Во всех случаях удавалось установить кардиоплегическую канюлю в коронарный синус для обеспечения доставки кардиоплегического раствора по комбинированной методике. После пережатия аорты и остановки сердечной деятельности (комбинированная ретроантеградная кардиоплегия, «Кустодиол», 20 мл/кг) выполняли основной этап коррекции восходящей аорты. Всем пациентам выполняли коррекцию восходящей аорты по различным методикам в зависимости от выбора хирургического доступа (таблица 1).

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что объем оперативных вмешательств был аналогичен и достоверных различий не обнаружено.

После аортотомии проводили ревизию пораженного аортального клапана, после удаления которого выполняли его замену искусственным механическим или биопротезом. При расширенном и измененном синотубулярном соединении восходящая аорта отсекалась и имплантировался предварительно сшитый кондуит, который не окутывался остат-

Таблица 1. Виды оперативных вмешательств на восходящей аорте

Операция	Группа А (n=65)	Группа Б (n=61)	Всего (n=126)
Протезирование аортального клапана с экзопротезированием восходящей аорты (Robicsek Surgery)	38 (30,2%)	40 (31,8%)	78 (62%)
Протезирование аортального клапана с протезированием восходящей аорты (Bentall-De-Bono Surgery)	18 (14,2%)	15 (11,9%)	33 (26,1%)
Протезирование восходящей аорты по методике David	4 (3,2%)	3 (2,4%)	7 (5,6%)
Протезирование восходящей аорты по методике Jacoub (Jacoub Surgery)	3 (2,3%)	2 (1,6%)	5 (3,9%)
Супракоронарное протезирование восходящей аорты	1 (0,8%)	-	1 (0,8%)
Изолированное протезирование аортального клапана и супракоронарное протезирование восходящей аорты (Wheat Surgery)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)

ками аневризматического мешка. В случае необходимости коррекции аневризмы восходящей аорты 2-3 шва изнутри некоронарной створки и один шов из комиссуры между левой и правой коронарными створками выводили наружу аорты на тефлоновых прокладках. Следует отметить, что установка дренажных систем и подшивание эпикардиальных электродов проводилась перед восстановлением сердечной деятельности. После ушивания аорты и профилактики воздушной эмболии снимали зажим с аорты и восстанавливали сердечную деятельность. Постепенно согревали больного до естественных показателей. На этапе реперфузии для коррекции расширения аорты выполняли ее окутывание сосудистым протезом, который фиксировали к кольцу протеза аортального клапана предварительно выведенными швами и окутывали всю восходящую аорту до диаметра 4,0-4,2 см. В 7 случаях, когда диагностирована аневризма некоронарного синуса и расширение корня аорты с интактным аортальным клапаном, выполнялась резекция восходящей аорты с ее протезированием по методике Дэвида и Якуб. После окончания ИК проводили деканюляцию полостей сердца. После уверенности в гемостазе полость перикарда ушивали отдельными швами, грудину фиксировали четырьмя отдельными швами. На кожу накладывали косметический шов.

**Результаты и обсуждение.** Изучено общее время оперативного вмешательства (от кожного разреза до наложения кожных швов), общая продолжительность ИК, время пережатия аорты. Результаты представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, по продолжительности проведения операций, в среднем, обе группы не отличаются ( $p=0.38$ ).

Для определения уровня кровопотери в первые послеоперационные сутки проведен анализ по методике визуальной оценки объема кровопотери. В зависимости от этого определяли необходимость гемотрансфузий. Кроме того, проведен анализ динамики показателей крови (гемоглобин и гематокрит до и после операции), таблица 3.

Результаты, представленные в таблице 3, показывают достоверно меньшее количество кровопотери в первые послеоперационные сутки в исследуемой группе ( $201,12 \pm 12,9$  мл) в сравнении с контрольной группой, где выполнялась традиционная продольная срединная стернотомия ( $324,28 \pm 25,5$  мл),  $p < 0,05$ . Соответственно частота переливания крови у больных в группе А (32,3%) была на порядок реже, чем в группе Б (72,1%), отмечается достоверно меньшее снижение уровня гемоглобина -  $21 \pm 2$  г/л в группе Б до  $11 \pm 3$  г/л в группе А и уровня гематокрита -  $12 \pm 2\%$  в группе Б и  $9 \pm 2\%$  в группе А.

Проведено исследование влияния минимально инвазивной техники на продолжительность искусственной вентиляции легких и интенсивность болевого синдрома. При этом благоприятным течением послеоперационного периода считали, когда экстубация больного проводилась спустя 8 часов после перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Проанализированы частота применения наркотических (опиоидных) анальгетиков для купирования болевого синдрома в случае неэффективности ненаркотических анальгетиков. Полученные данные и изучение показателя продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и количества проведенных койко-дней в стационаре представлены в таблице 4.

Таблица 2. Хронометрия операции

Показатели	Группа А (n=65)	Группа Б (n=61)	P-value
Общее время операции (мин)	279,8±28,0	251,6±23,4	=0,38
Общее время ИК (мин)	170,5±21,7	161,7±16,9	=0,55
Время пережатия аорты (мин)	115,8±15,4	109±17,8	=0,40

Таблица 3. Кровопотеря и частота гемотрансфузии

Показатели	Группа А (n=65)	Группа Б (n=61)	P-value
По дренажам в 1 сутки (мл)	201,12±12,9	324,28±25,5	<0,05
Частота гемотрансфузии	21 (32,3%)	44 (72,1%)	-
Уровень гемоглобина г/л, до/после операции, (снижение)	129±3/117±9 (11±3)	126±6/105±4 (21±2)	>0,05
Уровень гематокрита (%), до/после операции	38±3/29±2 (9±2)	37±5/25±4 (12±2)	>0,05

Таблица 4. Длительность ИВЛ, применение наркотических анальгетиков и длительность нахождения в отделении реанимации и стационаре

Показатель	Группа А (n=65)	Группа Б (n=61)	P-value
Количество больных, освобожденных от ИВЛ до 8 часов после операции	51 (78,5%)	28 (45,9%)	-
Частота применения наркотических анальгетиков (промедол, морфин)	7 (10,8%)	13 (21,3%)	-
Общее время в реанимации (час)	37,4±3,4	49,11±4,1	<0,05
Количество дней в стационаре (сут)	10,8±0,4	14,2±0,6	<0,05

Из таблицы 4 явствует, что в группе А 78,5% больных были освобождены от ИВЛ до 8 часов после операции, тогда как в группе Б только 45,9% больных, т.е. продолжительность искусственной вентиляции в исследуемой группе достоверно меньше, чем в контрольной группе. Механическая вентиляция продолжалась, в среднем,  $4,5 \pm 0,5$  часа после вмешательства.

В исследуемой группе, где применялся минимально инвазивный доступ, частота применения наркотических обезболивающих препаратов составила 10,8% против 21,3% в контрольной группе, где проводилась продольная срединная стернотомия. Таким образом, следует заключить, что количество больных с интенсивным болевым синдромом после операции в группе, где применялась минимально инвазивная методика, значительно меньше.

Анализ продолжительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии показал сокращение времени в исследуемой группе ( $37,4 \pm 3,4$  ч) в сравнении с контрольной группой ( $49,11 \pm 4,1$  ч),  $p < 0,05$ . Оценка количества койко-дней пребывания больных в стационаре показала достоверное уменьшение средней продолжительности пребывания в стационаре в группе А до  $10,64 \pm 0,74$  суток против  $14,2 \pm 0,6$  суток в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Летальных исходов не было. Осложнения указанной методики отмечены у 3 (4,6%) пациентов. По данным S. Lentini и соавт. [4], частота осложнений при использовании данной методики составила 10%. В одном случае мы были вынуждены конвертировать доступ в срединную стернотомию. В одном случае выполнена реторакотомия. Еще в одном случае после восстановления самостоятельной сердечной деятельности возник устойчивый атриовентрикулярный блок, требующий имплантации постоянного водителя ритма. В остальных случаях отмечена более быстрая реабилитация больных, менее выражены жалобы на болевые ощущения, а значит и меньшая потребность в обезболивающих препаратах. Следует отметить, что осложнения при канюляции периферических сосудов не отмечались.

Среди преимуществ использования малоинвазивной техники следует отметить минимальность хирургической травмы, сохранение каркасности грудной клетки, что позволяет снизить продолжительность лечения пациента в отделении реанимации и в стационаре. Выявлено уменьшение частоты гнойно-септических осложнений и кровопотери [4], уменьшилось количество переливания компонентов крови. Наблюдалось снижение болевого синдрома и, соответственно, потребления наркотических обезболивающих препаратов.

Перечисляя преимущества мини-инвазивных доступов в кардиохирургии, необходимо помнить и о недостатках указанной методики, к которым следует отнести: а) большую техническую сложность; б) риск для адекватной защиты миокарда; в) затрудненную механическую профилактику воздушной эмболии; г) отсутствие возможности прямой визуализации сократительной способности левого желудочка; д) сосудистые осложнения при периферической канюляции (в случаях ее использования); е) риски инфицирования раны.

**Выводы.** Методика коррекции аневризм восходящей аорты в сочетании с пороками аортального клапана через миниинвазивный доступ позволяет минимизировать хирургическую травму, обеспечить хороший косметический эффект и может быть применена в клинической практике как альтернатива срединной стернотомии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А. Минимально инвазивная хирургия сердца. М.: 2005; 92.
2. Sytar L.L. Anevryzmy hrudnoi aorty (klinika, diahnozyka, likuvannia). Ternopil; 2011: p. 83-91.
3. Abdulkareem N, Soppa G, Jones S, Valencia O, Smelt J, Jahangiri M. Dilatation of the remaining aorta after aortic valve or aortic root replacement in patients with bicuspid aortic valve: a 5-year follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2014;96(1):43-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.03.086>.
4. Lentini S, Specchia L, Nicolardi S, et al. Surgery of the Ascending Aorta with or without Combined Procedures through an Upper Ministernotomy: Outcomes of a Series of More Than 100 Patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;22(1):44-8. doi: [10.5761/atcs.0a.15-00245](https://doi.org/10.5761/atcs.0a.15-00245).
5. Roselli E.E., Soltesz E.G., Mastracci T, Svensson L.G., Lytle B.W. Antegrade delivery of stent grafts to treat complex thoracic aortic disease. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(2):539-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.040>.

## SUMMARY

### MINIMALLY INVASIVE APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF THE ASCENDING AORTA PATHOLOGY: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES

Vayda V., Kravchenko V., Zhekov I., Kravchenko I., Lazoryshynets V.

*National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv, Ukraine*

The aim - to improve the results of surgical treatment of ascending aorta pathology in combination with aortic valve disease by minimizing operative trauma for the purpose of rapid physical recovery of patients.

In National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery from 01/01/2015 to 31/12/2019 65 patients were operated due to isolated aneurysms of the ascending aorta of small diameter and in combination with lesions of the aortic valve in whom upper J-shaped ministernotomy was applied as an access. Comparison group which included 61 patients, where the traditional median sternotomy was used.

There were no lethal outcomes. The intervention time was 220-380 minutes (mean  $279,8 \pm 28,0$  min.). Mean crossclamp time was  $115,8 \pm 15,4$  min. Intraoperative blood loss in all cases did not exceed 400 ml. Blood loss in the first postoperative day ranged from 50 to 300 ml (average  $201,12 \pm 12,9$  ml.). Mechanical ventilation on average lasted  $4.5 \pm 0.5$  hours after the intervention. All patients were transferred from the intensive care unit within  $36 \pm 3.5$  hours after surgery.

The technique of correction of aortic valve defects in combination with aneurysm of the ascending aorta using minimally invasive access allows to minimize surgical trauma, provides a good cosmetic effect and can be used in clinical practice as an alternative to median sternotomy.

**Keywords:** ministernotomy, aortic stenosis, ascending aorta aneurysm, aortic insufficiency.

РЕЗЮМЕ

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Вайда В.В., Кравченко В.И., Жеков И.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В.

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины»

Цель исследования - улучшить результаты хирургического лечения патологии восходящей аорты в сочетании с поражением аортального клапана путем минимизации операционной травмы для быстрой физической реабилитации пациентов.

В ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», начиная с 01.01.2015 по 31.12.2019 гг. прооперировано 65 пациентов по поводу коррекции как изолированных аневризм восходящей аорты малого диаметра, так и в сочетании с поражением аортального клапана, у которых для доступа применяли верхнюю J-образную министернотомию. Группу сравнения, в которой использована традиционная срединная стернотомия, составил 61 пациент.

В ходе исследования летальных исходов не выявлено. Время вмешательства составило 220-380 минут (в среднем, 279,8±28,0 мин.), среднее время пережатия аорты - 115,8±15,4 мин. Интраоперационная кровопотеря во всех

случаях не превышала 400 мл. Кровопотеря в первые послеоперационные сутки составила от 50 до 300 мл (в среднем, 201,12±12,9 мл). Механическая вентиляция продолжалась, в среднем, 4,5±0,5 часа после вмешательства. Все пациенты переведены из отделения реанимации и интенсивной терапии в течение 36±3,5 часов после операции.

Осложнения указанной методики отмечены у 3 (4,6%) пациентов. В остальных случаях отмечена более быстрая реабилитация больных, менее выраженные жалобы на болевые ощущения и меньшая потребность в обезболивающих препаратах.

Таким образом, следует заключить, что методика коррекции аортальных пороков сердца в сочетании с аневризмой восходящей аорты через миниминвазивный доступ позволяет минимизировать хирургическую травму, обеспечить хороший косметический эффект и может быть применена в клинической практике как альтернатива срединной стернотомии.

რეზიუმე

მინიმალურად ინვაზიური მიდგომა ასწვრივი აორტის პათოლოგიის ქირურგიული მკურნალობის დროს: უპირატესობები და ნაკლოვანებები

ვ.ვაიდა, ვ.კრავჩენკო, ი.ჯეკოვი, მ.ბერიძე, ვ.ლაზორიშინეცი

ნ.ამოსოვის სახ. გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აორტის სარქველის დაზიანებასთან შერწყმული ასწვრივი აორტის პათოლოგიის ქირურგიული მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება ოპერაციული ტრავმის მინიმიზების გზით, რაც მიმართულია პაციენტების სწრაფ ფიზიკურ რეაბილიტაციაზე.

ნ.ამოსოვის სახელობის გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული ინსტიტუტში 01.01.2015-დან 31.12.2019-მდე პერიოდში 65 პაციენტს ასწვრივი აორტის მცირე ზომის იზოლირებული ანევრიზმის, ასევე, აორტის სარქველის დაზიანებასთან შერწყმული პათოლოგიის კორექციის მიზნით ოპერაცია ჩატარდა ზედა J-მაგვარი მინისტერნოტომიის გამოყენებით. შედარების ჯგუფში (n=61) გამოყენებულ იყო ტრადიციული შუასაყარული სტერნოტომია.

კვლევის პროცესში ლეტალური გამოსავალი არ აღინიშნა. ჩარევის დრომ შეადგინა 220-380 წუთი (საშუალოდ - 279,8±28,0 წთ), აორტის გადაკეპის დრომ - 115,8±15,4 წთ. ინტრაოპერაციული სისხლის დანაკარგი ყველა შემთხვევაში არ აღემატებოდა

400 მლ-ს. ოპერაციის შემდგომმა სისხლის დანაკარგმა პირველი დღე-ღამის პერიოდში შეადგინა 50-300 მლ (საშუალოდ - 201,12±12,9 მლ). მექანიკური ვენტილაცია ოპერაციული ჩარევის შემდეგ, საშუალოდ, გრძელდებოდა 4,5±0,5 სთ. ყველა პაციენტი რეანიმაციისა და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებიდან გაყვანილი იყო ოპერაციიდან 36±3,5 სთ-ის შემდეგ. აღნიშნული მეთოდის გამოყენების გართულებანი განუვითარდა 3 პაციენტს (4,6%). დანარჩენ შემთხვევებში აღინიშნა პაციენტების უფრო სწრაფი რეაბილიტაცია, ნაკლებად გამოხატული ჩივილები ტკივილზე და ტკივილდამაყუჩებელი საშუალებების გამოყენების ნაკლები საჭიროება.

ამრიგად, ავტორები დაასკვნან, რომ აორტის მანკებთან შერწყმული ასწვრივი აორტის ანევრიზმის კორექცია მინიმიზიური მიდგომით იძლევა ქირურგიული ტრავმის მინიმიზების შესაძლებლობას, უზრუნველყოფს კარგ კოსმეტიკურ ეფექტს და შესაძლოა გამოყენებული იყოს კლინიკურ პრაქტიკაში შუა სტერნოტომიის ალტერნატივის სახით.

## ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Тимофеев А.А., <sup>1</sup>Ушко Н.А., <sup>2</sup>Беридзе Б.Р., <sup>1</sup>Тимофеев А.А., <sup>2</sup>Ярифа М.А.

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины, Киев;

<sup>2</sup>ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина

За последний период число больных с заболеваниями больших слюнных желез значительно увеличилось. Сходство клинической картины опухолевых и неопухолевых заболеваний поднижнечелюстных слюнных желез вызывает большое количество диагностических ошибок. При проведении дифференциальной диагностики количество диагностических ошибок в зависимости от нозологической патологии колеблется в пределах от 7 до 46% [1-10]. Значимую роль в современной диагностике заболеваний челюстно-лицевой области играет компьютерная, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика.

Сложность ранней дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых заболеваний поднижнечелюстных слюнных желез, выбора адекватной тактики хирургического лечения, большое число рецидивов и послеоперационных неврогенных осложнений диктует необходимость проведения исследований в этом направлении.

Целью исследования явилось улучшение диагностики и эффективности проводимого хирургического лечения больных с заболеваниями поднижнечелюстных слюнных желез.

**Материал и методы.** Проведено обследование 1094 больных с заболеваниями поднижнечелюстных желез, из них 899 обследуемых были с заболеваниями воспалительного характера - калькулезными и некалькулезными сиалоаденитами, в стадии обострившегося или хронического воспалительного процесса, 23 пациента с воспалительной «опухолью» Кюттнера (интерстициальный или склерозирующий субмаксиллит), 5 – со специфическим субмаксиллитом - ктимомикозным или туберкулезным поражением, 167 больных с опухолями и опухолеподобными образованиями (с доброкачественными и злокачественными опухолями - 157, с опухолеподобными образованиями - 10 пациентов).

Больным проводилось общеклиническое обследование, включающее осмотр, изучение анамнеза, пальпацию, перкуссию зубов, рентгенографию, ортопантомографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), лабораторные анализы.

**Результаты и обсуждение.** Согласно полученным в результате исследования данным, самым распространенным заболеванием поднижнечелюстной слюнной железы является калькулезный субмаксиллит в обострившейся и хронической стадии воспалительного процесса и обнаружен у 899 (82,1%) пациентов. В стадии обострения воспалительных процессов обращались 30% пациентов из всех больных калькулезным субмаксиллитом. С интерстициальным субмаксиллитом (склерозирующий субмаксиллит, воспалительная «опухоль» Кюттнера) лечились 23 (2,1%) больных. Специфический субмаксиллит диагностирован у 5 (0,5%) пациентов. Опухоли и опухолеподобные образования поднижнечелюстных желез обнаружены у 167 (15,3%) больных.

Установлено, что 30% пациентов с калькулезным субмаксиллитом обратились за медицинской помощью в стадии обострения воспалительного процесса. Больным в клинике удаляли слюнные камни, находящиеся в протоках поднижнечелюстных желез, проводили традиционное медикамен-

тное противовоспалительное лечение с рекомендациями повторной госпитализации для экстирпации (удаления) данной железы в плановом порядке, т.к. слюнные железы не функционировали в нормальном режиме, их паренхима замещена фиброзной тканью (рис. 1), они являются очагами персистенции микроорганизмов, т.е. очагом хронической инфекции в организме.

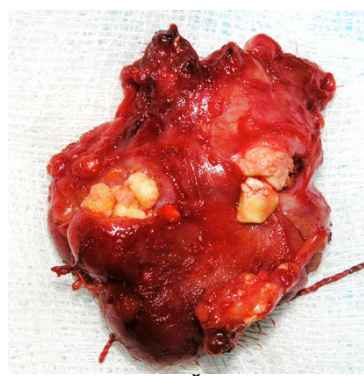


Рис. 1. Макроскопическая картина поднижнечелюстной железы при калькулезном субмаксиллите, паренхима которой замещена фиброзной тканью (а, б). Поднижнечелюстная железа «нафарширована» (в) слюнными камнями (конкрементами)

Слюнные камни в поднижнечелюстной железе бывают

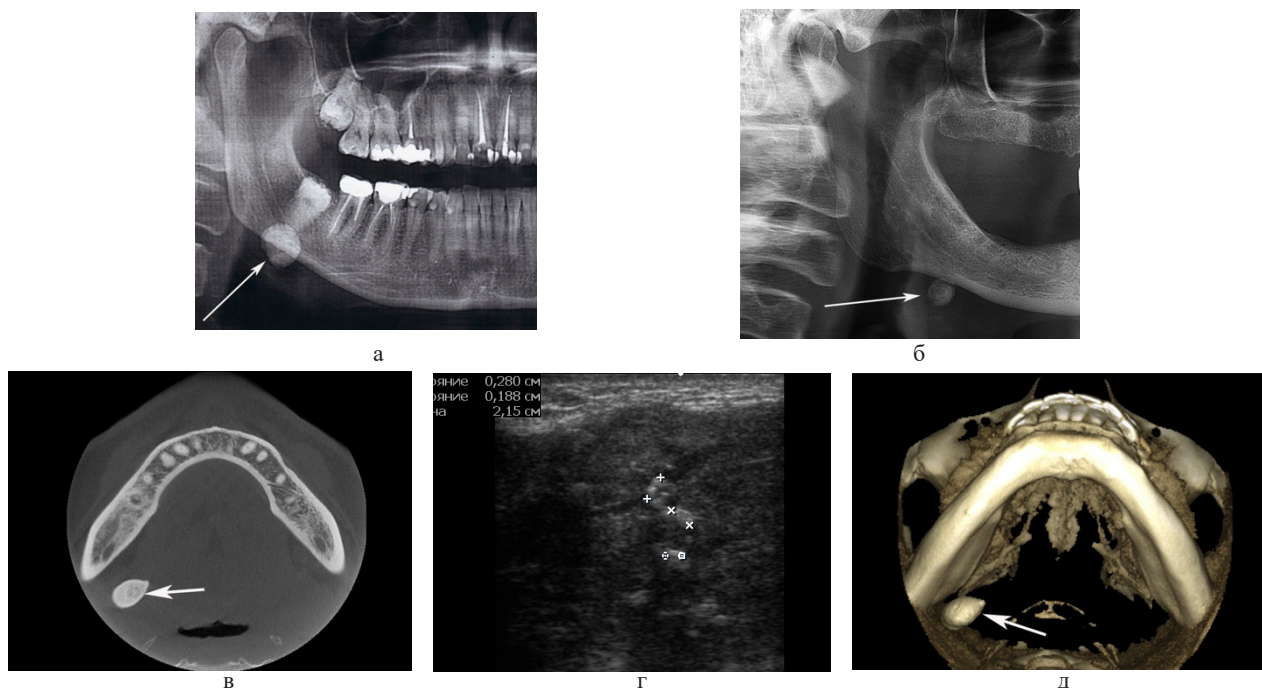


Рис. 2. Рентгенограмма (а, б), компьютерная томограмма (в, е) и эхограмма (д) при калькулезных субмаксиллитах

как одиночными, так и множественными. В последнем случае слюнная железа была как бы «нафарширована» конкрементами (рис. 1в).

Для установления диагноза калькулезного субмаксиллита используется рентгенография, КТ, МРТ и ультразвуковая диагностика (рис. 2).

Лечение больных с калькулезным и склерозирующим субмаксиллитом (воспалительная «опухоль» Кюттнера)

завершалось экстирпацией патологически измененной нефункционирующей поднижнечелюстной слюнной железы (рис. 1, 3).

В редких случаях (0,5%) после проведения патоморфологических исследований обнаруживались субмаксиллиты актиномикотического и туберкулезного происхождения. Для диагностики применяли сиалографический метод исследования (рис. 4).

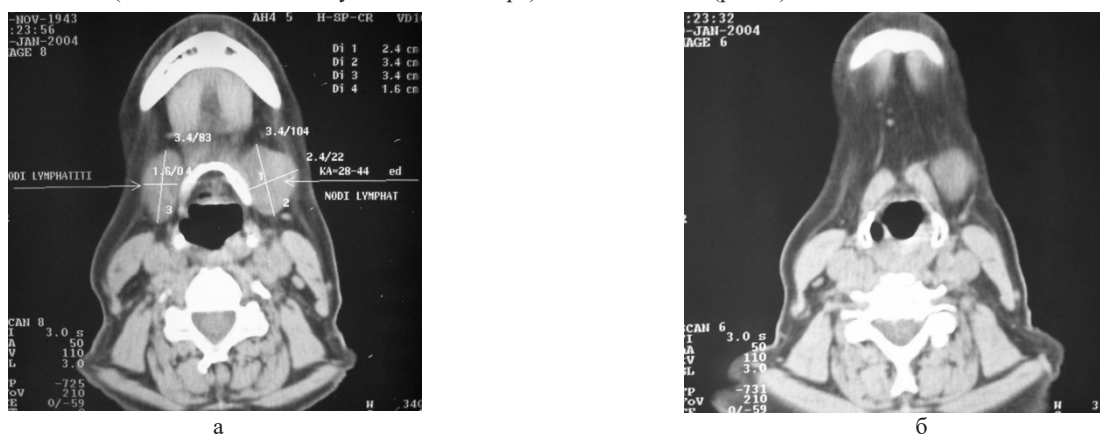


Рис. 3. КТ больного склерозирующим (интерстициальная, воспалительная «опухоль» Кюттнера) субмаксиллитом (а, б)

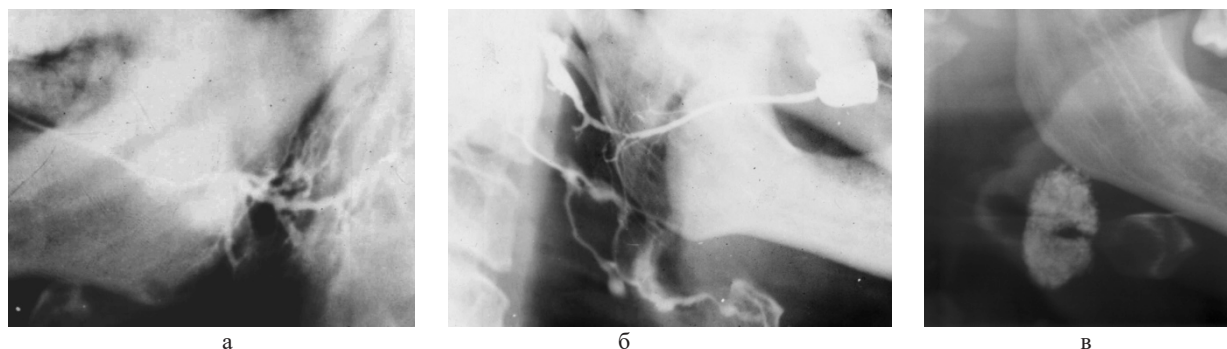


Рис. 4. Сиалограммы больных с субмаксиллитами актиномикотического (а) и туберкулезного (б, в) происхождения



Рис. 5. Внешний вид больных опухолями различных размеров, локализованными в поднижнечелюстных железах (а, б)

В клинике челюстно-лицевой хирургии НМАПО им. П.Л. Шупика проведено обследование и лечение 167 больных опухолями и опухолеподобными образованиями поднижнечелюстных желез. Размеры доброкачественных опухолей поднижнечелюстных желез у обратившихся в клинику больных значительно варьировали. Фотографии больных с опухолями поднижнечелюстных желез представлены на рис. 5.

Внешний вид доброкачественных опухолей поднижнечелюстных желез имеет сходство как между собой (отдельные формы аденом), так и с опухолевидными образованиями - сиалоадами, доброкачественным лимфоэпителиальным поражением, кистами, а также с хроническими сиалоаденитами и даже ретенционными кистами подъязычных желез больших размеров (рис. 6), в результате применялась неадекватная тактика лечения (физиотерапевтические процедуры), в итоге опухоль увеличивалась.

Дифференциальная диагностика опухолей и опухолеподобных образований поднижнечелюстных желез проводилась сиалографическим методом (сиалография поднижнечелюстных желез), компьютерной и магнитно-резонансной томографией, ультразвуковым методом.

Сиалографические признаки доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований поднижнечелюстных желез имеют сходство между собой. Диагностическая ценность сиалограмм в дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований

поднижнечелюстных желез, по нашим данным, не превышает 52,7% [1-10].

Особо информативными при постановке дифференциального диагноза являются КТ и МРТ, которые позволяют проводить более детальную оценку патологического очага, находящегося в поднижнечелюстной железе и состояние окружающих мягких тканей. Оценка проводилась с учетом наличия или отсутствия патологических очагов определенной плотности, что позволяет выявить полостные образования как в самой железе, так и в опухоли. КТ и МРТ позволяют обнаружить наличие капсулы в опухоли или в опухолеподобном образовании, её толщину и равномерность распределения вокруг патологического очага (рис. 7). Диагностическая точность с использованием перечисленных методов в диагностике заболеваний поднижнечелюстной железы увеличилась до 82,3% [1-10].

Согласно проведенному ретроспективному анализу историй болезни больных заболеванием поднижнечелюстной железы, следует обратить внимание на ежегодный прирост числа пациентов с данной патологией, особенно за последние 5 лет, что, по всей вероятности, происходит за счет улучшения диагностических возможностей современных методов обследования больных с опухолевыми образованиями поднижнечелюстных желез (рис. 8). В нашей клинике применяется комплексное обследование, которое включает сиалографию, ортопантомографию, компьютерную томосиалографию, КТ, МРТ, УЗИ.

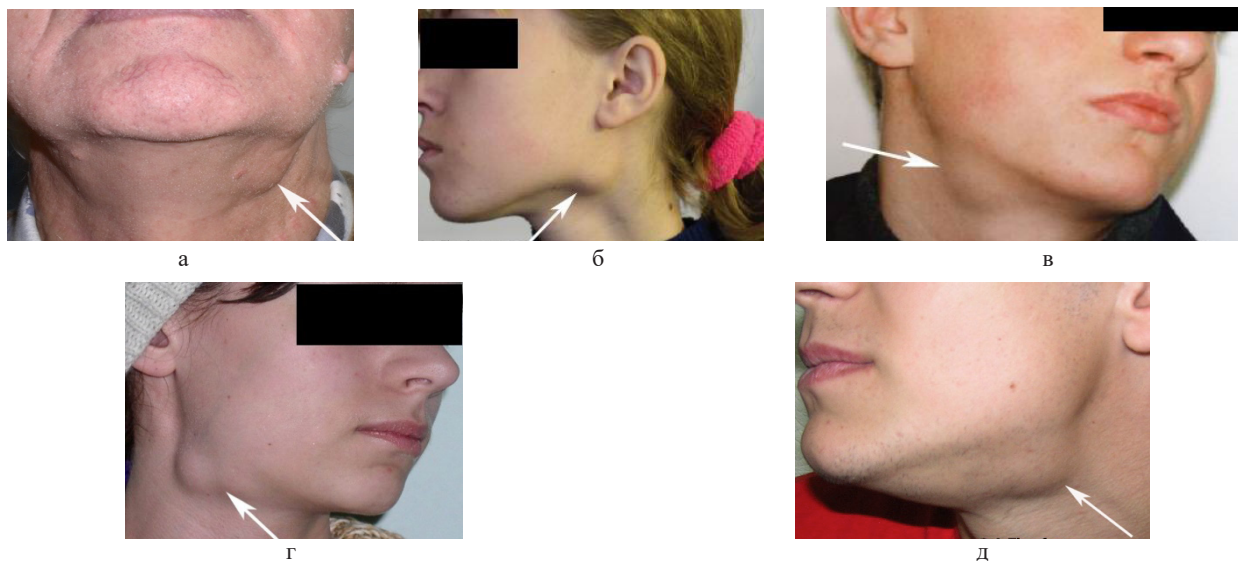


Рис. 6. Внешний вид больных с хроническим сиалоаденитом поднижнечелюстной железы (а), с плеоморфными (б, в) и мономорфными (з) аденомами, локализованными в этих железах и с ранулой (д)

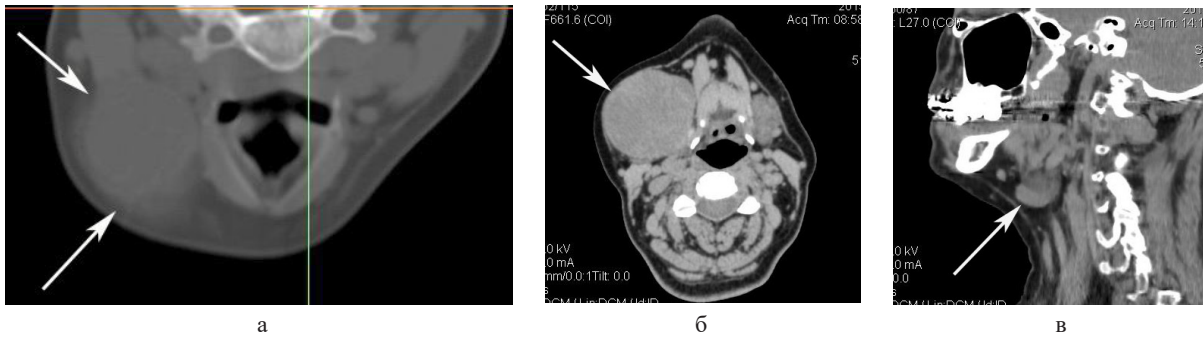


Рис. 7. Внешний вид опухолей поднижнечелюстных желез на КТ (а, б, в)

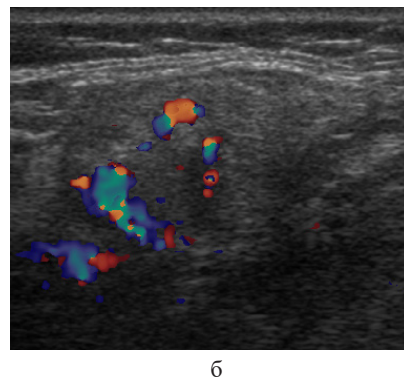
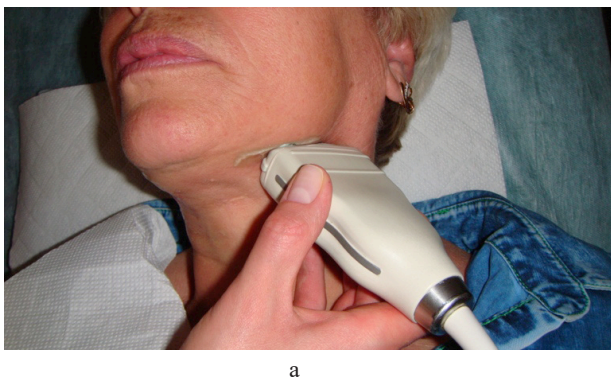


Рис. 8. Ультразвуковой метод обследования поднижнечелюстных желез (а), эхограмма при хроническом субмаксиллите (б)

Согласно нашим наблюдениям, только совместное использование разных диагностических методов обследования больных с патологией поднижнечелюстных желез позволяет значительно повысить диагностическую ценность применяемых методик.

В диагностике опухолей поднижнечелюстных слюнных желез большое значение, помимо клинических и инструментальных методов обследования пациента, имеет патоморфологическое исследование послеоперационного материала. Последнее является обязательным для постановки правильного диагноза.

Проведен анализ историй болезни и результатов патоморфологического исследования 167 больных опухолями и опухолеподобными образованиями поднижнечелюстных желез.

Опухолоподобные образования (сиалозы, кисты – истинные и ложные, доброкачественные лимфоэпителиальные поражения) выявлены у 10 (6,0%) больных, а доброкачественные и злокачественные опухоли поднижнечелюстных желез обнаружены у 157 (94,0%) больных, из них злокачественные опухоли поднижнечелюстных желез выявлены у 8 (4,8%), доброкачественные опухоли – у 149 (89,2%) пациентов.

Среди злокачественных опухолей поднижнечелюстных желез встречались карциномы, злокачественная лимфома, липосаркома и метастазы злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Доброкачественные опухоли обнаружены у 149 (89,2%) пациентов: эпителиальные опухоли (аденомы) – у 140 (94,0%) (83,8% от всех опухолей и опухолеподобных образований), неэпителиальные опухоли – у 9 (6,0%) больных доброкачественными опухолями (5,4% от всех опухолей и опухолеподобных образований).

Плеоморфная аденома (полиморфная аденома, смешанная опухоль) патоморфологически установлена у 118 (84,3%) больных доброкачественными эпителиальными новообразованиями поднижнечелюстных желез или 79,2% случаев доброкачественных опухолей данной железы. Мономорфные аденомы поднижнечелюстных желез диагностированы у 22 (15,7%) больных доброкачественными эпителиальными опухолями поднижнечелюстной железы или 14,8% случаев доброкачественных опухолей данной локализации. Макроскопически плеоморфная и мономорфная аденомы выглядели довольно разнообразно (рис. 9). Нередко плеоморфные аденомы содержат полости (рис. 10) и поэтому могут изменяться в размерах – увеличиваться или уменьшаться. В связи с этим врачи могут ошибочно их принимать за хронические воспалительные процессы (лимфадениты.).

Из 140 больных с плеоморфными и мономорфными аденомами поднижнечелюстных желез первичное обращение в клинику челюстно-лицевой хирургии было зарегистрировано у 137 (97,9%) больных, у 3 (2,1%) диагностированы рецидивные опухоли. У 2 (1,4%) больных рецидивные опухоли появились в результате того, что во время проведения оперативного вмешательства была нарушена целостность капсулы новообразования (данный факт был описан в протоколе ранее проведенной операции). После появления рецидива больные обратились за медицинской помощью в клинику челюстно-лицевой хирургии спустя год. У одного (0,7%) больного был не рецидив, а во время операции не была удалена опухоль и оперирующий хирург обратился в нашу клинику с этим больным спустя месяц после проведенного вмешательства.



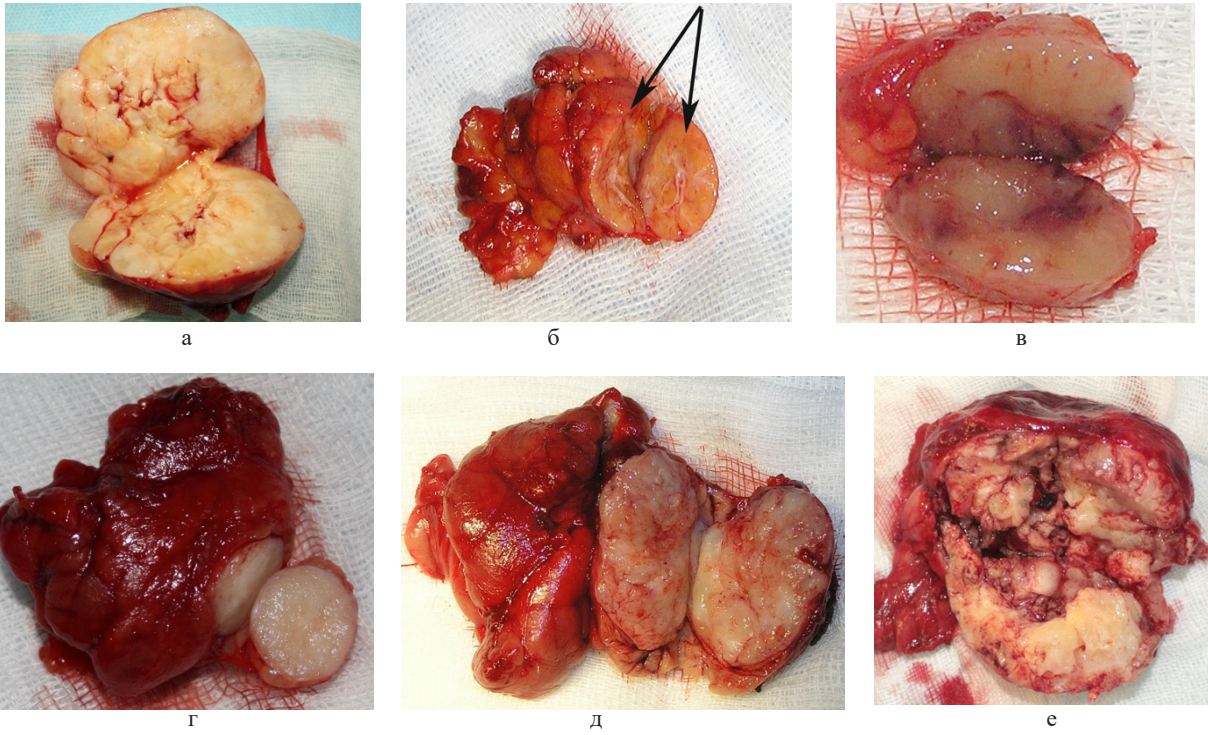


Рис. 9. Макроскопический вид мономофных (а, б, в, г) и плеоморфных (д, е) аденом поднижнечелюстных желез

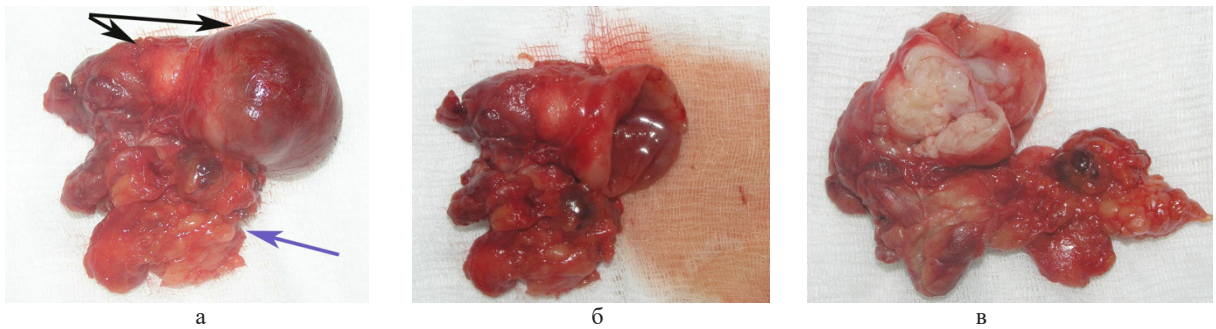


Рис. 10. Внешний вид плеоморфной аденомы (а) поднижнечелюстной железы (чёрная стрелка – опухоль, синяя стрелка – железа). Внешний вид опорожнившейся кистозной полости опухоли (б), марля, на которой находится опухоль, пропитана содержимым этой полости. Плеоморфная аденома на разрезе (в)



Рис. 11. Внешний вид больных с плеоморфными аденомами больших размеров (а, б)

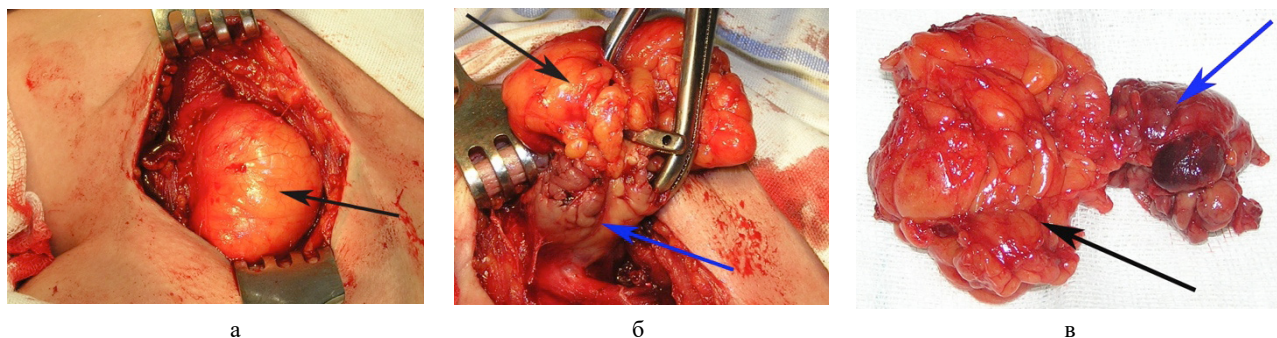


Рис. 12. Этапы удаления липомы поднижнечелюстной железы (а, б, в). Чёрной стрелкой обозначена липома, синей стрелкой – поднижнечелюстная железа

В некоторых случаях первые признаки доброкачественных опухолей поднижнечелюстных желез врачи-стоматологи принимали за воспалительные процессы мягких тканей поднижнечелюстной области (лимфадениты, воспалительные инфильтраты). Больным назначали физиотерапевтические процедуры и/или согревающие компрессы. В таких случаях рост опухолей был быстрым и опухоли достигали больших размеров (рис. 11).

Неэпителиальные опухоли поднижнечелюстных желез диагностированы в 9 (6,0%) случаях от всех опухолей и опухолеподобных образований. У этих больных обнаружены липомы (рис. 12).

Среди опухолеподобных образований поднижнечелюстных желез наиболее часто встречались кисты (рис. 13), доброкачественные лимфоэпителиальные поражения (рис. 14), сиалозы.



Рис. 14. Внешний вид больной с доброкачественным лимфоэпителиальным поражением околоушной и поднижнечелюстной желез (указаны стрелками)



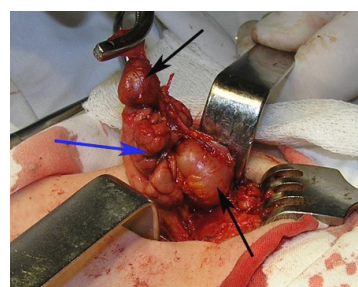
а



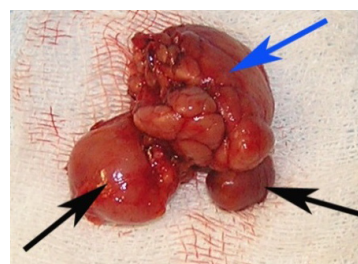
б

Рис. 13. Компьютерные томограммы больного с кистой поднижнечелюстной железы (а, б). Киста указана стрелкой

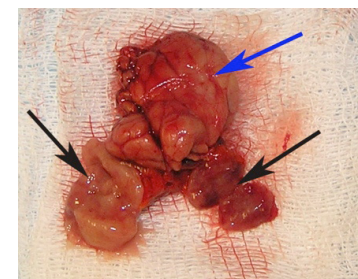
В зависимости от количества очагов возникновения опухоли считается, что аденомы (плеоморфные и мономорфные) имеют уницентрический рост, т.е. развиваются из одного очага. Однако следует отметить, что у 4 (2,9%) из 140 больных аденомами данные опухоли имели мультицентрический рост (рис. 15), т.е. развитие опухоли происходило из двух и более очагов.



а



б



в

Рис. 15. Этап удаления плеоморфной аденомы поднижнечелюстной слюнной железы (а). Имеется мультицентрический рост опухоли (а, б, в). Плеоморфные аденомы на разрезе (в). Обозначения: синяя стрелка – железа, черная стрелка – опухоль

При удалении поднижнечелюстной слюнной железы, вместе с опухолью или при сиалолитиазе, необходимо учитывать ее анатомическое расположение. Поднижнечелюстная железа (*glandula submandibularis*) располагается между брюшками двубрюшной мышцы и нижней челюстью в капсуле, образуемой вторым листком шейной фасции. С капсулой железа связана рыхло и легко из нее выделяется. Железа имеет отростки, из которых передний, вместе с выводным протоком проникает в щель между челюстно-подъязычной и подъязычно-язычной мышцами, достигая в некоторых случаях подъязычной железы. Изнутри железа ограничена рыхлым и тонким внутренним листком второй шейной фасции, через который проходят лицевая артерия, передний отросток и выводной проток железы. Непосредственно под внутренним листком располагаются подъязычный нерв, язычная вена и каждая последующая, находящаяся глубже предыдущей, челюстно-подъязычная, подъязычно-язычная и шило-язычная мышцы, образующие дно поднижнечелюстного треугольника.

При удалении опухолей поднижнечелюстных слюнных желез технические трудности связаны не только с опасностью травмы краевой ветви лицевого нерва, которая может произойти при отделении ветви нерва от края

операционной раны, но и с опасностью повреждения лицевой артерии и подъязычного нерва (рис. 16). Лицевая артерия (*a. facialis*) начинается на 0,5 – 1 см выше язычной артерии. В 20% случаев берет начало общим стволом с *a. lingualis*. Лицевая артерия направлена вперед и вверх, достигает внутренней поверхности угла нижней челюсти, располагаясь над *m. stylohyoideus* и *n. hypoglossus*, задним брюшком *m. digastricus*. Перевязку *a. facialis* проводят в непосредственной близости (до 1,5-2 см) от места её отделения от наружной сонной артерии (*a. carotis externa*). Подъязычный нерв (*nervus hypoglossus* – XII пара черепно-мозговых нервов) иннервирует только мышцы языка. Нисходящая часть дуги нерва проходит между внутренней сонной артерией и внутренней яремной веной. Далее он пересекает наружную сонную артерию в виде выпуклой вниз дуги, подходит под заднее брюшко двубрюшной мышцы в область поднижнечелюстного треугольника. Зайдя на верхнюю поверхность челюстно-подъязычной мышцы, подъязычный нерв входит в язык, где иннервирует все мышцы половины языка. Подъязычный нерв обеспечивает движения различных групп мышц языка, направляющих его движение в разные стороны. В норме мышцы языка изолированно не сокращаются.

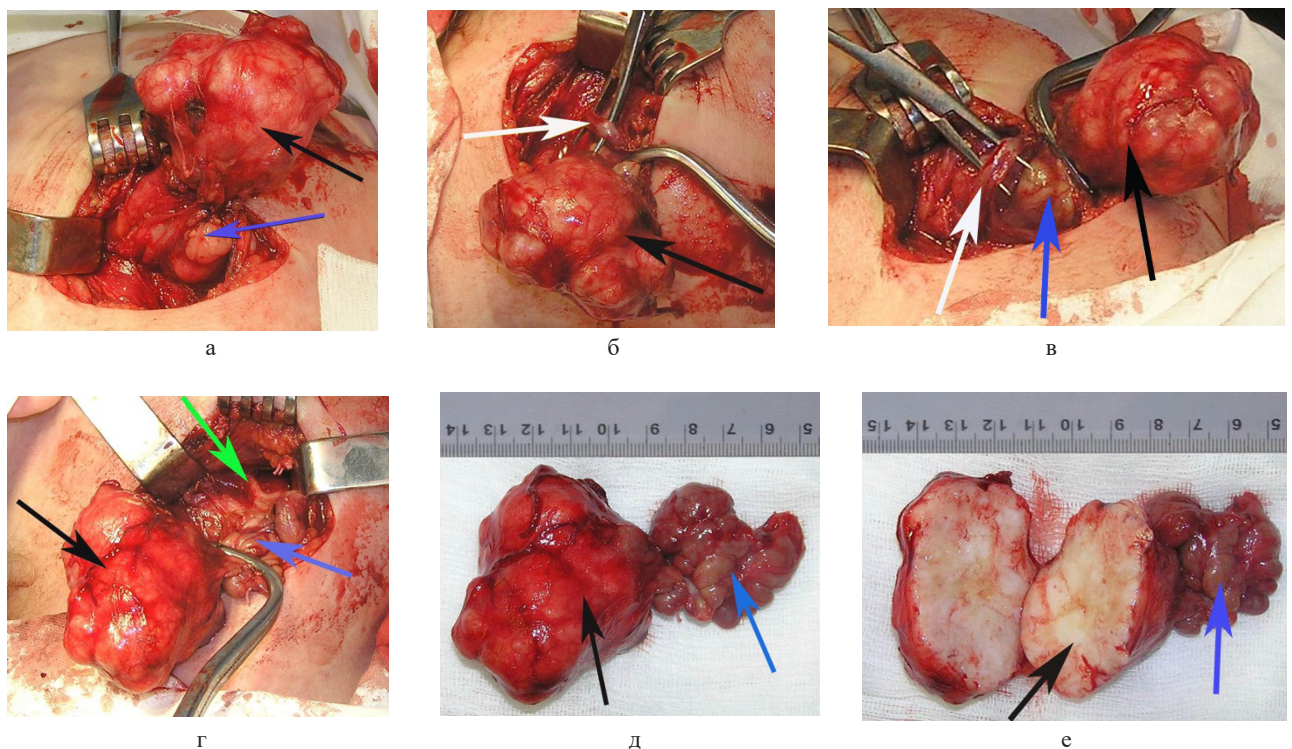


Рис. 16. Этапы удаления плеоморфной аденомы поднижнечелюстной железы (а, б, в, г).

Внешний вид опухоли после её удаления (д). Вид опухоли на разрезе (е).

Обозначения стрелок: черная – опухоль, синяя – железа, белая – лицевая артерия, зеленая – дуга подъязычного нерва

В послеоперационном периоде возможно возникновение такого осложнения как нейропатия краевой ветви лицевого нерва (рис. 17), в результате чего происходит парез мимической мускулатуры лица (нарушение или отсутствие движений угла рта на травмированной стороне). Из 498 больных, которым в клинике челюстно-лицевой хирургии НМАПО им. П.Л. Шупика были проведены оперативные вмешатель-

ства по поводу удаления поднижнечелюстных желез (калькулезные субмаксиллиты, удаление опухолей и опухолеподобных образований), травма краевой ветви лицевого нерва выявлена у 53 (10,6%) обследуемых. Из 167 оперированных больных с опухолями и опухолеподобными образованиями парез мимической мускулатуры лица диагностирован у 14 (8,4%) пациентов.



Рис. 17. Послеоперационный парез мимической мускулатуры лица. Отсутствует движение угла рта справа

**Выводы.** Изучены истории болезни 1094 больных заболеваниями поднижнечелюстных желез, из них 899 больных воспалительными заболеваниями поднижнечелюстных желез, 23 - воспалительной «опухолью» Кютнера, 5 - специфическим субмаксиллитом и 167 больных опухолями и опухолеподобными образованиями.

Таким образом, самым распространенным заболеванием поднижнечелюстной слюнной железы является калькулезный и некалькулезный субмаксиллит в обострившейся и хронической стадии воспалительного процесса – 899 (82,2%). Опухоли и опухолеподобные образования поднижнечелюстных желез выявлены у 167 (15,3%) больных, из них опухолеподобные образования обнаружены у 10 (6,0%) обследуемых, а доброкачественные и злокачественные опухоли поднижнечелюстных желез - у 157 (94,0%) больных. Среди всех выявленных опухолей поднижнечелюстных желез злокачественные новообразования встречались у 8 (4,8%) больных. Доброкачественные опухоли обнаружены у 149 (89,2%) пациентов, из них эпителиальные опухоли (аденомы) – у 140 (94,0%) больных, а неэпителиальные опухоли – у 9 (6,0%) обследуемых. Плеоморфные аденомы патоморфологически были установлены у 118 (84,3%) из 140 больных с опухолями эпителиального происхождения, а мономорфные аденомы поднижнечелюстных желез диагностированы у 22 (15,7%). Послеоперационные рецидивы опухолей встречались у 3 (2,1%) оперированных больных.

С целью избежания рецидивов опухолеподобных образований и опухолей, причиной развития которых является поднижнечелюстная слюнная железа, операцию необходимо проводить только путём одновременного удаления обнаруженного новообразования с экстирпацией поднижнечелюстной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии // Киев, 2012 г. (издание 5-е), 1048с.
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, стор.87-94.
3. Тимофеев А.А., Беридзе Б.Р. Опухоли слюнных желёз. А.О. «Издательство АДЖАРА», Батуми, 2017, 118 с.
4. A. Romano et al. Clear cell mucoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of parotid gland: Case report and review of literature. Oral and Maxillofacial Surgery Cases 4, 2018, 12-16;

5. H. Lu, W. Xu, Y. Zhu, L. Liu, S. Liu, W. Yang: Simultaneous occurrence of benign and malignant tumours in the ipsilateral parotid gland—retrospective study. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2019; 48: 1138–1144;
6. M. Croonenborghs, J. Van Hevele, J. Scheerlinck, E. Nout, J. Schoenaers, C. Politis: A multicentre retrospective clinico-histopathological review of 250 patients after parotidectomy. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2020; 49: 149–156;
7. Dong Hoon Lee, Tae Mi Yoon, Joon Kyoo Lee, Sang Chul Lim: Clinical Analysis of Parotid Tumors in Patients Over 60-year-old: A Retrospective Study of 78 Cases. International Journal of Gerontology, 2017, 11, 114-117;
8. Tatsuro Kuriyama et al. Recurrent benign pleomorphic adenoma of the parotid gland: Facial nerve identification and risk factors for facial nerve paralysis at re-operation. Auris Nasus Larynx, 2019. 46, 779–784;
9. Sandesh V. Parelkar et al. Pleomorphic adenoma of deep lobe of parotid: A rare pediatric Tumor. J Ped Surg Case Reports 7, 2016, 23-27;
10. Ihsan Kuzucu et al. Increased neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in malignant parotid tumors. Braz J Otorhinolaryngol. 2020; 86(1):105-110.

## SUMMARY

### DIAGNOSTIC, CLINIC AND TREATMENT OF DISEASES OF SUBMANDIBULAR SALIVARY GLAND

<sup>1</sup>Tymofieiev O., <sup>1</sup>Ushko N., <sup>2</sup>Beridze B., <sup>1</sup>Tymofieiev O., <sup>2</sup>Yarifa M.

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; <sup>2</sup>PHEE “Kyiv Medical University”, Ukraine

The purpose of the research was to study the structure of diseases of the submandibular salivary gland, to improve the diagnosis and effectiveness of the surgical treatment of patients with diseases of the submandibular salivary glands.

A survey and treatment of 1094 patients with diseases of the submandibular salivary glands was performed. It was revealed that the most common disease of the submandibular salivary gland is calculous submaxillitis in the exacerbated and chronic stages of the inflammatory process (82.1%). Tumors and tumor-like formations of the submandibular glands account for 15.3% (167 patients), among which tumor-like formations were detected in 6.0%, and benign and malignant tumors of the submandibular glands were found in 94.0% of cases. Postoperative tumor relapses were detected in 2.1% of cases. The reason for them was a violation of the technique of surgical intervention.

According to our observations, only the joint use of different diagnostic methods for examining patients with pathology of the submandibular glands (sialography, orthopantomosialography, computed tomosialography, CT, MRI, ultrasound) can significantly increase the diagnostic value of the methods used.

The operation must be carried out by simultaneously removing the detected neoplasm with extirpation of the submandibular gland.

**Keywords:** benign tumors, malignant tumors, tumor-like formations, adenoma, submandibular gland, diagnosis, sialography, pathomorphology.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>Тимофеев А.А., <sup>1</sup>Ушко Н.А., <sup>2</sup>Беридзе Б.Р., <sup>1</sup>Тимофеев А.А., <sup>2</sup>Ярифа М.А.

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МОЗ Украины, Киев;

<sup>2</sup>ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина

Целью исследования явилось улучшение диагностики и эффективности проводимого хирургического лечения больных с заболеваниями поднижнечелюстных слюнных желез.

Проведено обследование и лечение 1094 больных с заболеваниями поднижнечелюстных слюнных желез. Выявлено, что самым распространенным заболеванием поднижнечелюстной слюнной железы является калькулезный субмаксиллит в обострившейся и хронической стадии воспалительного процесса (82,1%). Опухоли и опухолеподобные образования поднижнечелюстных желез выявлены у 167 (15,3%) больных, из них опухолеподобные образования - у 10 (6,0%), доброкачественные и злокачественные опухоли поднижнечелюстных желез - у 157 (94,0%) больных. Послеоперационные рецидивы опухолей выявлены у 3 (2,1%)

больных. Причиной чего явилось нарушение техники проведения оперативного вмешательства.

Согласно проведенным наблюдениям, только сочетанное использование разных диагностических методов обследования больных с патологией поднижнечелюстных желез (сиалография, ортопантомосиалография, компьютерная томосиалография, КТ, МРТ, УЗИ) позволяет значительно повысить диагностическую ценность применяемых методик.

С целью избежания рецидивов опухолеподобных образований и опухолей, причиной развития которых является поднижнечелюстная слюнная железа, операцию необходимо проводить только путём одновременного удаления обнаруженного новообразования с экстирпацией поднижнечелюстной железы.

რეზიუმე

ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლის დაავადებების კლინიკა, დიაგნოსტიკა და მკურნალობა

<sup>1</sup>ა.ტიმოფეევი, <sup>1</sup>ნ.უშკო, <sup>2</sup>ბ.ბერიძე, <sup>1</sup>ა.ტიმოფეევი, <sup>2</sup>მ.იარეფა

<sup>1</sup>პ.შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია; კიევის სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლის დაავადებების სტრუქტურის შესწავლა, დიაგნოსტიკის და ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობის გაუმჯობესება პაციენტებში ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლების დაავადებებით.

კლინიკური კვლევა და მკურნალობა ჩატარდა 1094 პაციენტს, რომლებსაც აღენიშნებოდა ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლების დაავადებები.

ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლების სიმსივნეები და სიმსივნისმაგვარი წარმონაქმნები აღენიშნა 167 (15,3%) პაციენტს, მათ შორის სიმსივნის მსგავსი წარმონაქმნები - 10 (6,0%), ხოლო კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი სიმსივნეები - 157 (94,0%). პოსტ-ოპერაციული სიმსივნის რეციდივები დაფიქსირდა

შემთხვევების 2,1%-ში ქირურგიული ჩარევის ტექნიკის დარღვევის გამო.

დაკვირვების თანახმად, მხოლოდ სადიაგნოსტიკო სხვადასხვა მეთოდების კომბინირებულმა გამოყენებამ (სილოგრაფია, ორთოპანტომოგრაფია, კომპიუტერული ტომოსიოგრაფია, CT, MRI, ულტრაბგერა) მნიშვნელოვნად გაზარდა გამოყენებული მეთოდების დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა.

ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლის შედეგად გამოწვეული სიმსივნეებისა და სიმსივნისმაგვარი წარმონაქმნების რეციდივის თავიდან ასაცილებლად, ოპერაცია უნდა ჩატარდეს გამოვლენილი წარმონაქმნის ამოკვეთის და ყბისქვეშა სანერწყვე ჯირკვლის ექსტრიპაციის გზით ერთდროულად.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДОВ РОДОВ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<sup>1</sup>Медубаева М.Д., <sup>1</sup>Латыпова Н.А., <sup>1</sup>Керимкулова А.С., <sup>1</sup>Маркабаева А.М., <sup>2</sup>Киселева Н.И.

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Астана», кафедра семейной медицины №2, Казахстан;

<sup>2</sup>УО «Витебский Государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии, Беларусь

Артериальная гипертензия (АГ) беременных встречается в 5-10% случаев всех беременностей, увеличивая число кардиометаболических осложнений после родов. АГ по сей день является основной причиной материнской, внутриутробной и неонатальной заболеваемости и смертности [18,19].

Во всем мире от осложнений, связанных с АГ, ежегодно погибает около 50 тысяч женщин [3]. АГ входит в триаду акушерских осложнений наряду с кровотечениями и септическими состояниями [14,18]. Однако, в отличие от предыдущих патологий, АГ сложнее предотвратить и лечить [15,17].

Согласно международным рекомендациям ведущих медицинских сообществ, классификация АГ у беременных в разных странах различается, однако у всех выделены три основные формы: хроническая АГ (ХАГ), гестационная АГ (ГАГ) и преэклампсия (ПЭ) [9].

ГАГ значительно усложняет течение беременности, в то время как беременность, осложненная АГ, является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем [19].

В большинстве случаев, изучая или характеризуя исходы беременности и родов, все виды АГ объединяют в гипертензивные состояния или выделяют только ПЭ, оставляя в стороне ХАГ и ГАГ [2]. По сей день проведено небольшое количество исследований, которые в сравнительном аспекте рассматривают течение ХАГ и ГАГ.

Основным методом контроля артериального давления (АД) и оценки эффективности гипотензивной терапии продолжает оставаться традиционное измерение АД.

Офисное измерение АД считается «золотым стандартом» диагностики АГ, в том числе и у беременных женщин. К преимуществам офисного измерения АД относят надежность и точность, т.к. измерение проводит квалифицированный медицинский персонал с соблюдением определенных условий [13]. Дополнительные методы мониторинга домашнее (ДМАД) и суточное мониторирование АД (СМАД) способствуют оптимизации контроля АД и адекватного подбора гипотензивной терапии.

Основная цель лечения АГ – достижение целевых показателей АД, способствуя пролонгации беременности, предупреждению развития осложнений и нормальному развитию плода с благополучным исходом родов.

Режимы гипотензивной терапии и целевые уровни АД в различных международных руководствах ведущих медицинских сообществ по настоящее время остаются предметом дискуссий. Так, Американский колледж акушеров-гинекологов рекомендует начинать гипотензивную терапию у беременных при уровне систолическом АД (САД)  $\geq 160$  мм рт. ст. или диастолическом АД (ДАД)  $\geq 105$  мм рт. ст. [5,6]. Общество акушеров-гинекологов Канады рекомендует начинать лечение при САД  $\geq 159$  мм рт.ст. или ДАД  $\geq 109$  мм рт.ст. [10,12]. Австралийское общество по изучению гипертонии у беременных предлагает начинать гипотензивную терапию при САД 170 мм рт.ст. или ДАД  $>110$  мм рт.ст. [11,16]. В Российской Федерации гипотензивную терапию рекомендуют начинать при САД  $\geq 160$  мм

рт.ст. или ДАД  $\geq 110$  мм рт.ст. [1]. В Казахстане гипотензивную терапию начинают при ХАГ  $\geq 140/90$  мм рт.ст., при ГАГ  $\geq 150/100$  мм рт.ст. [4].

Несмотря на то, что в современной медицине имеется множество исследований, посвященных данной проблеме, такие вопросы как дифференцированный подход к срокам мониторинга АД, назначение гипотензивной терапии и изучение исходов беременности и родов при ХАГ и ГАГ остаются нерешенными.

Целью исследования явилось определить особенности течения и исходов беременности и родов у женщин с различными формами артериальной гипертензии для разработки дифференцированного подхода к ведению беременных.

**Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование по динамическому наблюдению 110 беременных женщин с АГ (основная группа) на базе перинатальных центров №1 и №3 г. Нур-Султан (Казахстан) в 2018-2019 гг. В основную группу вошли 55 женщин с ХАГ и 55 - с ГАГ. Формирование групп происходило сплошным методом, при котором в исследование включались все беременные с АГ до момента получения определенного количества исследуемых. Критериями включения являлись: возраст беременных от 18 до 45 лет, наличие АГ, верифицированной как ХАГ или ГАГ. Критерии исключения составили: беременность, индуцированная вспомогательными репродуктивными технологиями; наличие симптоматической АГ, подтвержденной до или во время беременности; наличие сопутствующих соматических заболеваний, самостоятельно повышающих риск неблагоприятных исходов беременности и родов (пороки сердца, заболевания миокарда, системные заболевания соединительной ткани, неврологические заболевания, травмы). Все женщины с АГ получали гипотензивную терапию в соответствии с тяжестью и уровнем АД. Целевые уровни АД - 110/70 - 140/90 мм рт. ст.

С целью сравнения течения беременности и исходов родов у женщин с АГ сформирована контрольная группа, которую составили 80 относительно здоровых женщин без соматических заболеваний, влияющих на гемодинамику, в том числе АГ.

Средний возраст женщин в основной группе составил  $30,28 \pm 5,46$  лет, в контрольной группе -  $31,6 \pm 5,68$  лет ( $p=0,67$ ). По паритету родов достоверных различий в основной и контрольной группах не было ( $p=0,42$ ).

Для качественного сбора информации и стратификации данных разработана «индивидуальная карта беременной», в которую вносили информацию: паспортные и антропометрические данные на момент взятия женщины на диспансерный учет, данные анамнеза по сопутствующим заболеваниям, по течению и исходам предыдущих беременностей и родов, результаты инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ) и лабораторных методов исследования (общие анализы крови и мочи, глюкоза, креатинин, холестерин, ЛПНП). Вносились сведения по течению настоящей беременности - сроки повышения АД, показатели уровней АД в определенные сроки гестации и после родов, госпитализации при данной бере-

менности по поводу АГ и других заболеваний, оценка маточно-плацентарного кровотока (МПК), режим и дозировка назначения гипотензивных препаратов. Помимо анамнеза и течения беременности, в карту вносились исходы родов, данные по новорожденным.

Основным методом мониторинга АД явилось офисное измерение, которое проводилось в условиях перинатального центра аппаратом Omron HEM-FL31-E (США) с соблюдением рекомендаций ESC 2018 [9]. В сравнительный анализ включены показатели среднего офисного АД в сроки гестации: 14-16, 20-22, 28-30, 34-36 недель беременности и спустя 2 недели, 2 и 3 месяца после родов.

Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS v. 20.0. Средние показатели выражались в виде среднего значения со стандартным отклонением  $M \pm m$ , либо Медианы (Me) и интерквартильного размаха. При сравнении двух независимых групп с нормальным распределением оценка проводилась с помощью теста Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, с помощью теста Манна-Уитни. Критерием статистической значимости полученных результатов считали величину  $p < 0,05$ . Для представления совместного распределения двух переменных и исследования связи между ними, использована таблица сопряженности.

**Результаты и обсуждение.** Первым этапом исследования явилось представление основных характеристик основной и

контрольной групп по таким параметрам как: паритет родов, индекс массы тела (ИМТ), акушерский анамнез.

Следующим этапом исследования было сравнение динамики АД на разных сроки гестации, исхода беременности и родов у женщин с АГ (основная группа), получавших гипотензивную терапию по требованию или на регулярной основе и у беременных контрольной группы. При сравнении характеристик женщин основной и контрольной групп, по ряду параметров выявлены достоверные различия.

У женщин с АГ избыточный вес и ожирение выявлялись значительно чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,002$ ). Среди акушерских осложнений в анамнезе у женщин основной группы чаще, чем контрольной, возникали преждевременные роды (ПР) и ПЭ ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ показателей АД выявил достоверное повышение САД и ДАД в основной группе на всех сроках беременности, несмотря на назначение гипотензивной терапии. Из таблицы 1 явствует, что у женщин контрольной группы выраженных колебаний АД в течение беременности и в послеродовом периоде не отмечалось, тогда как у женщин с АГ повышение значений АД происходило постепенно с увеличением срока беременности, достигнув максимума на 34-36 неделе. В послеродовом периоде в основной группе отмечалось более замедленное снижение уровня АД в сравнении с контрольной группой.

Таблица 1. Сравнительная характеристика беременных основной и контрольной групп

Показатели	Исследуемые группы				p
	Основная n=110		Контрольная n=80		
	абс.число	%	абс.число	%	
Средний возраст, лет	30,28±5,46		31,6±5,68		0,67
Паритет родов:					
- до 3 родов	95	86,3	49	61,2	<0,001
- 4 родов и более	15	13,7	31	38,8	0,001
Вес беременных:					
- нормальный вес	32	29,1	60	75,0	<0,001
- избыточный вес	51	46,3	16	20,0	0,002
- ожирение I степени	12	10,9	4	5,0	0,150
- ожирение II степени	10	9,1	0	0,0	0,004
- ожирение III степени	5	4,5	0	0,0	0,056
Преждевременные роды в анамнезе	17	15,4	2	2,5	<0,001
ПЭ в анамнезе	7	6,3	0	0,0	<0,001

примечание: p - уровень статистической значимости различий между соответствующими абсолютными значениями в основной и контрольной группах

Таблица 2. Показатели среднего офисного АД в основной и контрольной группах в различные сроки беременности

Сроки мониторинга АД	Основная группа n=110		Контрольная группа n=80		p*	p**
	САД (ммрт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	САД (ммрт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)		
12-14 недель	123,0±0,61	79,5±0,43	111,1±0,78	72,8±0,50	0,01	0,22
20-22 недели	124,6±0,75	79,1±0,39	112,0±0,76	73,3±0,53	<0,001	0,09
28-30 недель	129,3±0,71	81,7±0,49	113,9±0,68	74,3±0,55	<0,001	<0,001
34-36 недель	133,3±0,64	83,2±0,46	114,6±0,94	74,1±0,55	0,02	0,48
Спустя 2 недели после родов	121,4±0,51	79,4±0,31	111,9±0,79	73,4±0,53	0,08	0,18
Спустя 2 месяца после родов	120,7±0,73	78,6±0,50	110,7±0,78	72,5±0,50	0,003	0,01
Спустя 3 месяца после родов	119,2±0,99	77,0±0,71	114,8±0,71	74,6±0,46	0,01	0,11

примечание: \* - уровень статистической значимости различий между значениями САД основной и контрольной групп;

\*\* - уровень статистической значимости различий между значениями ДАД основной и контрольной групп

Несмотря на контроль и лечение АГ, в основной группе такие акушерские осложнения, как ПЭ, слабость родовой деятельности (СРД), нарушение МПК встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе. Сравнительный анализ по исходам родов выявил, что частота таких осложнений как рождение маловесных новорожденных

( $p=0,001$ ) и с низким баллом Апгар ( $p=0,001$ ) в основной группе статистически значимо больше, чем в контрольной группе.

Следующим этапом исследования было проведение сравнительного анализа в группах беременных с ХАГ и ГАГ (таблица 4).

Таблица 3. Показатели исходов беременности и родов в основной и контрольной группах

Осложнения беременности	Исследуемые группы				p
	основная (n=110)		контрольная (n=80)		
	абс. число	%	абс. число	%	
Преэклампсия легкой степени	5	4,5	0	0,0	0,01
Преэклампсия тяжелой степени	4	3,6	0	0,0	0,01
Дородовое излитие околоплодных вод	3	2,7	1	1,2	0,62
Атоническое кровотечение	7	6,4	1	1,2	0,08
Слабость родовой деятельности	9	8,2	1	1,2	0,04
Преждевременные роды	5	4,5	2	2,5	0,24
Нарушение МПК (IА, IБ, II степени)	22	20,0	4	5,0	<0,001
Дистресс плода	5	4,5	1	0,6	0,37
Маловесный плод	12	10,9	0	0,0	0,001
Состояние новорожденного 6 баллов и меньше сразу после рождения (по Апгар)	10	9,1	0	0,0	0,001

*p* - уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами

Таблица 4. Показатели среднего офисного АД при ХАГ и ГАГ в различные сроки беременности

Сроки мониторинга АД	ХАГ (n=55)		ГАГ (n=55)		p*	p**
	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)		
14-16 недель	123,5±1,04	79,1±0,65	122,5±0,64	80,0±0,58	0,41	0,29
20-22 недели	128,1±1,08	79,7±0,61	121,1±0,82	78,5±0,48	<0,001	0,13
28-30 недель	126,0±0,99	79,4±0,54	132,7±0,82	84,0±0,71	<0,001	<0,001
34-36 недель	132,0±1,09	82,8±0,66	134,7±0,65	83,6±0,65	0,36	0,41
Спустя 2 недели после родов	121,1±0,78	78,8±0,50	121,8±0,65	80,0±0,36	0,49	0,07
Спустя 2 месяца после родов	121,6±1,31	78,6±0,85	119,8±0,55	78,6±0,49	0,24	0,98
Спустя 3 месяца после родов	120,0±2,17	76,5±1,48	118,9±1,04	77,2±77,2	0,61	0,64

*p\** - уровень статистической значимости различий между группой ХАГ и ГАГ по систолическому АД;

*p\*\** - уровень статистической значимости различий между группой ХАГ и ГАГ по диастолическому АД

Сравнительный анализ показателей АД в группах беременных с ХАГ и ГАГ выявил более высокие показатели САД в группе с ХАГ в первой половине беременности (14-16, 20-22 недели). Начиная со второй половины беременности отмечается достоверное повышение САД и ДАД в группе с ГАГ на сроке 28-30 недель ( $p<0,001$ ). Обращает внимание, что в группе беременных с ХАГ на протяжении беременности отмечается более мягкое течение АГ в сравнении с группой беременных с ГАГ, у которых отмечается

резкий подъем АД на сроках 28-30, 34-36 недель. Показатели уровня АД в разные сроки беременности более приближены к целевым уровням в группе беременных с ХАГ.

Сравнительный анализ уровня АД после родов (спустя 2 и 3 месяцев наблюдения) у беременных с ГАГ отмечается более быстрое восстановление исходных показателей. Средние показатели уровня САД и ДАД спустя 2 и 3 месяца после родоразрешения остаются выше в группе беременных с ХАГ.



Таблица 5. Сравнительная характеристика беременных с ХАГ и ГАГ

Показатели	Исследуемые группы				
	ХАГ (n=55)		ГАГ (n=55)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Средний возраст	31,6±5,89		28,9±5,28		0,67
Паритет родов:					
- до 3 родов	44	80,0	51	92,7	0,11
- 4 родов и более	11	20,0	4	7,3	0,06
Вес беременных:					
- нормальный вес	9	16,4	23	41,9	0,018
- избыточный вес	23	41,8	28	50,9	0,015
- ожирение I степени	11	20,0	1	1,8	<0,001
- ожирение II степени	8	14,5	2	3,6	0,017
- ожирение III степени	4	7,3	1	1,8	0,017
Преждевременные роды в анамнезе	13	23,6	4	7,2	0,016
ПЭ в анамнезе	6	10,9	1	1,8	<0,001

p - уровень статистической значимости различий между группой ХАГ и ГАГ

Таблица 6. Сравнительный анализ режима приема гипотензивных препаратов при ХАГ и ГАГ

Гипотензивная терапия	Исследуемая группа				
	ХАГ n=55		ГАГ n=55		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Метилдопа «по требованию» менее 1 раза в месяц	5	9,1	4	7,2	0,716
Метилдопа «по требованию» несколько раз в неделю	18	32,7	13	23,6	0,291
Регулярный прием метилдопы	32	58,2	38	69,1	0,237
В дозе 250-500	51	92,8	52	94,5	0,715
750-1000	2	3,6	0	0,0	0,158
Комбинация с амлодипином	2	3,6	3	5,5	0,633

p - уровень статистической значимости различий между группой ХАГ и ГАГ, режима приема гипотензивной терапии

Таблица 7. Сравнительный анализ исходов беременности и родов в группе с ХАГ и ГАГ

Осложнения беременности	Исследуемые группы				p
	ХАГ (n=55)		ГАГ (n=55)		
	абс. число	%	абс. число	%	
Преэклампсия легкой степени	1	1,8	4	7,2	0,29
Преэклампсия тяжелой степени	2	3,6	2	3,6	0,48
Дородовое излитие околоплодных вод	1	1,8	2	3,6	0,55
Атоническое кровотечение	2	3,6	5	9,0	0,24
Слабость родовой деятельности	6	10,9	3	5,4	0,30
Преждевременные роды	4	7,2	1	1,8	0,17
Нарушение маточно-плацентарного кровотока (IA, IB, II степени)	14	25,5	8	14,5	0,04
Дистресс плода	3	5,4	2	3,6	0,64
Маловесный плод	8	14,5	4	7,2	0,22
Состояние новорожденного 6 баллов и менее сразу после рождении (по Апгар)	7	12,7	3	5,4	0,28
Состояние новорожденного 6 баллов и менее спустя 5 минут после рождении (по Апгар)	7	12,7	3	5,4	0,28

p - уровень статистической значимости различий между группой беременных с ХАГ и ГАГ

Сравнительный анализ по ИМТ групп беременных с ХАГ и ГАГ выявил, что число беременных с избыточным весом и ожирением (I, II, III степени) статистически значимо больше в группе с ХАГ ( $p < 0,001$ ; 0,017, 0,017, соответственно). Показатели избыточного веса в группе беременных с ХАГ и ГАГ составили 41,8% и 50,9%, соответственно. Ожирением разной степени (I, II, III) страдали около 42% беременных с ХАГ, в то время как в группе беременных с ГАГ ожирение встречается в 7,2% случаях. Таким образом, группа беременных с ХАГ в 83,6% случаях имеет избыточный вес либо ожирение, в группе беременных с ГАГ этот показатель составляет 58,1% (таблица 5).

Осложнение родов в анамнезе чаще встречалось в группе беременных с ХАГ: ПР - в 3 раза (23,6% и 7,2%, соответственно), ПЭ - в 6 раз (10,9% и 1,8%, соответственно) в сравнении с беременными с ГАГ (таблица 5).

Беременные с ХАГ и ГАГ получали разные режимы гипотензивной терапии. В основном это была монотерапия, основным препаратом выбора являлся метилдопа. Режимы приема: «по требованию» (при повышении АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.), регулярный прием. Максимальная доза - 1000 мг. Распределение беременных по группам произошло следующим образом:

1. Беременные с АГ, регулярно принимающие гипотензивные препараты на протяжении всей беременности; 2. Беременные с АГ, принимающие гипотензивные препараты «по требованию» несколько раз в неделю; 3. Беременные с АГ, принимающие гипотензивные препараты несколько раз за весь период беременности.

Беременным с ХАГ и ГАГ режим регулярного приема метилдопы назначался с одинаковой частотой. Выявлено, что режим приема «по требованию» несколько раз в неделю преобладал в группе беременных с ХАГ в сравнении с группой беременных с ГАГ (32,7% и 23,6%, соответственно),  $p = 0,291$ . Прием «по требованию» менее одного раза в месяц в группах беременных с ХАГ и ГАГ встречается практически с одинаковой частотой (таблица 6).

Анализ течения беременности при АГ выявил, что ПЭ тяжелой степени в группах ХАГ и ГАГ встречалась с одинаковой частотой, а ПЭ легкой степени в группе ГАГ - в 4 раза чаще (таблица 7). В своих исследованиях Sharpell et al. [8] пришли к выводу, что частота развития ПЭ на фоне АГ составляет 22% случаев. Такие акушерские осложнения как - преждевременное излитие околоплодных вод и атоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде в группе беременных с ГАГ встречалось в 2 и 2,5 раза чаще, соответственно, чем в группе беременных с ХАГ. Однако, СРД и ПР преобладают в группе ХАГ в 2 и 4 раза, соответственно, в сравнении группой ГАГ. Представленные данные указывают на тренды рисков развития осложнений беременности, преимущественно при ХАГ, при этом статистически значимых различий не выявлено. Vramhan et al. [7] в своих работах отмечают, что беременные с ГАГ имеют высокий процент (28,1%) ПР в сравнении с физиологическим течением беременности.

Выявлено, что нарушение МПК ( $p = 0,04$ ), и рождение маловесного новорожденного практически в 2 раза чаще встречается в группе беременных с ХАГ. Новорожденные с дистресс-синдромом, и родившиеся с 6 и менее баллами по Апгар также чаще встречаются в группе беременных с ХАГ.

**Заключение.** Таким образом, в основной группе беременных, несмотря на проводимую гипотензивную терапию в течение всего периода беременности, уровень АД был выше в сравнении с контрольной группой. Изучение характеристик беременных по ИМТ и акушерскому анам-

незу выявило избыточный вес и ожирение I, II, III степени в основной группе в 70,8% случаев, в контрольной группе - в 25%. Анализ акушерских осложнений показал, что все изучаемые осложнения в основной группе встречаются статистически значительно чаще, чем в контрольной.

Сравнение групп беременных с ХАГ и ГАГ выявило, что более мягкое повышение АД отмечается в группе с ХАГ, у беременных с ГАГ на фоне нормального уровня АД отмечается резкий подъем во второй половине беременности (28-30, 34-36 недель). Избыточный вес и ожирение встречаются чаще в группе с ХАГ, чем с ГАГ (83,6% и 58,1%, соответственно,  $p < 0,001$ ). ПР и ПЭ в анамнезе в группе беременных с ХАГ выявлены чаще, чем у беременных с ГАГ. Прием гипотензивных препаратов в режиме «по требованию» менее 1 раза в месяц и «регулярный прием» в группе беременных с ХАГ и ГАГ встречаются с одинаковой частотой. Режим приема «по требованию» несколько раз в неделю наблюдался чаще в группе беременных с ХАГ.

Сравнение акушерских осложнений выявило, что в группе беременных с ГАГ чаще встречаются такие осложнения, как ПЭ и атоническое кровотечение. Несмотря на это, в группе беременных с ХАГ исходы для новорожденных хуже, чем для беременных с ГАГ.

**Выводы.** Результаты исследования показали, что, несмотря на постоянный контроль уровня АД и гипотензивную терапию, в основной группе АД статистически значимо выше, чем в контрольной. На фоне более высоких показателей уровня САД и ДАД у беременных с ХАГ на фоне регулярной гипотензивной терапии отмечались более неблагоприятные исходы беременности и родов в сравнении с группой беременных с ГАГ. Несмотря на то, что частота таких осложнений как ПЭ, родовое излитие околоплодных вод и атоническое кровотечение у беременных с ГАГ встречались чаще, исходы родов более неблагоприятными были у беременных с ХАГ. Нарушение МПК (IA, IB, II степеней), дистресс, рождение маловесного плода чаще встречались в группе беременных с ХАГ.

Установлено, что частота осложнений течения беременности в обеих группах относительно одинакова, однако исходы родов более благоприятные в группе беременных с ГАГ. В группе беременных с ХАГ при более стабильных показателях САД и ДАД отмечается менее благоприятный исход родов для плода, что, возможно, связано со степенью нарушения маточно-плацентарного кровотока.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». Утв. 7 июня 2016 г. МЗ РФ. 15-4/10/2-3483. - Москва, 2016. 72 с.
2. Клименченко Н.И. «Артериальная гипертензия и беременность», ФГБУ Научный центра акушерства, гинекологии и перинатологии им.акад. В.И.Кулакова Минздрава России. М.:2017; 55.
3. Маркова Е.В., Маркова Л.И., Стрюк Р.И. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом // Кардиология 2012; 1: 32-38.
4. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Клинические протоколы- Артериальная гипертензия у беременных, 2017.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy (2018) Hypertension in

pregnancy. Report of the ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynaecology*.

6. ACOG, Task Force on Hypertension in Pregnancy (2018) Hypertension in pregnancy. Report of the ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynaecology* 122:1122.

7. Bramham K. et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // *BMJ* 2014; 348:2301.

8. Chappell L.C. et al. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study // *Hypertension*. 2008. Vol. 51, № 4. P. 1002–1009.

9. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), 2018.

10. Laura A. Magee a,fl, Anouk Pelsb, Michael Helewac, Evelyn Rey d, Peter von Dadelszena, Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy On behalf of the Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group 1, 2019.

11. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA et al. Guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ); 2014.

12. Magee L.A., Pels A., Helewa M. et al. Diagnosis, evaluation and management of the hypertensive disorders of pregnancy // *Pregn.Hypertens.*-2019.-V.4.-P.105-145.

13. Nissaisorakarn P., Sharif S., Jim B. Hypertension in Pregnancy: Defining Blood Pressure Goals and the Value of Biomarkers for Preeclampsia // *CurrCardiol Rep*. 2016. Vol. 18, № 12. P. 131.

14. Pfeffer T.J., Hilfiker-Kleiner D. Pregnancy and Heart Disease: Pregnancy-Associated Hypertension and Peripartum Cardiomyopathy // *CurrProblCardiol*. 2018. Vol. 43, № 9. P. 364–388.

15. Raio L., Bolla D., Baumann M. Hypertension in pregnancy // *Curr. Opin. Cardiol*. 2015. Vol. 30, № 4. P. 411–415.

16. Sowter M, Weaver E and Beaves M (Eds) PROMPT. PRactical Obstetric Multi-Professional Training Course Manual, Australia and New Zealand Edition, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), 2013.

17. Umesawa M., Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis // *Hypertens. Res*. 2017. Vol. 40, № 3. P. 213–220.

18. Vest A.R., Cho L.S. Hypertension in pregnancy // *CurrAthroscler Rep*. 2014. Vol. 16, № 3. P. 395.

19. Wendy Ying, MD; Janet M. Catov, PhD, MS; Pamela Ouyang, Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk. *MBBS*, 2018.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF PREGNANCY COURSE AND DELIVERY OUTCOMES IN WOMEN WITH VARIOUS FORMS OF ARTERIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup>Medubayeva M., <sup>1</sup>Latypova L., <sup>1</sup>Kerimkulova A.,  
<sup>1</sup>Markabaeva A., <sup>2</sup>KiseloVA N.

<sup>1</sup>JSK «Astana medical university», Department of Family Medicine №2, Nur-Sultan city, Kazakhstan; <sup>2</sup>UO «Vitebsk State Medical University», Department of Obstetrics and Gynecology, Belarus

The aim of the study was to compare blood pressure levels at specific periods of pregnancy, antihypertensive treatment regi-

mens, pregnancy and childbirth outcomes in women with CAH and GAG to develop a differentiated approach to the management of pregnant women with hypertension.

A prospective cohort study was conducted on the dynamic observation of 110 pregnant women with hypertension on the basis of perinatal centers №1 and №3 of Nur-Sultan (Kazakhstan) in 2018-2019. The main method for monitoring blood pressure was an office measurement, which was carried out in a perinatal center with an Omron HEM-FL31-E apparatus in compliance with the ESC 2018 recommendations. The comparative analysis included indicators of average office blood pressure during gestation: 14-16, 20-22, 28-30, 34-36 weeks of pregnancy, as well as 2 weeks, 2 and 3 months after delivery. The results of the study show that despite constant monitoring of blood pressure and antihypertensive therapy, blood pressure in the main group is statistically significantly higher than in the control group. Against the background of higher levels of SBP and DBP in pregnant women with CAH, with the regular use of antihypertensive therapy, more unfavorable outcomes of pregnancy and childbirth were observed compared with the group of pregnant women with GAG. Despite the fact that the frequency of complications such as PE, prenatal discharge of amniotic fluid, and atonic bleeding in pregnant women with GAG was more common, outcomes of labor are more unfavorable for pregnant women with CAH. Violation of the BMD (IA, IB, II degrees), distress, the birth of a small fetus were more common in the group of pregnant women with CAH.

While the frequency of pregnancy complications is relatively the same in both groups, the outcome of labor is more favorable in the group of pregnant women with GAG. Perhaps this is due to a violation of the BMD in the group of pregnant women with CAH, which subsequently affects a less favorable outcome of the birth

**Keywords:** obstetrics, cardiovascular disease, blood pressure, arterial pressure, chronic arterial hypertension, gestational arterial hypertension, pregnancy outcomes, labor outcomes.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДОВ РОДОВ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<sup>1</sup>Медубаева М.Д., <sup>1</sup>Латыпова Н.А., <sup>1</sup>Керимкулова А.С.,  
<sup>1</sup>Маркабаева А.М., <sup>2</sup>Киселева Н.И.

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Астана», кафедра семейной медицины №2, Казахстан; <sup>2</sup>УО «Витебский Государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии, Беларусь

Целью исследования явилось определить особенности течения и исходов беременности и родов у женщин с различными формами артериальной гипертензии для разработки дифференцированного подхода к ведению беременных.

Проведено проспективное когортное исследование по динамическому наблюдению 110 беременных женщин с артериальной гипертензией на базе перинатальных центров №1 и №3 г.Нур-Султан (Казахстан) в 2018-2019 гг. Основным методом мониторинга артериального давления (АД) явилось офисное измерение, которое проводилось в условиях перинатального центра аппаратом Omron HEM-FL31-E (США) с соблюдением рекомендаций ESC 2018. В сравни-

тельный анализ включены показатели среднего офисного АД в сроки гестации: 14-16, 20-22, 28-30, 34-36 недель беременности и спустя 2 недели, 2 и 3 месяца после родов.

Результаты исследования показали, что, несмотря на постоянный контроль уровня АД и гипотензивную терапию, показатели АД в основной группе были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. На фоне более высоких показателей уровня систолического АД и диастолического АД у беременных с хронической АГ (ХАГ) на фоне регулярного приема гипотензивной терапии отмечались более неблагоприятные исходы беременности и родов в сравнении с группой беременных с гестационной АГ (ГАГ). Несмотря на то, что частота таких осложнений как преэклампсия, дородовое излитие околоплодных вод и атоническое кровотечение у беременных с ГАГ встречались чаще, исходы родов были более благоприятными у беременных с ХАГ. Нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК) IA, IB, II степеней, дистресс, рождение маловесного плода чаще встречались в группе беременных с ХАГ. При одинаковой частоте течения осложнений у беременных обеих групп более благоприятные исходы родов у беременных с ГАГ следует объяснить нарушением МПК у беременных с ХАГ.

#### რეზიუმე

ორსულობის მიმდინარეობის და მშობიარობის გამოსავლის თავისებურებანი ქალებში არტერიული ჰიპერტენზიის სხვადასხვა ფორმით

<sup>1</sup>მ.მედუბავეა,<sup>1</sup>ნ.ლატიპოვა,<sup>1</sup>ა.კერიმკულოვა,<sup>1</sup>ა.მარკაბავეა,<sup>2</sup>ნ.კისელიოვა

<sup>1</sup>ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, საოჯახო მედიცინის №2 კათედრა, ყაზახეთი; <sup>2</sup>ვიტებსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეანობისა და გინეკოლოგიის კათედრა, ბელორუსი

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ორსულობის მიმდინარეობისა და მშობიარობის გამოსავლის თავისებურებების განსაზღვრა ქალებში არტერიული ჰი-

პერტენზიის სხვადასხვა ფორმით, რაც მიმართულია ორსულობის მართვის დიფერენციული მიდგომის შემუშავებაზე.

ქ. ნურ-სულტანის №1 და №3 პერინატალური ცენტრების ბაზაზე 2018-2019 წწ. არტერიული ჰიპერტენზიით 110 ორსულის დინამიკური დაკვირვებით ჩატარებულია პროსპექტული კოჰორტული კვლევა. არტერიული წნევის (აწ) მონიტორინგის ძირითად მეთოდს წარმოადგენდა საოფისე ტონომეტრია, რომელიც ტარდებოდა პერინატალური ცენტრის პირობებში აპარატით Omron HEM-FL31-E (აშშ) ESC და 2018-ის რეკომენდაციების დაცვით. შედარებით ანალიზში ჩართული იყო საშუალო საოფისე აწ-ს მაჩვენებლები გესტაციის შემდეგ ვადებზე: ორსულობის 14-16, 20-22, 28-30, 34-36 კვირები და მშობიარობის შემდეგ 2 კვირა, 2 და 3 თვე.

კვლევის შედეგებით ირკვევა, რომ აწ-ის დონის მუდმივი კონტროლის და ჰიპოტენზიური თერაპიის მიუხედავად, აწ-ის მაჩვენებლები ძირითად ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო მაღალია, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში. ქრონიკული არტერიული ჰიპერტენზიის (ქაპ) მქონე ორსულების ჯგუფში სისტოლური და დიასტოლური წნევის უფრო მაღალი მაჩვენებლების ფონზე, რეგულარული ჰიპოტენზიური თერაპიის პირობებში აღინიშნა ორსულობის და მშობიარობის უფრო არაკეთილსაიმედო გამოსავალი, ვიდრე ორსულების ჯგუფში გესტაციური არტერიული ჰიპერტენზიით (გაპ). ისეთი გართულებების სისშირე, როგორცაა პრეეკლამფსია, სანაყოფე წყლების ნაადრევი დაღვრა და ატონიური სისხლდენა უფრო ხშირი იყო გაპ-ის მქონე ორსულების ჯგუფში. მშობიარობის გამოსავალი უფრო კეთილსაიმედო იყო ქაპ-ის მქონე ორსულების ჯგუფში. საშეილოსნო-პლაცენტური სისხლნაკადის დარღვევა (Ia, Ib, II ხარისხის), დისტრესი, მცირეწონიანი ახალშობილის დაბადება უფრო ხშირად აღინიშნა ქაპ-ის მქონე ორსულებში. ორსულობის მიმდინარეობის გართულებების თანაბარი სისშირის პირობებში ორივე საკვლევ ჯგუფში მშობიარობის უკეთესი გამოსავალი გაპ-ის მქონე ორსულების ჯგუფში უნდა აიხსნას საშეილოსნო-პლაცენტური სისხლნაკადის დარღვევით ორსულებში ქაპ-ით.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ У ЛИЦ С ПОВЫШЕННОЙ СТИРАЕМОСТЬЮ ЗУБОВ

<sup>1</sup>Удод А.А., <sup>1</sup>Драмарецкая С.И., <sup>2</sup>Павленко М.А.

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет; <sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Высокие требования пациентов к анатомо-функциональным и эстетическим характеристикам восстановлений зубов и зубных протезов вполне обоснованы с точки зрения несомненных успехов реставрационной стоматологии [7,18]. Однако в некоторых клинических ситуациях за счет стандартных подходов решить такие задачи очень сложно

или вовсе невозможно, в частности, это касается эстетического протезирования при наличии у пациентов повышенной стираемости зубов. Эта патология достаточно широко распространена, особенно у лиц старших возрастных групп, однако в последнее время встречается и у молодых [9,12]. В условиях перманентного усовершенствования стоматоло-

гических материалов и технологий вполне целесообразным выглядит поиск новых решений относительно протезирования дефектов зубных рядов у пациентов с повышенной стираемостью, в частности если целью такого протезирования являются одновременно функциональность и эстетичность.

Твердые ткани зубов у лиц с повышенной стираемостью, как правило, имеют высокую кариесрезистентность, а опорные зубы, ограничивающие дефекты зубных рядов и подлежащие препарированию при изготовлении мостовидных протезов, зачастую интактны [2,3]. В таком случае оптимальным следует считать наименьшее по объему препарирование опорных зубов, которое исключает необходимость их депульпирования, а конструкция мостовидных протезов, тем не менее, в полной мере отвечает высоким требованиям прочности и эстетичности. Именно таким требованиям соответствуют современные адгезивные мостовидные протезы (АМП), под которыми принято понимать конструкции, состоящие из опорных элементов и искусственного зуба, и которые ранее были известны как мерилендские мостовидные протезы, рочетовские или вантовые протезы [4,16]. Принципиальное отличие современных АМП от перечисленных состоит в том, что новейшие технологии их изготовления предусматривают использование износостойчивых конструкционных материалов, как правило, фотокомпозитивов, и чрезвычайно прочных армирующих стекловолоконных элементов [5,19]. Эти материалы и соответствующее армирование создают новые возможности для обеспечения длительной эксплуатации таких протезов, которые в отсутствие лонгитудинальных клинических наблюдений по сей день рассматривают как временные долгосрочные [13,21]. Однако, в любой клинической ситуации, в частности при наличии у пациентов повышенной стираемости зубов для изготовления АМП следует обоснованно выбирать армирующие элементы, вариант их укладки и восстановительный материал с соответствующими физико-механическими и, естественно, эстетическими характеристиками [17,20].

Цель исследования – клиническая оценка адгезивных мостовидных протезов, изготовленных непрямым методом из фотокомпозиционных материалов с различным армированием, у пациентов с повышенной стираемостью зубов I степени.

**Материал и методы.** В клиническом проспективном рандомизированном исследовании, проведенном в стоматологических лечебных учреждениях в 2016-2019 гг., участвовали 80 лиц в возрасте от 25 до 53 лет (средний возраст – 45,4±5,3 года), из них 31 (38,8%) мужчина и 49 (61,2%) женщины с повышенной стираемостью зубов I степени и дефектом коронковой части в пределах поверхностных слоев дентина или до 1/3 высоты анатомической коронки. У всех пациентов были малые включенные дефекты в боковом отделе зубного ряда протяженностью не более одного отсутствующего зуба, опорные зубы были интактными, устойчивыми, с жизнеспособной пульпой. Критериями исключения из исследования являлись наличие пломб или кариозной полости в опорных зубах, покрытых коронками, отсутствие зубов-антагонистов или окклюзионного контакта опорных зубов с зубами-антагонистами, дефекты во фронтальном участке зубного ряда или патология прикуса, стереотип жевания на одну сторону; не включали также пациентов с соматической патологией, которая способствует развитию заболеваний пародонта, и с психическими заболеваниями, в том числе вследствие алкогольной или наркотической зависимости. После получения информированного согласия на участие в исследовании все пациенты случайным образом

были разделены на две группы. В каждую группу вошли по 40 пациентов, которым непрямым методом изготовлено 80 адгезивных мостовидных протезов.

Первичное обследование включало определение индекса интенсивности кариозного поражения зубов, структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали зубов по тесту эмалевой резистентности, упрощенного гигиенического индекса Green-Vermillion OHI-S и комплексного пародонтального индекса [6]. Для определения витальности пульпы опорных зубов проводили электроодонтометрию [10]. Для подготовки опорных зубов под АМП на их контактных и окклюзионных поверхностях у пациентов обеих групп по общепринятым требованиям препарировали полости с отвесными стенками [1]. С зубных рядов обеих челюстей с помощью винилполисилоксановой оттисковой массы Express XT Putty, 3M ESPE снимали одноэтапные двухслойные оттиски, после чего изготавливали рабочие модели из сверхпрочного гипса IV класса Convertin Hart, SpofaDental. На рабочих моделях пациентов I группы в полости опорных зубов горизонтально, т.е. параллельно их окклюзионной поверхности, укладывали, формируя элементы каркаса, три импрегнированные неполимеризованные стекловолоконные ленты Dentapreg Splint PFM, Advanced Dental Material с плетеным типом стекловолокна, размерами 0,3x3,0 мм, затем из науполненного микрогибридного фотокомпозиционного материала ENAMEL plus HRi, GDF, с соблюдением технологических требований, моделировали опорные вкладки и искусственный зуб. На рабочих моделях пациентов II группы три такие же стекловолоконные ленты укладывали по разработанному на основании результатов собственных лабораторных исследований способу следующим образом: в области искусственного зуба каждую из этих лент выгибали так, что первая была в вертикальной плоскости ближе к вестибулярной части искусственного зуба, вторая – под углом 45° или параллельно и ближе к оральной поверхности искусственного зуба, третья расположена параллельно и ближе к жевательной поверхности [15]. Затем моделировали конструкцию АМП из нанофотокомпозиционного материала повышенной твердости и износостойкости ENAMEL plus HRi Function, GDF. Непосредственно перед фиксацией пациентам этой группы проводили абразивную подготовку соответствующих поверхностей опорных элементов АМП и твердых тканей опорных зубов, которые формировали стенки и дно препарированных полостей, с использованием пескоструйного аппарата DENTO-PREP, Ronvig, и порошка оксида алюминия с размером частиц в 50 μm.

Изготовленные АМП, используя адгезивный цемент двойного отверждения RelyX ARC, 3M ESPE, фиксировали на опорных зубах пациентов обеих групп после предварительной адгезивной подготовки с применением однокомпонентного адгезива ENA-Bond, GDF. До и после фиксации протезов с помощью артикуляционной бумаги Vausch Arti-Check, Dr. Jean Vausch KG, толщиной 40 мкм, регистрировали окклюзионные контакты. В случае установления преждевременных контактов путем выборочного пришлифовывания проводили коррекцию окклюзии. Дополнительно, с целью предотвращения экструзионного перемещения зубов-антагонистов вследствие стирания поверхностных слоев конструкционного материала протезов, всем пациентам на зубной ряд, противоположный зубному ряду с зафиксированным АМП, изготавливали защитную капу для ночного ношения из жесткой пластины Treatment Splint, Ultradent Products Inc., толщиной 1,5 мм, путем вакуумного формования.

Состояние адгезивных мостовидных протезов оценивали на следующий день после фиксации и спустя 12 и 24 месяца по предложенной системе, которая основана на известных критериях, включенных в рекомендуемый FDI формат отчетов для клинических исследований и адаптирована для клинической оценки АМП [11,14]. В этой системе использовали следующие критерии: «поверхность и цвет искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах» – код А; «анатомическая форма искусственного зуба и вкладок или реставраций в опорных зубах» – код В; «краевая целостность вкладок или реставраций в опорных зубах» – код С. Каждый из критериев (А, В, С) соответствует категориям Romeo, Sierra, Tango, Victor, в каждой из категорий имеются подпункты для уточнения определенных отклонений (переломы конструкций, нарушения фиксации протезов, сколы, трещины в фотокомпозиционном материале), которым соответствуют буквенные коды от А до I. Первой буквой обозначали категорию (R, S, T, V), которая определяет лечебную тактику по отношению к данному АМП, второй буквой – критерий, по которому проводили оценку протеза (А, В, С), третьей – очередность расположения подпунктов определенного отклонения по данной категории (от А до I). В первую очередь, оценивали приемлемость состояния данного АМП, что означает, следует ли его сохранить или заменить. Оценка «приемлемо» определяла категории «Romeo» и «Sierra», оценка «неприемлемо» – категории «Tango» и «Victor». Все конструкции АМП, получившие оценку «приемлемо», разделяли на 2 части: 1) конструкции, которые не имеют отклонений по всем клиническим критериям, сохраняются в полноценном состоянии длительное время, соответствуют категории «Romeo», область «превосходно»; 2) конструкции, которые в связи с имеющимися недостатками по некоторым критериям требуют коррекции, соответствуют категории «Sierra», область «удовлетворительно». АМП в неприемлемом состоянии также делили на две категории, в первой из которых (категория «Tango») АМП необходимо исправить или заменить для профилактики, иначе в ближайшее время произойдет их дальнейшее разрушение, во второй категории АМП требуют немедленной замены, категория «Victor». Обе категории определяют состояние АМП, как неприемлемое, поэтому они не имеют дальнейших градаций, т.е. областей.

В ходе каждого обследования проводили электроодонтометрию для определения витальности пульпы опорных зубов и регистрировали окклюзионные контакты.

Для статистической обработки результатов применяли методы вариационной статистики с использованием программного пакета MedStat (Украина) [8]. Достоверность различий между полученными показателями определяли по критерию Стьюдента, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Параметры качественных признаков представлены в виде абсолютных и относительных показателей.

**Результаты и их обсуждение.** Первичное стоматологическое обследование показало, что индекс интенсивности кариозного поражения зубов у пациентов I группы составил  $5,59 \pm 0,37$ , у пациентов II группы –  $6,27 \pm 0,41$ , значения статистически не отличались ( $p > 0,05$ ). Показатели структурно-функциональной кислотоустойчивости эмали у обследованных лиц разных групп также статистически значимо не отличались:  $3,97 \pm 0,34$  и  $4,53 \pm 0,29$  баллов, соответственно ( $p > 0,05$ ). Значения упрощенного гигиенического индекса ОНI-S у пациентов обеих групп составили  $1,15 \pm 0,09$  и  $1,28 \pm 0,13$  баллов, соответственно, ( $p > 0,05$ ). Статистически

значимой разницы между показателями комплексного пародонтального индекса у пациентов I группы –  $0,95 \pm 0,10$  балла, II группы –  $1,12 \pm 0,11$  балла не выявлено ( $p > 0,05$ ). Пульпа всех опорных зубов была жизнеспособна, показатель электроодонтометрии у пациентов I группы составил  $4,86 \pm 0,22$  мкА, у пациентов II группы –  $4,43 \pm 0,26$  мкА ( $p > 0,05$ ). Данные первичного обследования пациентов обеих групп подтвердили идентичные исходные условия.

На следующий день все 80 (100%) протезов у пациентов обеих групп по всем клиническим критериям получили наивысшую оценку «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RA, RB, RC). Они отвечали всем анатомо-функциональным и эстетическим требованиям. С помощью артикуляционной бумаги толщиной 40 мкм установлено наличие точечных контактов на окклюзионной поверхности протезов и зубов, что свидетельствует о нормальной окклюзии и равномерной нагрузке зубов-антагонистов.

По истечении 12 месяцев в исследовании вновь приняли участие все 80 пациентов (100% от исходного количества), у которых клинической оценке подлежали 80 АМП (100%). По результатам электроодонтометрии пульпа всех опорных зубов сохранила витальность с показателями у пациентов I группы –  $4,58 \pm 0,29$  мкА, II группы –  $5,04 \pm 0,22$  мкА ( $p > 0,05$ ).

В ходе клинической оценки АМП у пациентов I группы выявлены существенные отклонения, в частности переломы 4 конструкций (10,0% от количества АМП у пациентов группы), этим протезам выставлена оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VCA), еще 5 (12,5%) протезов имели нарушение фиксации и также получили оценку «неприемлемо», категория «Victor» (VBA). Все эти протезы, с согласия пациентов, заменили на новые, пациентов исключили из дальнейшего исследования. В ходе регистрации окклюзионных контактов на 17 (42,5%) протезах получили отпечатки лишь при использовании артикуляционной бумаги толщиной 80 мкм (в случае применения бумаги толщиной 40 мкм они отсутствовали). Данные АМП получили оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SBA). На остальных 14 (35,0%) АМП отпечатки были при использовании артикуляционной бумаги толщиной 40 мкм, что соответствует оценке «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RB). Выявлены также следующие несущественные отклонения: в 4 (10,0%) протезах обнаружены сколы в искусственном зубе, за что данные АМП получили оценку «неприемлемо», категория «Tango» (TBB); в 3 АМП (7,5%) были трещины в материале искусственного зуба, это оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA); в 5 (12,5%) протезах установлены дефекты на границе опорных вкладок, оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA); в 6 (15,0%) АМП определено краевое окрашивание на границе вкладок и эмали с оценкой «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB). У пациентов этой группы было 18 (45,0%) АМП с несущественными отклонениями. Наивысшую оценку «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RA, RB, RC), которая характеризует АМП без каких-либо отклонений, получили лишь 13 (32,5%) протезов из 40 обследованных.

У пациентов II группы вследствие нарушения фиксации 2 (5,0%) протеза получили оценку «неприемлемо», категория «Victor» (VBA). С согласия пациентов, вместо них изготовлены новые АМП; пациентов исключили из исследования. Окклюзионные контакты у всех других пациентов с оставшимися 38 (95,0%) АМП были определены при тол-

щине артикуляционной бумаги 40 мкм, поэтому протезам выставлена оценка «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RB). Из несущественных отклонений в 1 (2,5%) АМП выявлены сколы материала в искусственном зубе с оценкой «неприемлемо», категория «Tango» (TBV); в 2 (2,0%) протезах выявлены дефекты краевого прилегания на границе вкладки, это оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA); еще в 3 (7,5%) АМП – краевое окрашивание, что соответствует оценке «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB). С несущественными отклонениями зарегистрировано 6 (15,0%) протезов. Наивысшую оценку «приемлемо», область «прекрасно», категория «Romeo» (RA, RB, RC), получили 32 (80,0%) АМП, это в 2,5 раза больше, чем у лиц предыдущей группы.

У пациентов обеих групп, с их согласия, несущественные отклонения исправлены. Эстетические характеристики АМП отвечали всем высоким требованиям.

Следующее обследование проведено спустя 24 месяца, в котором приняли участие 69 (86,3% от исходного количества) пациентов, из них 31 (77,5%) пациент I группы и 38 (95,0%) - II группы. Проведена электроодонтометрия, витальность пульпы опорных зубов была сохранена, показатели находились в пределах нормы: у пациентов I группы –  $4,36 \pm 0,31$  мкА, II группы –  $4,93 \pm 0,29$  мкА ( $p > 0,05$ ).

У пациентов I группы обследовали 31 (77,5% от исходного количества) АМП, при этом определены следующие существенные отклонения: переломы 5 (16,1% от количества АМП у пациентов групп протезов в данный срок) протезов, в связи с чем им была выставлена оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VCA), эти же 5 (16,1%) и еще 2 (6,5%) других протеза имели нарушения фиксации, в целом, таких АМП было 7 (22,6%), они получили оценку «неприемлемо», категория «Victor» (VBA). Эти протезы, с согласия пациентов, заменили на новые. Определение окклюзионных контактов показало, что на 3 (9,7%) АМП отпечатки получили при использовании артикуляционной бумаги толщиной 40 мкм, что соответствует оценке «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RB); еще на 3 (9,7%) АМП отпечатки получены при толщине бумаги 80 мкм, это означает их оценку «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SBA); на 18 (58,1%) протезах не было отпечатков даже при такой толщине бумаги, поэтому они получили оценку «неприемлемо», категория «Tango» (TBA). Из несущественных отклонений в 8 (25,8%) протезах установлены сколы в искусственном зубе, что соответствует оценке «неприемлемо», категория «Tango» (TBV); в 10 (32,3%) АМП были трещины в материале, это оценка «неприемлемо», категория «Victor» (VAA). Еще в 14 (45,2%) протезах установлены дефекты на границе опорных вкладок с оценкой «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA); в 17 (54,8%) АМП определено краевое окрашивание, это соответствует оценке «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB). В этот срок обследования в одном АМП достаточно часто зарегистрировано одновременно несколько нарушений, поэтому, в целом, несущественные отклонения выявлены в 21 (67,7%) АМП. Наивысшую оценку «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RA, RB, RC), которая соответствует АМП без отклонений, получили только 3 (9,7%) протеза.

Из 38 (95,0% от исходного количества) АМП пациентов II группы перелом конструкции выявлен в 1 (2,6% от количе-

ства протезов у пациентов группы в данный срок) АМП, что соответствует оценке «неприемлемо» категории «Victor» (VCA). Еще 2 (5,3%) протеза имели нарушения фиксации, за что получили оценку «неприемлемо», категория «Victor» (VBA). АМП с существенными отклонениями - 3 (7,9%), с согласия пациентов, заменили. Изучение окклюзионных контактов показало, что в оставшихся 35 (92,1%) АМП они зафиксированы при толщине артикуляционной бумаги 40 мкм, поэтому данным протезам выставлена оценка «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RB). В 3 (7,9%) АМП выявлены сколы в искусственном зубе с оценкой «неприемлемо», категория «Tango» (TBV); в 7 (18,4%) протезах установлено наличие дефектов краевого прилегания на границе вкладки, что соответствует оценке «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCA); в 6 (15,8%) протезах выявлено краевое окрашивание на границе вкладки, в результате чего выставлена оценка «приемлемо», область «удовлетворительно», категория «Sierra» (SCB). В целом, несущественные отклонения имели 13 (34,2%) АМП. Наивысшую оценку «приемлемо», область «превосходно», категория «Romeo» (RA, RB, RC) получили 22 (57,9%) АМП из 38 протезов у пациентов II группы, что в 7,3 раза больше, чем в I группе.

Несущественные отклонения в АМП пациентов обеих групп с их согласия, были вновь исправлены, эстетическими характеристиками АМП пациенты были вполне довольны.

Результаты исследования состояния АМП в срок 24 месяца свидетельствуют о том, что наивысшие оценки у пациентов I группы получили лишь 3 протеза (7,5% от их исходного количества), а у пациентов II группы – 22 (55,0% от исходного числа) протеза.

До настоящего времени клинических исследований по поводу протезирования малых включенных дефектов зубных рядов с помощью АМП, изготовленных из фотокомпозиционных материалов с армированием стекловолоконными элементами, у пациентов с повышенной стираемостью зубов не проведено. Ранее у таких пациентов считали нецелесообразным применение этих конструкций, которые, тем не менее, в других клинических ситуациях позволяют с минимальной степенью инвазивности по отношению к твердым тканям опорных зубов и высоким уровнем эстетичности восстановить целостность зубных рядов [5,16]. Однако результаты данного исследования, в ходе которого АМП изготавливали непрямым методом из более прочного материала с предложенным армированием, свидетельствуют о том, что у пациентов с повышенной стираемостью зубов I степени, в случае наличия малых включенных дефектов зубного ряда протяженностью не более одного зуба, возможно использование таких протезов. Более того, за счет рационального выбора фотокомпозиционного материала и армирующих элементов удалось достичь относительно высокой клинической эффективности восстановления целостности зубных рядов, которая в срок 12 месяцев составила 80,0%, в срок 24 месяца – 55,0%. Это диктует необходимость рассмотрения адгезивных мостовидных протезов, с учетом их преимуществ, как некую альтернативу классическим мостовидным. Инновационные технологии и усовершенствованные материалы повышенной твердости позволили провести первое клиническое исследование и обосновать возможность применения упроченных адгезивных мостовидных протезов у пациентов с повышенной стираемостью зубов I степени.

**Выводы.** 1. Для восстановления целостности зубных рядов с малыми включенными дефектами в боковом отделе у пациентов с повышенной стираемостью зубов I степени вполне возможно применение адгезивных мостовидных протезов, для непрямого изготовления которых целесообразно использовать упрочненный нанофотокомпозит с его армированием для укрепления конструкции тремя импрегнированными стекловолоконными лентами, предложенным способом и обязательной предфиксационной абразивной подготовкой.

2. Новые технологические подходы и конструкционные решения позволили сохранить достаточно высокие анатомо-функциональные и эстетические характеристики адгезивных мостовидных протезов у лиц с повышенной стираемостью зубов I степени в течение двух лет. При этом, клиническая эффективность восстановления целостности зубных рядов в 12 месяцев составила 80,0%, в 24 месяца – 55,0%, чего ранее при данной патологии достичь не удавалось.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Біда В.І., Павленко М.О., Біда О.В. Протезування за допомогою адгезивних мостоподібних протезів. Новини стоматології. 2007; 3(52): 56–65.
2. Брокер Д., Лалюк Ж.-Ф., Кнеллесен К. Бруксизм – М.: Азбука, 2009. – 89 с.
3. Бушан М.Г. Патологическая стираемость зубов и ее осложнения – Кишинев: Штиинца, 1979. – 183 с.
4. Гресь Н.А., Гетман Н.В. Опыт использования адгезивных мостовидных протезов. Современная стоматология. 2017; 4(69): 46–50.
5. Іваницький І.О., Гасюк Н.В., Островська Л.Й., Мошель Т.М. Можливості застосування адгезивних волоконних систем для заміщення малих дефектів зубних рядів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2014; 45(14): 127–130.
6. Леус П.А. Кариез зубов. Этиология, патогенез, эпидемиология, классификация: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ. 2007. – 35 с.
7. Луцкая И.К., Белоиваненко И.О. Адгезивный мостовидный протез в сочетании с пломбированием. Современная стоматология. 2018; 2(71): 66–70.
8. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat – Донецк: Папакица Е.К. 2006. – 214 с.
9. Олійник І.Ю., Кузьминская В.В. Факторы развития патологической стираемости эмали зубов. The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 2016; 5: 128–131.
10. Петрикас А.Ж. «Норма» при электроодонтодиагностике. Новое в стоматологии. 2002; 5(105): 28–30.
11. Рюге Г. Клинические критерии. Клиническая стоматология. 1998; 3: 40–46.
12. Струк В. Сучасний погляд на поширеність патологічної стертості зубів. Вестник проблем биологии и медицины. 2015; 1(2): 53–58.
13. Тынчеров Р.Р., Калбаев А.А. Исследование прочности связи временных адгезивных мостовидных протезов с твердыми тканями зуба. Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. 2014; 2: 109–112.
14. Удод О.А., Драмарецька С.І. Клінічна система оцінки адгезивних мостоподібних протезів. Свідчення про реєстрацію авторського права на твір № 43709 від 14.05.2012 р.
15. Удод О.А., Драмарецька С.І. Спосіб виготовлення адге-

зивного мостоподібного протеза з мінімально інвазивним препаруванням опорних зубів та зміцненим армуючим каркасом Патент України №108324 на корисну модель А61С 13/003. 2016. лип. 11.

16. BaŞaran E.G., Ayna E., ÜçtaŞli S., Vallittu P.K., Lassila L.V.J. Load-bearing capacity of fiber reinforced fixed composite bridges. Acta Odontologica Scandinavica. 2013; 71(1): 65–71.
17. Keulemans F., Shinya A., Lassila V.J.L., Vallittu P.K., Kleverlaan C.J., Feilzer A.J., Gentil De Moor R.J. Three-Dimensional Finite Element Analysis of Anterior Two-Unit Cantilever Resin-Bonded Fixed Dental Prostheses. The Scientific World Journal. 2015; Article ID 864389: 10 p.
18. Kumar K.P., Nujella S.K., Roy K.K. Immediate Esthetic Rehabilitation of Periodontally Compromised Anterior Tooth Using Natural Tooth as Pontic. Case Reports in Dentistry. 2016; 2016: 1–4.
19. Shastri D., Nagar A., Tandon P., Chugh V. Ortho-prosthodontia management of hypodontia using fibre-reinforced composite resin bridge: An interdisciplinary approach. J. Interdiscip. Dentistry. 2015; 5: 105–110.
20. Yokoyama D., Shinya A., Gomi H., Vallittu P.K., Shinya A. Effects of mechanical properties of adhesive resin cements on stress distribution in fiber-reinforced composite adhesive fixed partial dentures. Dental Materials Journal. 2012; 31(2): 189–196.
21. Zoidis P., Papatthaniou I. Modified PEEK resin-bonded fixed dental prosthesis as an interim restoration after implant placement. The Journal of Prosthetic Dentistry. 2016; 116(5): 637–641.

## SUMMARY

### CLINICAL STUDY OF THE STATE OF RESIN-BONDED FIXED PARTIAL DENTURES IN INDIVIDUALS WITH HIGH TEETH ABRASION

<sup>1</sup>Udod A., <sup>1</sup>Dramaretskaya S., <sup>2</sup>Pavlenko M.

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University; <sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The object of the paper is a clinical assessment of the resin-bonded fixed partial dentures (RBFDP) produced by the indirect method of dental composite resin materials with various reinforcement, in patients with I degree high teeth abrasion.

80 persons with I degree high teeth abrasion and small defects in the lateral part of dental arch with a length of not more than one tooth were examined. For patients of I group, 40 RBFDPs were made of nano dental composite resin and three glass fiber tapes laid horizontally; for patients of II group, 40 RBFDPs made of hardened nano dental composite resin were reinforced with the same tapes laid by the developed method.

In 12 months, fractures and fixation disorders of 9 dentures were found in patients from I group (22.5% of the initial quantity), and patients of II group had fixation disorders in 2 dentures (5.0%), and 7 (17.5%) and 32 dentures (80.0%), respectively, had no significant and insignificant disorders. In 24 months, the patients of I group had fractures and fixation disorders of another 7 dentures (22.6% of the number of RBFDPs at a given time), and patients from II group had such disorders in 3 RBFDPs (7.9%), while 3 dentures (7.5% of the initial amount) and 22 RBFDPs (55.0%), respectively, had no disorders.

In order to restore the dental integrity with small bounded edentulous teeth in patients with I degree high teeth abrasion, it is possible to use RBFDPs indirect production of which requires the application of hardened nano dental composite resin with re-



inforcement by means of three glass fiber tapes according to the developed method, which ensures restoration efficiency within 12 and 24 months at the level of 80.0% and 55.0%.

**Keywords:** high teeth abrasion, resin-bonded fixed partial dentures, hardened nano dental composite resin, clinical assessment.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ У ЛИЦ С ПОВЫШЕННОЙ СТИРАЕМОСТЬЮ ЗУБОВ

<sup>1</sup>Удод А.А., <sup>1</sup>Драмарецкая С.И., <sup>2</sup>Павленко М.А.

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет; <sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Цель исследования – клиническая оценка адгезивных мостовидных протезов, изготовленных непрямым методом из фотокомпозиционных материалов с различным армированием, у пациентов с повышенной стираемостью зубов I степени.

Обследовано 80 пациентов с повышенной стираемостью зубов I степени и малыми включенными дефектами в боковом отделе зубного ряда длиной не более одного зуба. У пациентов I группы 40 адгезивных мостовидных протезов (АМП) изготовили из нанофотокомпозита и трех стекловолоконных лент, уложенных горизонтально; пациентам II группы - 40 АМП из упрочненного нанофотокомпозита армировали такими же лентами, уложенными разработанным способом.

Спустя 12 месяцев у пациентов I группы определены переломы и нарушения фиксации 9 (22,5% от исходного количества) протезов, у пациентов II группы нарушения фиксации имели 2 (5,0%) протеза, без существенных и несущественных нарушений были 7 (17,5%) и 32 (80,0%) протеза, соответственно. Спустя 24 месяца у пациентов I группы выявлены переломы и нарушения фиксации еще 7 (22,6% от количества АМП в данный срок) протезов, у пациентов II группы такие нарушения имели 3 (7,9%) АМП, не имели каких-либо нарушений 3 (7,5%) протеза и 22 (55,0%) АМП, соответственно.

Для восстановления целостности зубных рядов с малыми включенными дефектами у пациентов с повышенной стираемостью зубов I степени возможно применение АМП, для непрямого изготовления которых необходимо использовать упрочненный нанофотокомпозит с армированием тремя стекловолоконными лентами по разработанному авторами способу, что обеспечивает эффективность восстановления в сроки 12 и 24 месяца на уровне 80,0% и 55,0%.

## რეზიუმე

ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების კლინიკური კვლევა ინდივიდებში კბილების მომატებული ცვეთით

<sup>1</sup>ა.უდოდი, <sup>1</sup>ს.დრამარეცკაია, <sup>2</sup>მ.პავლენკო

<sup>1</sup>დონეცკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>პ.შუპიკის სახელობის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფოტოკომპოზიციური მასალებისაგან განსხვავებული არმირებით არაპირდაპირი მეთოდით დამზადებული ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების კლინიკური შეფასება პაციენტებში კბილების მომატებული ცვეთის I ხარისხით.

გამოკვლეულია 80 პაციენტი კბილების მომატებული ცვეთის I ხარისხით და კბილთა მწკრივის გვერდითი განყოფილების მცირე (არაუმეტეს ერთი კბილისა) ჩართული დეფექტით. პაციენტების I ჯგუფისათვის 40 ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზი დამზადდა ნანოფოტოკომპოზიტისა და ჰორიზონტალურად დაწყობილი სამი ოპტიკურბოჭკოვანი ლენტისაგან; პაციენტების II ჯგუფის 40 ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზის გამყარებული ნანოფოტოკომპოზიტის არმირება განხორციელდა ავტორების მიერ შემუშავებული მეთოდით დაწყობილი ასეთივე ლენტებით.

12 თვის შემდეგ I ჯგუფის 9 (22,5%) პაციენტს აღენიშნა პროთეზის მოტეხილობა და ფიქსაციის დარღვევები, II ჯგუფში კი ფიქსაციის დარღვევა აღინიშნა 2 (5,0%) შემთხვევაში; არსებითი ან არარსებითი დარღვევების გარეშე იყო, შესაბამისად, 7 (17,5%) და 32 (80,0%) პროთეზი. 24 თვის შემდეგ I ჯგუფის კიდევ 7 (22,6%) პაციენტს აღენიშნა პროთეზის მოტეხილობა და ფიქსაციის დარღვევები, II ჯგუფში ასეთი დარღვევები აღენიშნა 3 (7,9%) პაციენტს, არ ჰქონდა არანაირი დარღვევა 3 (7,5%) პაციენტს.

მცირე ჩართული დეფექტების მქონე კბილთა მწკრივების მთლიანობის აღდგენისათვის პაციენტებში კბილების მომატებული ცვეთის I ხარისხით შესაძლებელია ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების გამოყენება, რომელთა არაპირდაპირი დამზადებისათვის აუცილებელია გაძლიერებული სიმტკიცის ნანოფოტოკომპოზიტის გამოყენება არმირებით სამი ოპტიკურბოჭკოვანი ლენტით ავტორების მიერ შემუშავებული მეთოდით, რაც 12 და 24 თვის ვალაზე უზრუნველყოფს აღდგენის ეფექტურობას, შესაბამისად, 80,0%- და 55,0%-ით.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ ПОСТПРОТЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР)

<sup>1,2</sup>Македонова Ю.А., <sup>1</sup>Михальченко Д.В., <sup>1</sup>Воробьев А.А., <sup>1</sup>Салямов Х.Ю.

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Волгоградский медицинский научный центр, Россия

Проблема возникновения постпротетических осложнений после имплантологического лечения, сокращающих сроки функционирования имплантатов, по сей день остается весьма актуальной. По данным эпидемиологических исследований, через 10 лет периимплантит развивается примерно у 40% пациентов, которым установлены имплантаты, в то время как мукозит в области имплантатов возникает примерно у 80 % пациентов. [1]. Мукозит - воспалительное поражение, которое ограничивается слизистой вокруг имплантата. Периимплантит — патологическое состояние, возникающее в тканях, окружающих дентальные имплантаты, вызываемое микроорганизмами и характеризующееся воспалением тканей и потерей кости вокруг имплантата [4].

По сей день отсутствует единая концепция в этиопатогенезе развития осложнений после дентальной имплантации [13]. В настоящее время выделяют общие и местные факторы периимплантатной патологии [9]. Научно-методические подходы к возникновению воспалительных процессов в области дентальных имплантатов предусматривают воздействия на ведущие этиопатогенетические звенья, базируясь на проведении курсов лечебно-гигиенических мероприятий и использование местной антибактериальной терапии [5]. Согласно отчету VI Европейского семинара по пародонтологии в 2008 г., мукозит и периимплантит признаны инфекционными заболеваниями, вызываемыми бактериями [12], так как одной из основных особенностей является 100% встречаемость облигатного патогена *S. Aureus*, который всегда присутствует в качестве микробного агента. Роль данного микроорганизма в формировании биопленок на поверхности имплантатов и в рубцовой ткани известна и определяет тяжесть воспалительного процесса [12]. Долгое время считалось, что состав микроорганизмов идентичен и представлен пародонтопатогенной микрофлорой (*P. Gingivalis*, *A. Actinomycetemcomitans*, *T. Forsythia*). Доказана их способность к агрессивной тканевой деструкции, связанная с протеолитической активностью и экспрессией эндотоксинов. Присоединение *S. Aureus* происходит благодаря особенностям макро- и микрорельефа структуры имплантата, который создает благоприятные условия для адгезии и роста патогена [15]. Непосредственный контакт между скоплением микроорганизмов и окружающими имплантат мягкими тканями приводит к воспалению и увеличению глубины зондирования аналогично процессам, происходящим в области естественных зубов. Экспериментальные исследования подтверждают схожую воспалительную реакцию вокруг зубов и имплантатов в ответ на действия бактериальных раздражителей. В обоих случаях поражение локализуется в области края десны [14]. Прогрессирование воспалительного процесса и инфильтрация тканей крупными лимфоцитами ведет к резорбции костной ткани. Клетки, продуцирующие эластазу, в большем количестве встречаются при периимплантите, чем при пародонтите, что указывает на более быстрое прогрессирование повреждения кости вокруг имплантатов. По мере скопления налета очаг поражения тканей вокруг имплантата распространяется в апикальном направлении. Воспалительный инфильтрат включает в себя

плазмциты, макрофаги, лимфоциты и большое количество полиморфноядерных лейкоцитов. Более того, именно увеличение количества полиморфноядерных лейкоцитов может объяснить повышение концентрации эластазы при периимплантите по сравнению с пародонтитом [16]. Воспалительный инфильтрат при периимплантите непосредственно распространяется на альвеолярную кость и проникает в костномозговые пространства [11], что отличает характер воспаления при периимплантите, поскольку при пародонтите воспалительный инфильтрат отделен от костной ткани плотным соединительным слоем толщиной около 1 мм. При периимплантите и пародонтите обнаруживаются цитокины, повышающие активность остеокластов, однако при периимплантите превалирует интерлейкин-1А, а при пародонтите большее влияние оказывает туморнекротизирующий фактор альфа. Важное значение при патогенезе развития процесса имеет отсутствие у имплантата периодонтальной щели и связки. Зуб обладает отличным кровоснабжением и иммунитетом, в связи с чем организм способен сопротивляться инфекции и пародонтит длится годами — от момента возникновения поддесневой инфекции и до момента полной потери окружающих зуб тканей может пройти 15–20 лет. У имплантата из-за отличия в строении и патогенезе, описанном выше, полная дезинтеграция может наступить в течение 3–5 лет от момента возникновения периимплантата. Однако, несмотря на назначение и проведение антибактериальной терапии процент успеха выздоровления соединительной ткани на фоне проводимой терапии остается на прежнем уровне [6].

Одним из факторов развития периимплантитов считают повышение концентрации цитокинов на фоне воспалительного процесса, что приводит к усиленной активности остеокластов и костной резорбции. Остеокласты дифференцируются из гемопоэтических клеток-предшественников под воздействием RANKL-рецепторов, синтез которых регулируется цитокинами IL-1, TNF, PGF2. Таким образом объясняется механизм остеокластической резорбции и лизис костной ткани [3].

Большое значение в возникновении заболеваний вокруг имплантатов имеют факторы риска. К местным факторам относятся анатомические и клинические условия, способствующие колонизации патогенных бактерий: неудовлетворительная гигиена полости рта, глубокие десневые карманы, неблагоприятная конструкция протеза/ Негативная реакция соединительной ткани может развиваться при нарушении чистоты технологического производства, при галитозе. Предрасполагающим фактором к возникновению инфекционного процесса можно отнести неполное удаление из сформированного ложа свободнлежащих костных опилок. Промывание костной лунки физиологическим раствором часто оказывается недостаточным. Оставленные опилки являются причиной запуска ранних реакций организма на инородное тело. При появлении околоверхушечных или боковых абсцессов, иногда с образованием свищей вследствие прободения вестибулярной костной пластинки,

необходимо провести механическое и физическое (ультразвуковое) удаление поврежденных тканей, регенеративную терапию с использованием мембранных технологий [17].

Существуют данные о том, что микроподвижность более 50-100  $\mu\text{m}$  может вызвать образование фиброзной ткани между костью и имплантатом, что, в свою очередь, приводит к ухудшению остеоинтеграции из-за недостаточной первичной стабильности [20].

Изучение биохимических показателей (Trail лиганд семейства TNE, индуцирующий апоптоз Trail, SCD 95, Caspase 1/ICE) после дентальной имплантации позволяют определить скорость обменных процессов [20]. Увеличение концентрации вышеперечисленных иммунологических показателей свидетельствуют о дезинтеграции костной

ткани вокруг имплантатов. Изменение соотношения баланса между резорбцией и образованием кости, нарушение в системе регуляции остеокластогенеза и апоптоза приводит к ослаблению механизма поддержания гомеостаза тканей, осуществляющих защитную функцию [18].

Общие факторы риска определяют ответ макроорганизма на микробную нагрузку, например, состояние здоровья пациента в целом, вредные привычки. Особое внимание уделяется дистрофическим процессам, происходящим в полости рта. Имеются сведения о коррекции расстройств трофики тканей, связанных с микроциркуляторными изменениями на этапе хирургического вмешательства, или сопровождающих воспалительные процессы в периимплантационной зоне [20].

Таблица. Факторы риска биологических осложнений по данным Gehrt и Wolfart

Предрасполагающие факторы	Биологические осложнения
Нерегулярная гигиена Неиспользование вспомогательных средств гигиены	Неудовлетворительная гигиена
Лекарственная терапия - холинолитические средства - антиперессанты - бензодиазепины - антигистаминные препараты - антигипертензивные средства - диуретики Лучевая терапия Химиотерапия Патология надпочечников Аутоиммунные заболевания Депрессивные состояния Патология слюнных желез Ротовое дыхание, храп Психологический стресс Злоупотребление алкоголем, курение Дегидратация	Ксеростомия
Лекарственная терапия - фенитоин - циклоспорин А - нифедипин	Гиперплазия десны (невоспалительная)
Окклюзионные препятствия	Повышение подвижности зубов
Инфекционные заболевания Лекарственная терапия - иммуносупрессоры Неправильное питание Психологический стресс Злоупотребление алкоголем, курение	Снижение иммунитета
Сахарный диабет Получение с пищей большого количества легкоусвояемых углеводов	Избыток глюкозы в крови
Метаболические расстройства Беременность Остеопороз на фоне менопаузы, прием оральных контрацептивов	Эндокринные нарушения
Злоупотребление алкоголем, курение Неправильное питание	Дефицит витаминов
Аутоиммунные расстройства Метаболические расстройства	Предрасположенность к воспалительным заболеваниям
Пародонтит в анамнезе	Риск рецидива пародонтита, предрасположенность к общим заболеваниям

Таким образом, сочетание факторов риска может привести к выраженной реакции организма на воспаление, возникающее от бактериальной инфекции, что увеличивает вероятность развития дентальных осложнений, скорость резорбции кости [7].

В настоящее время существуют данные о влиянии психоэмоционального стресса на развитие стоматологических осложнений в полости рта [8]. Значительный интерес представляет выявление физиологических закономерностей индивидуально-типологического формирования эмоциональных реакций и адаптивного процесса в социально-конфликтной «стоматологической» ситуации у практически здоровых лиц различного возраста и у лиц с компенсированными отклонениями в деятельности сердечно-сосудистой системы. До настоящего времени эти вопросы остаются малоизученными, хотя подобные факты важны как физиологам для последующего изучения «нормы реагирования» на различных уровнях функционирования организма человека, так и клиницистам, в частности стоматологам для прогнозирования возможных неблагоприятных реакций пациентов в условиях стоматологической «агрессии» [10]. Процесс имплантации является стрессом, так как имплантат является «чужеродным телом» для организма. Решение проблемы эмоционального стресса в стоматологии стало традиционным и сохраняет психофизиологическую и психофармакологическую направленность.

В обычных условиях жизнедеятельности человек часто оказывается в «стандартных ситуациях», неизбежно вызывающих у него эмоциональное напряжение. К ним относится и процедура имплантации. Эмоциональное напряжение, возникающее в процессе имплантации зубов, проявляется в изменении двигательной активности, вегетативных и соматических реакциях. Одновременно в практической работе достаточно часто имеет место сочетание спокойного поведения пациента на фоне существенных сдвигов в деятельности различных систем организма. Вместе с тем в процессе собственных исследований нам не удалось встретить случаев беспокойного поведения без достаточно выраженного его вегетативного подкрепления. Для стоматологического пациента характерно состояние психоэмоционального напряжения, порождённого чувством страха перед предстоящими болевыми ощущениями, что во многом определяет формирование отрицательного отношения к процедуре имплантации зубов [19].

Несмотря на различные виды анестезии, пациент испытывает чувство страха, в том числе связанного и с болевыми ощущениями. По современным представлениям, боль, особенно «острая», является интегративной функцией организма, мобилизующей самые разнообразные функциональные системы для защиты организма от воздействия повреждающих факторов. Системный характер болевых реакций свидетельствует о чрезвычайной сложности её механизмов. Как психофизиологический феномен, боль включает в себя компонент эмоционального ощущения и ответную реакцию, представленную эмоциональными, моторновегетативными и гуморальными проявлениями. Организм человека пытается адаптироваться к воздействию эмоциогенных и болевых раздражителей.

По данным современных ученых, исследовавших психоэмоциональное состояние пациента, доказано, что современный человек живет в условиях постоянного стресса. Хронизация данного процесса приводит к ослаблению за-

щитных сил организма, не способного в полной мере реагировать на причинный фактор [2].

В настоящее время существует четыре степени адаптации: первая степень - удовлетворительная адаптация к воздействиям внешних раздражителей; в случаях, когда организм постоянно испытывает дефицит функциональных резервов, возникает состояние функционального напряжения или вторая степень адаптации, которая характеризуется мобилизацией регуляторных и гомеостатических механизмов; третья степень трактуется как неудовлетворительная адаптация и возникает, когда функциональные возможности организма снижены; четвёртая степень или состояние дезадаптации формируется в результате истощения функциональных резервов организма как следствие крайне выраженного утомления. Продолжительное или чрезмерное напряжение регуляторных механизмов, особенно при нарушении оптимальности в достижении полезного для организма приспособительного результата, может стать причиной развития хронического эмоционального стресса, следствием которого является разнообразная психосоматическая патология. Кроме «классической» психосоматологии: неврозов, сердечно-сосудистых заболеваний, язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и даже иммунодефицитов - к ним можно отнести и специфические стоматологические дисфункции. Особый интерес вызывает исследование особенностей эмоциональных реакций и адаптивного поведения у лиц различного возраста с отклонениями в состоянии здоровья и особенно с нарушениями функций сердечно-сосудистой системы. Подобные факты интересны не только физиологам для последующего изучения «нормы реагирования» на различных уровнях функционирования организма человека, но и клиницистам, в частности стоматологам для прогнозирования возможных неблагоприятных реакций пациентов на стоматологическое вмешательство. В литературе эти вопросы недостаточно освещены. Проблема предупреждения стрессовой ситуации пациентов актуальна в стоматологии и обращает на себя пристальное внимание практических врачей и ученых [17].

Изучение степени выраженности проявлений стресс-реакции, выяснение причин, способствующих возникновению стрессового состояния пациентов в настоящее время остается одной из значимых проблем, поэтому особенно важно изыскание путей устранения этиологических факторов, увеличения интервала психической выносливости, урегулирования нарушенного психосоматического равновесия. Это немаловажное обстоятельство по сей день остается вне внимания стоматологов, тогда как стресс, степень его выраженности, интенсивность и продолжительность напрямую влияют на развитие осложнений после стоматологических процедур.

До настоящего времени отсутствуют клинико-физиологические исследования и математическое обоснование, позволяющие провести углубленный анализ комплексного воздействия «возмущающих» факторов на организм человека. Не до конца решенной проблемой в стоматологии остается вопрос зависимости степени выраженности стрессовой реакции при психосоматическом напряжении от типа высшей нервной деятельности.

Оптимальные условия для изучения этиологии и патогенеза стресса возникают при их клинико-физиологическом воспроизведении. Подавляющее большинство существующих экспериментально-клинических моделей стресса при препарировании зубов создавалось с учетом воздействия

какого-либо определенного раздражителя в отдельности, в отрыве от комплекса стрессовых стимулов. При этом стоматологический стресс чаще расценивался как ответ на болевые раздражители без учета стимулов, присутствующих в процессе имплантации и не вызывающих болевых реакций, однако способствовавших усилению эмоционального напряжения.

Правильное понимание механизмов возникновения стрессовых состояний перед, во время и после дентальной имплантации и разработка эффективных методов их предупреждения должны основываться на результатах, полученных с помощью различных диагностических мероприятий.

Одной из актуальных задач в имплантологии является разработка алгоритма диагностики, который позволит предупредить развитие постпротетических осложнений. По сей день отсутствует единая схема патогенетического подхода с учетом факторов-предикторов к диагностике рисков развития осложнений дентальной имплантации. Таким образом, отсутствует вероятность проведения ранних профилактических мер и методов фармакотерапии, позволяющих предотвратить развитие осложнений в случаях дентальной имплантации.

## REFERENCES

1. Бадрак Е. Ю. Обоснование методов профилактики вторичных воспалительных осложнений дентальной имплантации: Автореф. Дис. канд. мед. наук: 14.01.14 (Е. Ю. Бадрак. Волгоград, 2017. – 23 с.
2. Берсанов Р.У. Субъективная удовлетворенность протезированием и объективное качество зубных протезов в зависимости от сроков их эксплуатации / Р.У.Берсанов, В.Н.Олесова, Т.Н.Новоземцева, Н.А.Шмаков, Е.П.Юффа, А.В.Лесняк, Е.П.Чуянова // Российский стоматологический журнал. 2015. - Т. 19. N4. - С. 52-54.
3. Галиуллина Э.Ф. Новые подходы к этиологии заболеваний пародонта в свете современной концепции их патогенеза (обзор литературы) // Пародонтология. – 2017. - №2. – с.21-24
4. Гуляева О. А., Аверьянов С. В. Профилактика воспалительных осложнений после дентальной имплантации // Пародонтология. – 2017. - №2(83). – с. 84-89.
5. Лабутова А.В., Ломакин М.В., Солощанский И.И. Материалы к разработке модифицированной реконструктивной методики лечения хронического периимплантита // Пародонтология. – 2019. - №4. – с. 294-300
6. Лепилин А.В., Захарова Н.Б., Фищев С.Б., Шалина М.Ю., Попыхова Э.Б. Features of the dynamics of cytokine profile and angiogenesis in the gingival fluid in patients with the installation of dental implants // Пародонтология. – 2018. - №1. – с. 26-29
7. Лепилин А.В., Захарова Н.Б., Шалина М.Ю., Фищев С.Б., Севастьянов А.В. Профилактика воспалительных осложнений при операции немедленной дентальной имплантации - 2019. - №3. – с.236-242
8. Михальченко Д.В., Македонова Ю.А., Поройский С.В. Стресс как фактор-предиктор развития перимплантита (обзор) // Georgian medical news. – 2019. - №9 (294). – с. 46-50
9. Румянцев В.А., Авакова Д.Р., Блинова А.В. Модуляция иммунного ответа в пародонтологии и имплантологии: потенциал противовоспалительной, антибактериальной терапии и перспективные лекарственные формы. Обзор литературы // Пародонтология. – 2019. - №4. – с.372-377
10. Соловьев М.М., Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Гриненко Э.В., Петров А.А., Тачалов В.В. Опыт применения экс-

пресс-диагностики психо-сенсорно-анатомо-функциональной аутодезадаптации на пародонтологическом приеме // Пародонтология. – 2019. - №4. – с. 365-371

11. Филд, Дж. Рентгенологическая диагностика в стоматологии / Дж. Филд - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 88 с.
12. Холмструп П., Племонс Ж., Мейл Й. Новая классификация заболеваний пародонта и тканей вокруг имплантатов. заболевания десен, не ассоциированные с зубной бляшкой // Пародонтология. – 2020. - №1.-с. 78-80
13. Ahmedbeyli C.R. Oral application of probiotics in the treatment of peri-implant mucositis // Пародонтология. – 2019. - №3. -с.232-235
14. Hof, M. Relative positional change of a dental implant in the esthetic zone after 12 years: a case report / M. Hof, G. Tepper, B. Semo, C. Arnhart, G. Watzek, B. Pommer // Gen. Dent. - 2017. - N 3. - P1-4.
15. Luthra S., Grover H. S., Maroo S.. Genomic Biomarkers: Revolutionizing Diagnosis and Resolution of Periodontal Disease // J Dent & Oral Disord. 2016. – Vol.2(6). – P.1033. <https://www.austinpublishinggroup.com/dental-disorders/fulltext/jdod-v2-id1033.php>
16. Mahato, N. Management of periimplantitis: a systematic review, 2010–2015 / N. Mahato, X. Wu, L. Wang // SpringerPlus. – 2016. - N 5. – P.105-114.
17. Ritty Jeba E. Natural Antioxidants in Dentistry – Review Article/ E.Ritty Jeba, T. Saravanan, B. Balasubramanian// International Journal of Dental Sciences and Research. – 2015. - Vol. 3 No. 1 - p. 20-23.
18. Shimizu T., Kubota T., Iwasaki M., Morozumi T.. Changes in Biomarkers after Initial Periodontal Treatment in Gingival Crevicular Fluid from Patients with Chronic Periodontitis Presenting with Drug-Induced Gingival Overgrowth // Open Journal of Stomatology. – 2016.- Vol.6(2). – P.64-72. <http://dx.doi.org/10.4236/ojst.2016.62008>.
19. Strietzel F.P. Impact of platform switching on marginal perimplant bone-level changes. A systematic review and meta-analysis/ F. P. Strietzel, K. Neumann, M. Hertel // Clin Oral Impl Res 2015 . -№ 26. – p. 342-358.
20. Wolfart S., Harder S., Reich S., Sailer I. Implant prosthodontics a patient-oriented concept. 2016. – 703 p.

## SUMMARY

### THE PATHOGENETIC CONCEPT OF DEVELOPMENT OF POST PROSTHETIC COMPLICATIONS (REVIEW)

<sup>1</sup>Makedonova Yu., <sup>1</sup>Mikhailchenko D., <sup>1</sup>Vorobyov A., <sup>1</sup>Salyamov Kh.

<sup>1</sup>Volgograd state medical University; <sup>2</sup>Volgograd medical scientific center; Russia

Currently, modern dentistry is developing by leaps and bounds. Implantology is not an exception, which is an alternative to restoring the chewing function of teeth. Dental implantation is becoming more and more popular. However, the percentage of dental implant complications is also steadily increasing. There are many reasons associated with the work of the doctor (violation of technology), and with the patient himself. It should be noted that with the observance of measures to prevent the development of complications during dental implantation, high-quality technique of the doctor, the percentage of prevalence of post-prosthetic complications increases. Currently, there is no

single approach to the treatment and prevention of complications of dental implantation. This paper provides information about the General and local factors-predictors of post-prosthetic complications, describes the factors that the dentist should pay

attention to in the first place, which will improve the quality of medical care at the dental reception.

**Keywords:** implantology, complications, pathogenesis, psycho-emotional stress.

## РЕЗЮМЕ

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ ПОСТПРОТЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ОБЗОР)

<sup>1,2</sup>Македонова Ю.А., <sup>1</sup>Михальченко Д.В., <sup>1</sup>Воробьев А.А., <sup>1</sup>Салямов Х. Ю.,

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Волгоградский медицинский научный центр, Россия

В настоящее время современная стоматология развивается семимильными шагами. Не является исключением и имплантология как альтернативный метод восстановления жевательной функции зубов. Дентальная имплантация становится все более востребованной. Однако, процент возникновения осложнения при дентальной имплантации неуклонно растет. Выделяют множество причин, связанных как с работой врача, так и с самим пациентом. Следует отметить, что при соблюдении мер профилактики развития осложнений при дентальной

имплантации, качественной технике врача, процент распространенности постпротетических осложнений уменьшается. В настоящее время отсутствует единый подход к лечению и профилактике осложнений при дентальной имплантации. В данном обзоре предоставлены сведения об общих и местных факторах-предикторах постпротетических осложнений, описаны факторы, на которые врачу-стоматологу следует обратить внимание в первую очередь, что повысит качество оказания медицинской помощи на стоматологическом приеме.

## რეზიუმე

პოსტპროთეტიკული გართულებების განვითარების პათოგენური კონცეფცია (მიმოხილვა)

<sup>1,2</sup>ი. მაკედონოვა, <sup>1</sup>დ. მიხალჩენკო, <sup>1</sup>ა. ვორობიოვი, <sup>1</sup>ხ. სალიამოვი

<sup>1</sup>ვოლგოგრადის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup>ვოლგოგრადის სამედიცინო სამეცნიერო ცენტრი, რუსეთი

სადღეისოდ თანამედროვე სტომატოლოგიის განვითარება მიმდინარეობს საკმაოდ სწრაფად, იმპლანტოლოგიაც, როგორც საღებო ფუნქციის აღდგენის ალტერნატივა, არ წარმოადგენს გამონაკლის და ერთ-ერთი საკმაოდ მოთხოვნილი მეთოდია თანამედროვე სტომატოლოგიაში. თანამედროვე და რეტროსპექტიული სამედიცინო ლიტერატურის ანალიზმა აღნიშნული საკითხის ირგვლივ გამოაქვინა დენტალური იმპლანტაციის შედეგად განვითარებული გართულებების მატება მრავალი მიზეზების გამო: როგორც სტომატოლოგის მუშაობით, ასევე

პაციენტის მდგომარეობით. სადღეისოდ არ არსებობს ერთიანი მიდგომა დენტალური იმპლანტაციის პირობებში მკურნალობის და გართულებების პროფილაქტიკისადმი. მიმოხილვაში წარმოდგენილია მონაცემები პოსტპროთეტიკული გართულებათა ზოგადი და ადგილობრივი ფაქტორ-პრედიქტორების შესახებ. აღწერილია ფაქტორები, რომლებზედაც სტომატოლოგმა განსაკუთრებული ყურადღება უნდა გაამახვილოს, რაც უზრუნველყოფს სტომატოლოგიური მომსახურების ხარისხის ამაღლებას.

## TELOMERE LENGTH, TELOMERASE ACTIVITY, HEART RATE VARIABILITY, OR OXIDATIVE STRESS: WHICH ONE IS MOST ASSOCIATED WITH THE ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN THE ELDERLY?

<sup>1</sup>Cherska M., <sup>2</sup>Krasnienkov D., <sup>1</sup>Tronko N., <sup>3</sup>Kondratiuk V., <sup>3</sup>Guryanov V., <sup>2</sup>Kukharskyy V.

<sup>1</sup>The State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv; <sup>2</sup>The State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv; <sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Stroke is an acute cerebrovascular disease caused by disruption of blood supply. Being the second leading cause of death and the third leading cause of disability worldwide stroke brings a heavy burden to both family and health care system. The incidence of stroke increases with age therefore ~65% of stroke cases occurs in individuals older than 65 years. In addition to age per se, various risk factors of stroke are age-related, including hypertension, atherosclerosis, atrial fibrillation, high cholesterol, and diabetes.

The bulk of studies have shown that oxidative stress is a key element in the accompaniment of diabetes and diabetes is associated with an increased production of ROS. In particular, in the early stages of atherogenesis, low-density lipoproteins are oxidised by ROS, giving formation to oxidised low-density lipoproteins, atherosclerosis is considered to be caused mainly by chronic inflammation – the well-known generator of ROS, oxidative stress is also a critical component of hypertension [2]. The assessments of the markers of oxidative stress are proposed as potential biomarkers of vascular aging. So, that it could be important in diagnosis and correct stroke prevention and treatment.

Careful selection of the markers of oxidative stress is a major issue, as it is important to evaluate oxidative stress from different angles. For this purpose, the few markers are suitable the most: leukocyte telomeres length (LTL), telomerase activity (TA), activity of catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD), advanced glycation end products (AGEs), glutathione (GSH) and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS).

Telomere length (TL) is strongly associated with oxidative stress due to susceptibility of telomere sequence (TTAGGG) to oxidation which is promoted by lower level of their compaction comparing to the other parts of a chromosome. Oxidative stress-induced DNA damage may lead to telomere uncapping and subsequent telomere shortening, then telomere shortening enhances oxidative stress, and subsequently a vicious cycle is formed [3]. TL shortening is associated with age and many other risk factors of stroke. Consistently, a number of studies indicated that stroke occurrence is associated with short LTL [4]. Moreover, the accumulated evidence indicates that short LTL is also associated with the post-stroke recovery. Therefore, our purpose was to summarize the association between LTL and stroke, and discuss the potential of TL as a biomarker to predict the risk and prognosis of stroke.

TL is considered to be a marker of the biological aging process because it shortens with each cell division. The estimated shortening rate is about 25–27 base pairs per year varying from person to person [17,19]. However, the actual LTL shortening rate is about 31–72 base pairs per year. It indicates that many factors may contribute to LTL shortening in addition to the end replication problem. Telomere length could be maintained by the ribonucleoprotein telomerase, but in most somatic tissues the activity of telomerase is not sufficient for complete compensation of TL loss due to replication or oxidative stress.

Age-related increase of oxidative damage is usually observed in human [6]. Also, there are more and more evidences confirm that reduction of mitochondria function contributes to the aging process [16]. Dysfunction of mitochondria contributes to age-related increase of oxidative stress, which in turn leads to TL shortening. Thus, age-related physiological or pathological alterations may also contribute to TL shortening.

Oxidative stress is mainly caused by reactive oxygen species (ROS), which damage normal molecules by chain reaction, therefore the endless process in the case of the absence of effective counteracting mechanism occurs. SOD effectively neutralizes ROS by generation of hydrogen peroxide, which could be further neutralized by catalase or GSH. The products such as AGEs and TBARS could be used for integral assessment of oxidative stress in the manner similar to HbA1c is used for integral glucose level assessment.

The objective of this study was to evaluate the impact of the markers of oxidative stress and HRV to stroke.

**Material and methods.** The comprehensive clinical and instrumental study involved 84 patients with the diagnosis "Cerebral Atherosclerosis" (CA). The diagnosis "Cerebral Atherosclerosis" has been formulated in accordance with the classification of atherosclerosis of the World Health Organization since 2015 and confirmed by the laboratory and instrumental research (Doppler ultrasonography of cerebral arteries, brain magnetic resonance imaging - MRI).

Study design: simple, prospective, non-randomized, with sequential inclusion of patients.

The study did not include patients with all forms of atrial fibrillation, uncorrectable blood pressure (BP) >160/90 mm Hg. Art., other rhythm disturbances requiring antiarrhythmic therapy, a decrease in EF <40% assessed by two-dimensional echocardiography (Echocardiography), severe heart failure, renal and hepatic impairment, drug or alcohol dependence, and those who had been suffering from acute inflammatory diseases during previous month, and other microvascular and macrovascular complications of DM. The patients who underwent revascularization as a result of unstable angina or myocardial infarction or rheumatic heart diseases did not participate in the study as well.

All patients underwent generally accepted clinical, laboratory (complete blood count, urine analysis, determination of lipid profile, creatinine, urea, glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, bilirubin) and instrumental examination (transthoracic echocardiography, electrocardiography (ECG), transcranial Doppler ultrasound and brain MRI). All patients received antihypertensive drugs (perindopril and amlodipine) and metformin if they had DM and didn't receive any statins.

The study protocol was approved by the ethics committees of the Institute of Endocrinology and Metabolism and the Institute of Gerontology NAMS of Ukraine. All participants had given the written informed consent. The Helsinki Declaration (2000)

and the applicable national standards regarding their participation in research were taken into account.

Blood samples were taken in the vacutainers containing EDTA. Within 30 minutes after blood sampling, peripheral blood mononuclear cells were isolated on the gradient (1.077 g/cm<sup>3</sup>). After isolation, the cells were frozen and stored in liquid nitrogen at -196°C. The DNA was isolated from the thawed cells with the use of the phenol-chloroform purification method [20]. The purity, concentration, and integrity of the DNA were checked with the use of spectrophotometry and agarose gel electrophoresis.

#### *Measurement of telomere length (TL).*

Relative telomere length (RTL) was measured with the use of monochrome multiplex quantitative polymerase chain reaction (MMQPCR) [5]. The PCR reaction mixture was prepared by using the commercial Luna® Universal qPCR and RT-qPCR reagent kit (New England Biolabs) supplemented with betaine (Sigma-Aldrich) to the final concentration of 1M. For MMQPCR the pair of telg and telc telomeric primers (the final concentration of 450 nmol of each) was combined with the pair of albu and albd primers (the final concentration of 250 nmol of each) in a master mix. The list of primers used for the MMQPCR is given below in the table 1. The thermal cycling profile was as follows: 95°C for 15 minutes; 2 cycles: 94°C – 15 s and 49°C – 15 s; 32 cycles: 94°C – 15 s, 62°C – 10 s, 74°C – 15 s with signal acquisition, 84°C – 10 s, 88°C – 15 s with signal acquisition. The calibration curve was built on the points of four concentrations (in duplicates) of reference DNA spanning a 27-fold range which were prepared by 3-fold serial dilutions.

All DNA samples were analyzed in triplicates. The amplification curves were generated by the Opticon Monitor 3 software. For this, after thermal cycling and initial data collection, by using the Opticon Monitor 3 software the two standard curves were constructed for each formulation: for the telomeric signal and for the signal of the single copy albumin gene. The RTLs were expressed as the T / S ratio, where T is the quantity of telomeric DNA, and S is the quantity of albumin DNA.

#### *Measurement of telomerase activity.*

Telomerase activity was determined by using a tandem repeat amplification protocol with real-time detection (TRAP) [1]. The peripheral blood mononuclear cells and the HEK293 cells (positive control) were treated with the Invitrogen NP-40 lysis buffer (50 mmol Tris, pH 7.4, 250 mmol NaCl, 5 mmol EDTA, 50 mmol NaF, 1 mmol Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1% Nonidet™ P40 ( NP40) 0.02% NaN<sub>3</sub>) with 1 mmol PMSF (Sigma-Aldrich) and 10 µl/ml (v/v) solution with a protease inhibitor (Sigma-Aldrich) on ice for 30 minutes. Subsequent centrifugation was carried out at 16400g for 20 min at +4°C. 180 µl of the supernatant was transferred into a fresh tube. Protein concentration was measured using a Pierce™ BCA Protein Analysis Kit (Thermo Scientific) according to the manufacturer's protocol.

The reaction mixture for TRAP was prepared on the basis of Luna Universal qPCR and RT-qPCR (New England Biolabs) with the addition of EGTA to the final concentration of 5 mM. The final concentrations of primers were 400 nM of ACX and 400 nM of TS. The 2 µl of the lysate were added to 23 µl of the TRAP mixture and incubated for 30 min at 30°C. Then, real time qPCR was performed under the following conditions: 95°C for 1 min; 40 cycles: from 95°C – 15 s, 60°C – 1 min and signal acquisition. The PCR products were

quantified using Chromo4 (Bio-Rad) and analyzed with the use of the Opticon Monitor v3.1 software. The HEK293 cells were used to generate the standard curve set on the points of the five dilutions.

#### *Measurement of the activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione and other markers of oxidative stress*

To determine the activity of blood CAT (EC 1.11.1.6), the blood hemolysate that was obtained by osmotic hemolysis of whole blood with distilled water and single freezing cycle followed by centrifugation was used. The diluted blood hemolysate was incubated with a hydrogen peroxide solution and the CAT activity was determined spectrophotometrically for the amount of the reaction product of the residual hydrogen peroxide with ammonium molybdate [11]. To create the calibration graph, the solution of commercially available CAT was used (Sigma, C9322). The results were expressed in the units of enzyme activity per 1 ml of blood. The activity of SOD (EC 1.15.1.1) in the plasma of blood was determined by the indirect spectrophotometric method based on the reaction of superoxide-dependent oxidation of quercetin, in an alkaline environment, in the presence of tetramethylethylenediamine [21]. The reaction was accompanied by discoloration of the working solution in the transmission region with the maximum at 406 nm. The enzyme superoxide dismutase intercepts superoxide radicals and inhibits the oxidation of quercetin. At the incubation time of 20 minutes, the degree of inhibition is strictly quantitatively dependent on the concentration of SOD. The enzyme content in the biological material is calculated using a calibration graph obtained on the basis of measuring the activity of commercially available SOD (Sigma, S9697). The SOD activity was expressed in the units of activity based on the 1 ml of plasma.

The concentration of TBA-active products was measured using the reaction of heating malondialdehyde (MDA) with 2-thiobarbituric acid (TBA) in an acidic medium to form the colored trimethine complex with the maximum of fluorescent radiation at  $\mu=530$  nm under conditions of the light excitation from  $\mu=484$  nm. [20] The blood plasma was incubated in TBA in the presence of trichloroacetic acid with heating.

After cooling the samples, TBA-active products were extracted with n-butanol. The fluorescence intensity was measured on a spectrofluorometer. The concentration of TBA-active products (MDA) was calculated according to the calibration curve created using commercial MDA (Sigma, 63287) and expressed as µM per liter. Plasma GSH in was determined by a spectrofluorometric method using orthophthalic aldehyde that results in the formation of highly fluorescent products from GSH, which are excited by the radiation at 350 nm and have the distinct fluorescence peak at 420 nm [15,18]. The concentration of GSH has been calculated according to the calibration curve created using commercial GSH (Sinbias, Ukraine) and expressed in the units of micromoles per liter. The fluorescence intensity of the AGEs in blood plasma was measured by the excitation of 370 nm and emission of 440 nm using the Varioscan spectrofluorimeter, and expressed in the arbitrary units of glycated protein µM/l [7]. Non-enzymatically glycated protein – BSA-glucose was prepared to create the calibration curve. The mixture of BSA (Bovine serum albumin) and d-glucose in phosphate buffer was incubated at 37°C for 6 weeks.

Systolic blood pressure (systolic blood pressure) and diastolic blood pressure (diastolic blood pressure) (mmHg) were



measured twice using the standard sphygmomanometer in a sitting position after at least 10 minutes of rest. Plasma glucose levels were determined by the standard glucose oxidase method.

HRV was studied on a Schiller AT-10 plus device (Switzerland) using statistical analysis of the time domain and spectral analysis of a short (five-minute) sequence of R-R electrocardiographic intervals at rest. The following parameters of the time analysis were determined: standard deviation (SDNN, ms), standard deviation of the differences in the duration of adjacent R-R intervals (RMSSD, ms). When performing spectral analysis, the following were determined: the total power of the heart rhythm spectrum (tP, ms<sup>2</sup>), power in the range of 0.00–0.04 Hz (VLF, ms<sup>2</sup>), 0.04–0.15 Hz (LF, ms<sup>2</sup>), 0, 15–0.4 Hz (HF, ms<sup>2</sup>) and lf / hf ratio. The spectral components LF and HF were analyzed both in absolute values and in the normalized units (i.e.) derived from them, which were automatically calculated by the formulas:  $LF_{norm} = LF / (tP - VLF) \cdot 100\%$  and  $HF_{norm} = HF / (tP - VLF) \cdot 100\%$ . The spectrum structure was also determined as a percentage of the components: % VLF, % LF, % HF.

In order to provide the results in the case of quantitative variables, the average value of the indicator and its standard deviation ( $\pm$  SD) for the case of the normal distribution law were calculated. The median value of the indicator (Me) and the values of the first (QI) and third (QIII) quartile for the non-normal distribution were calculated. The distribution was checked for normality using the Shapiro-Wilk test. To represent the qualitative features, their frequency (%) had been calculated. When comparing the quantitative indicators in the two groups, the t-criterion (in the case of the normal distribution), the Mann-Whitney criterion (in the case of the non-normal distribution) were used. The critical level of significance in all cases was  $p < 0.05$ .

When analyzing the relationship of factor signs with the risk of a history of stroke, we used the method of constructing and analyzing logistic regression models. To assess the adequacy of the models, the method of analysis of operational characteristics curves (ROC-curves) was used, then the area under the curve (AUC) and its 95% confidence interval (95% CI) were calculated. To assess the direction and strength of the connection of factor signs with the risk of stroke, the odds ratio indicator (OR) and the corresponding 95% CI were calculated. Statistical analysis was performed in MedCalc v. 19.1.3 (MedCalc Software Inc., Broekstraat, Belgium, 1993-2019).

**Results and discussion.** Patients were divided into the 2 groups: I – those who underwent ischemic stroke (IS), II – with CA of 1-2 degrees (Table 1). Mean age was  $65.5 \pm 10.2$  and  $66.0 \pm 9.3$  years, respectively. The proportion of men was 63.2% in the 1st and 23.9% in the 2nd group. The number of patients with type 2 diabetes and the average fasting glucose was comparable in both groups.

The LF/HF indicator reflects the state of the sympatho-parasympathetic balance of the ANS. Large values of this indicator indicate the predominance of the tone of the sympathetic ANS, which was observed ( $p < 0.05$ ) in patients of the 2nd group, while HF, LF and VLF were also higher ( $p > 0.05$ ) in the group of patients with cerebral atherosclerosis of 1-2 stages and above normal international values. Both groups were comparable in terms of telomere length and telomerase activity, as well as markers of oxidative stress, with the exception of GSH, which was higher in post-stroke patients ( $p > 0.05$ ).

To identify the relationship of the indicators which were presented in the table 1 with the ischemic (atherothrombotic) stroke, we used logistic regression models. It is important to take into account the fact that it is a combination

Table 1. Clinical, instrumental and laboratory characteristics of patients

Variables	I (n=46)	II (n=38)	Significance level, p
Age (years)	65.5±10.2	66±9.3	0.814
Female/male (%)	36,8%/63,2%	76,1%/23,9%	0.001
Patients with DM (%)	84,2%/15,8%	83,0%/17,0%	0.89
Catalase (CAT), U/ml	526±133	541±172	0.658
Glutathione (GSH), μM/l	3.53 (3.435–3.605)	3.43 (3.379–3.498)	0.0037
Superoxide dismutase (SOD), U/l	8.469 (7.908–9.191)	8.509 (8.028–8.991)	0.688
Thiobarbituro reactive Substances (TBARs), μM/l	16.755 (15.485–19.06)	17.72 (16.897–18.67)	0.085
Glycation End Products (AGEs), μM/l	31.6±6.9	29.7±7.9	0.276
Telomere length	3.034 (2.238–3.72)	2.735 (2.193–4.13)	0.482
Telomerase activity	3.11 (2.157–5.173)	3.275 (2.420–4.23)	0.856
HRVindex	8 (7–11)	7 (5–8)	0.006
Triangularindex, %	12.6 (9.3–16.275)	11.65 (8.7–12.8)	0.083
VLF,%	29.5 (-28.865–54.575)	46.4 (37.8–61.4)	0.003
LF,%	14.5 (-72.995–20.3)	19.4 (11.7–30.2)	0.001
HF,%	-28.67 (-140.13–19.375)	18.75 (-22.78–37.24)	<0.001
LF/HF,%	-73.3 (-207.262–109.85)	32.6 (-64.74–121.2)	0.045

note: the average value±SD is given for the case of the normal distribution law, Me (QI; QIII) for the case of the non-normal distribution law.  $p < 0.05$  – statistically significant differences; HRV index – the index of heart rate variability, LF / HF – the ratio of low-frequency and high-frequency spectra; VLF is a very low frequency spectrum characterizing the humoral and partially sympathetic component of HRV; LF and HF are the low-frequency and high-frequency HRV spectra, characterizing the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system (respectively)

Table 2. The multivariate analysis of stroke prediction with indicators of the antioxidant system, HRV, telomere length and telomerase activity (logistic regression model)

Independent variables	Regression coefficient, b±m	The level of significance, p	OR (95% CI)
Sex "M"	1.99±0.82	0.015	7.33 (1.48–36.3)
SOD	-1.39±0.57	0.014	0.25 (0.08–0.76)
HRVindex,%	-1.26±0.42	0.003	0.28 (0.12–0.65)
Triangular index, %	0.54±0.21	0.010	1.72 (1.14–2.60)
LF,%	0.048±0.020	0.017	1.05 (1.01–1.09)

of risk factors and not each risk factor separately that can lead to ischemic stroke [16]. To select a set of significant risk factors, the method of step-by-step inclusion/exclusion of variables was used (Stepwise with an exclusion threshold of  $p > 0.2$  and an inclusion threshold of  $p < 0.1$ ). Based on the identified significant risk factors, a multivariate model of logistic regression was built, which included the indicators presented in the table 2. Factors that are not presented in the table have not been included in this model. A statistically significant positive correlation was established between the risk of stroke and the male gender, triangular index and low-frequency fluctuations of HRV, as well as negative relationships with the HRV and SOD index.

The clear correlation between the identified factor signs and the risk of stroke has been observed – AUC=0.92 (95% CI 0.69–0.94) (Fig.), which may indicate the completeness of the model and predictors of stroke considered in this study. All indicators presented in the table 3 are significant in the general multivariate model.

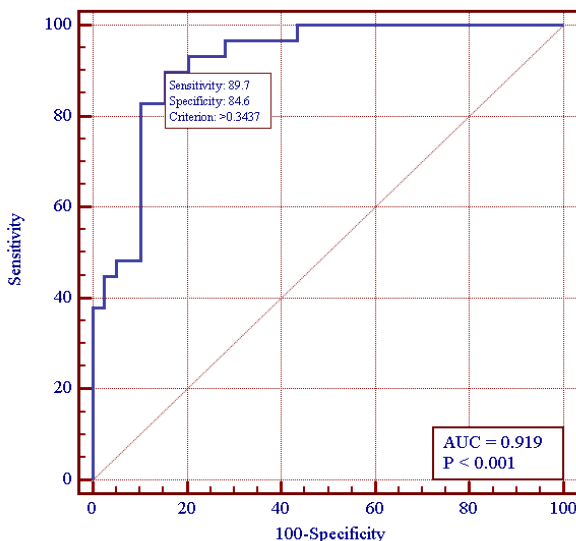


Fig. The ROC-curve of the 5-factor model for predicting the risk of stroke, AUC = 0.92 (95% CI 0.69–0.94)

According to our model we see, that the highest contribution belongs to the sex variable, association of it with the stroke was shown previously, but with a lower magnitude (1.57(1.35-1.82) [12]. The OR increasing could be observed due to its real growth or due to the adjustment of it for the

other parameters, the combination of both assumptions is most likely has a place here. The next parameter by its weight is SOD which is lowering the stroke chances. It has been shown, that lower SOD is associated with worth post-stroke outcome, which is in coherence with our findings [13].

Even though GSH was significantly higher in the stroke group than in the CA 1-2 group it hasn't shown its significance in the multivariate analysis. It has been shown, that GSH could be higher immediately after stroke, and so increased GSH could be observed due to hermetic mechanisms [14].

Telomere length wasn't significantly associated with stroke in our study, similar picture was observed for prospective and retrospective studies previously [13]. However, some studies have explored the associations between telomere length and cardiovascular events showing the prognostic value of LTL measurement. Reduced telomere length has been associated with risk factors for cardiovascular diseases [8] and with various pathologies [9].

Although antioxidants control mechanisms are not investigated completely, several studies suggest that changes in cardiac autonomic modulation may lead to inflammatory status alterations [12]. The autonomic nervous system acts through the cholinergic anti-inflammatory pathway by which the cytokines produced in the inflammatory site stimulate the afferent fibers of the vagus nerve. This leads to the activation of the dorsal motor nucleus of medulla and to the stimulation of the efferent fibers of the vagus nerve. Thus, acetylcholine is released at the inflammatory sites, inhibiting the production of macrophages derived from inflammatory cytokines, which are known to induce antioxidants system [10].

To our knowledge, this is the first study showing the relationships between telomere length, antioxidant system and cardiac autonomic modulation. Our findings show that markers of oxidative stress together with HRV indices are useful for the atherothrombotic stroke risk assessment in the elderly. Future longitudinal study with bigger sample size and, probably wide panel of markers required for clarifying links between oxidative stress, HRV and stroke.

## REFERENCES

1. Banerjee P, Jagadeesh S. Non-Radioactive Assay Methods for the Assessment of Telomerase Activity and Telomere Length. // Methods in Molecular Biology 2009; 1: 383-394.
2. Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, et al. Telomere

- length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. // *Aging Cell*. 2007; 6: 639–647.
3. Benetos A, Kark JD, Susser E, et al. Trackin and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. // *Aging Cell*. 2013; 12: 615–621.
4. Benetos A, Toupance S, Gautier S, et al. Short Leukocyte Telomere Length Precedes Clinical Expression of Atherosclerosis. // *Circulation Research*. 2018; 122: 616–623.
5. Cawthon R. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. // *Nucleic Acids Research*. 2009; 37: e21–e21.
6. Belsky D, Moffitt T, Cohen A, et al. Eleven Telomere, Epigenetic Clock, and Biomarker-Composite Quantifications of Biological Aging: Do They Measure the Same Thing? // *Am J Epidemiol*. 2018; 187(6):1220–1230.
7. Das BK, Sun TX, Akhtar NJ, et al. Fluorescence and immunochemical studies of advanced glycation-related lens pigments. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 2058–2066.
8. De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, et al. Telomere Length as Cardiovascular Aging Biomarker: JACC Review Topic of the Week. 2018. *JACC*; 72: 805–813.
9. De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML et al. Systemic telomere length and preclinical atherosclerosis: the Asklepios Study. // *Eur Heart J*. 2009; 30: 3074–3081.
10. Fiorenza Magi, Ivan Dimauro, Fabrizio Margheritini et al. Telomere length is independently associated with age, oxidative biomarkers, and sport training in skeletal muscle of healthy adult males. // *Free Radic. Res*. 2018; 52:639–647.
11. Góth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. // *Clin Chim Acta*. 1991; 196: 143–151.
12. José Santiago Ibáñez-Cabellosa, Giselle Pérez-Machadob, Marta Seco-Cerveraa, et al. Acute telomerase components depletion triggers oxidative stress as an early event previous to telomeric shortening. // *Redox Biology*. 2018; 14:398–408.
13. Koriath M, Müller C., Pfeiffer N, et al. Relative Telomere Length and Cardiovascular Risk Factors. // *Biomolecules*. 2019; 9:192.
14. Kostyuk VA, Potapovich AI. Superoxide-driven oxidation of quercetin and a simple sensitive assay for determination of superoxide dismutase. // *Biochem Int*. 1989; 19:1117–1124.
15. Mokrasch LC, Teschke EJ. Glutathione content of cultured cells and rodent brain regions: a specific fluorometric assay. // *Anal Biochem*. 1984; 140: 506–509.
16. Nettle D, Andrews C, Reichert S, et al. Early-life adversity accelerates cellular ageing and affects adult inflammation: experimental evidence from the European starling. // *Sci. Rep*. 2017. 7: 40794. <https://doi.org/10.1038/srep40794>
17. Reichert S, Stier A, Zahn S, et al. Increased brood size leads to persistent eroded telomeres. // *Front. Ecol. Evol*. 2014;2: 10114.
18. Sambrook J, Russell D. Purification of Nucleic Acids by Extraction with Phenol: Chloroform. Cold Spring Harbor Protocols. 2006; 1; pdb.prot4455.
19. Toupance S, Labat C, Temmar M, et al. Short telomeres, but not telomere attrition rates, are associated with carotid atherosclerosis. // *Hypertension*. 2017; 70: 420–425.
20. Tüközkan, Nurten, Hüsamettin Erdamar. Measurement of Total Malondialdehyde in Plasma and Tissues by High-Performance Liquid Chromatography and Thiobarbituric Acid Assay. // *Fırat Tıp Dergisi*. 2006; 11: 88–92.
21. Wasowicz W, Nève J, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. // *Clin Chem*. 1993; 39: 2522–2526.

## SUMMARY

### TELOMERE LENGTH, TELOMERASE ACTIVITY, HEART RATE VARIABILITY, OR OXIDATIVE STRESS: WHICH ONE IS MOST ASSOCIATED WITH THE ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN THE ELDERLY?

<sup>1</sup>Cherska M., <sup>2</sup>Krasnienkov D., <sup>1</sup>Tronko N., <sup>3</sup>Kondratiuk V., <sup>3</sup>Guryanov V., <sup>2</sup>Kukharskyy V.

<sup>1</sup>The State Institution “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv;

<sup>2</sup>The State Institution “D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv; <sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The objective of this study – to evaluate the impact of the markers of oxidative stress and HRV to stroke.

The comprehensive clinical and instrumental study involved 84 patients with the diagnosis “Cerebral Atherosclerosis” (CA). Study design: simple, prospective, non-randomized, with sequential inclusion of patients. All patients underwent generally accepted clinical, laboratory and instrumental examination. All patients received antihypertensive drugs and metformin if they had DM and didn’t receive any statins.

Patients were divided into the 2 groups: I – those who underwent ischemic stroke (IS), II – with CA of 1-2 degrees. Mean age was 65.5±10.2 and 66.0±9.3 years, respectively. The number of patients with type 2 diabetes and the average fasting glucose was comparable in both groups. The LF/HF indicator reflects the state of the sympatho-parasympathetic balance of the ANS.

Large values of this indicator indicate the predominance of the tone of the sympathetic ANS, which was observed ( $p < 0.05$ ) in patients of the 2nd group, while HF, LF and VLF were also higher ( $p > 0.05$ ) in the group of patients with cerebral atherosclerosis of 1-2 stages and above normal international values. Both groups were comparable in terms of telomere length and telomerase activity, as well as markers of oxidative stress, with the exception of GSH, which was higher in post-stroke patients ( $p > 0.05$ ). Our findings show that markers of oxidative stress together with HRV indices are useful for the atherothrombotic stroke risk assessment in the elderly. Future longitudinal study with bigger sample size and, probably wide panel of markers required for clarifying links between oxidative stress, HRV and stroke.

**Keywords:** telomere length, telomerase activity, heart rate variability, oxidative stress, atherothrombotic stroke.

## РЕЗЮМЕ

### ДЛИНА ТЕЛОМЕР, АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ, ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА ИЛИ ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС: ЧТО БОЛЕЕ АССОЦИИРОВАНО С АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ У ПОЖИЛЫХ?

<sup>1</sup>Черская М.С., <sup>2</sup>Красненков Д.С., <sup>1</sup>Тронько Н.Д.,  
<sup>3</sup>Кондратюк В.Е., <sup>3</sup>Гурьянов В.Г., <sup>2</sup>Кухарский В.Н.

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАН Украины», Киев; <sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАН Украины», Киев; <sup>3</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Целью исследования явилась оценка влияния маркеров окислительного стресса и вариабельности сердечного ритма на развитие инсульта.

В комплексном клиническом и инструментальном исследовании приняли участие 84 пациента с диагнозом церебральный атеросклероз (ЦА). Дизайн исследования: простой, проспективный, нерандомизированный, с последовательным включением пациентов. Пациенты прошли общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные обследования.

Пациенты были разделены на 2 группы: I группу составили пациенты, перенесшие ишемический инсульт (ИИ), II группу - больные ЦА 1-2 степени. Средний возраст больных составил 65,5±10,2 и 66,0±9,3 г., соответственно. Количество пациентов с сахарным диабетом типа 2 и средним уровнем глюкозы натощак было сопоставимым в обеих группах. Показатель LF/HF отражает состояние симпато-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы (ВНС). Высокие значения этого показателя указывают на преобладание тонуса симпатической ВНС, которое наблюдалось у пациентов II группы ( $p < 0,05$ ), тогда как HF, LF и VLF были также выше ( $p > 0,05$ ) в группе пациентов с церебральным атеросклерозом 1-2 стадии и выше нормальных международных значений. Обе группы были сопоставимы с точки зрения длины теломер и активности теломеразы, а также маркеров окислительного стресса, за исключением глутатиона, который был выше у пациентов после инсульта ( $p > 0,05$ ).

Полученные в результате исследования данные выявили, что маркеры окислительного стресса вместе с показателями вариабельности сердечного ритма (ВСР) возможно использовать для оценки риска атеротромботического инсульта у пожилых лиц. Авторы считают целесообразным проведение последующих исследований с большей выборкой пациентов и более широкой панелью маркеров для уточнения связей между маркерами окислительного стресса, ВСР и инсультом.

## რეზიუმე

ტელომერების სიგრძე, ტელომერაზას აქტივობა, გულის რიტმის ვარიაბელობა ან ჟანგვითი სტრესი: რომელი ფაქტორი ასოცირდება ათეროთრომბულ ინსულტთან ხანდაზმულებში?

<sup>1</sup>მჩერსკაია, <sup>2</sup>დ.კარასენკოვი, <sup>1</sup>ნ.ტრონკო, <sup>3</sup>ვ.კონდრატევი, <sup>1</sup>ვ.კურიახოვი, <sup>2</sup>ვ.კუხარსკი

<sup>1</sup>სახელმწიფო დაწესებულება “ეკომისარენკოს სახ. ენდოკრინოლოგიის და ნივთიერებათა ცვლის ინსტიტუტი”, კიევი; <sup>2</sup>სახელმწიფო დაწესებულება ”დ. ჩებოტაროვის სახ. გერონტოლოგიის ინსტიტუტი”, კიევი; <sup>3</sup>ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჟანგვითი სტრესის მარკერების და გულის რიტმის ვარიაბელობის (გრვ) გავლენის შეფასება ინსულტის განვითარებაზე.

კომპლექსურ კლინიკურ და ინსტრუმენტულ კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 84 პაციენტმა ცერებრული ათეროსკლეროზის (ცა) დიაგნოზით. კვლევის დიზაინი: მარტივი, პროსპექტიული, არარანდომიზებული, პაციენტების თანმიმდევრული ჩართვით. პაციენტებს ჩატარდა საყოველთაოდ მიღებული კლინიკური, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევები.

პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი - პაციენტები გადატანილი იშემიური ინსულტით (იი), II ჯგუფი - პაციენტები ცა-ის I-II ხარისხით. პაციენტების საშუალო ასაკი შეადგენდა, შესაბამისად, 65,5±10,2 და 66,0±9,3 წელს. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის და უზმოდ გლუკოზის საშუალო დონის მქონე პაციენტების რაოდენობა ორივე ჯგუფში იყო შესატყვისი. მაჩვენებელი LF/HF ასახავს სიმპათიკურ-პარასიმპათიკური ბალანსის მდგომარეობას ვეგეტატურ ნერვულ სისტემაში (ენს). ამ მაჩვენებლის მაღალი სიდიდე მიუთითებს ვნს-ის სიმპათიკური განყოფილების ტონუსის სიჭარბეზე, რაც აღინიშნა II ჯგუფის პაციენტებში; მაჩვენებლები HF, LF და VLF, ასევე, უფრო მაღალი იყო ცა-ის I-II ხარისხის მქონე პაციენტების (ანუ II) ჯგუფში და აღემატებოდა ნორმის საერთაშორისო მაჩვენებლებს. ორივე ჯგუფი ურთიერთშესატყვისი იყო ტელომერების სიგრძის და ტელომერაზას აქტივობის, ასევე, ჟანგვითი სტრესის მარკერების თვალსაზრისით, გარდა გლუტათიონისა, რომელიც მეტი იყო პაციენტებში გადატანილი ინსულტით ( $p > 0,05$ ). მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ჟანგვითი სტრესის მარკერები გრვ-ის მაჩვენებლებთან ერთად, შესაძლებელია გამოყენებული იყოს ათეროთრომბული ინსულტის რისკის შეფასების თვალსაზრისით ხანდაზმულ ადამიანებში. სტატის ავტორებს მიზანშეონილად მიაჩნიათ ჟანგვითი სტრესს, გრვ-სა და ინსულტს შორის კავშირის დასადგენად ჩატარდეს კვლევა ამონარჩევის მეტი რაოდენობით და მარკერების უფრო დიდი ჯგუფით.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

<sup>1</sup>Павлова Л.И., <sup>2</sup>Кукес В.Г., <sup>1</sup>Ших Е.В., <sup>1</sup>Бадридинова Л.Ю., <sup>1</sup>Беречикдзе И.А., <sup>1</sup>Дегтяревская Т.Ю.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (1-й Сеченовский);

<sup>2</sup>Научный центр экспертизы состояния медицинской продукции, Москва, Россия

Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН) является причиной высокой смертности и инвалидизации трудоспособного населения во всем мире [1].

Действие основных препаратов при ХСН, согласно рекомендациям ESC по лечению ХСН, направлено на ингибирование ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, взаимосвязанных между собой, активность которых повышается при ХСН.

Пациенты должны принимать препараты, которые являются обязательными: ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антиагреганты, антикоагулянты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и по показаниям петлевые диуретики [2].

В последнее время отмечается высокий интерес к оксидативному стрессу при ХСН, который играет значимую роль при данном заболевании. Высокая активность оксидативных реакций при ХСН подтверждена в экспериментах на животных и в многочисленных клинических исследованиях [1]. Поэтому новым и интересным направлением является воздействие на оксидативный стресс при лечении этой группы больных.

Использование антиоксидативных препаратов широко применения в реальной клинической практике не нашло. Попытки применения с этой целью витаминов С и Е, коэнзима Q10 убедительных данных об их эффективности не выявили. Поэтому более перспективным является лечение больных ХСН лекарственными препаратами не только направленными на коррекцию нейрогуморальных сдвигов, но и на показатели оксидативного стресса [3,4].

Известно, что в кислородообеспечении в организме человека основную роль играет гемоглобин. Однако немалую роль играет 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ), функция которого заключается в регулировании диссоциации оксигемоглобина на гемоглобин и кислород.

У здоровых лиц активность 2,3-ДФГ снижена. При острой гипоксии у них происходит повышение его концентрации, что является компенсаторной реакцией. Происходит уменьшение парциального давления кислорода и повышение лактата в крови, активирование гликолиза, что способствует ускорению синтеза в эритроцитах 2,3-ДФГ с повышением концентрации.

2,3-ДФГ посредством присоединения к молекуле гемоглобина способствует отдаче последним кислорода и уменьшению гипоксии. Все это является естественной компенсаторной реакцией организма.

У больных тяжелыми формами ХСН компенсаторные реакции нарушены. Выработка 2,3-дифосфоглицерата происходит медленно. Поэтому нам представляется значимым изучение 2,3-ДФГ у больных хронической сердечной недостаточностью и лекарственных препаратов, активирующих синтез 2,3-ДФГ, что повышает напряжение кислорода в крови.

Муронен В.И. и соавт. [5] изучали регуляцию 2,3-дифосфата в эритроцитах с участием глицеральдегида-3-фосфатдегидрогеназы.

В ходе совместной работы с проф. Воейковым В.В. и Новиковым К.Н., МГУ и сотрудником кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Новиковым А.К. установлено, что при введении этилметилгидроксипиридина малата пациентам с ишемическими повреждениями увеличивается скорость генерации супероксидного анион-радикала в крови, что свидетельствует о повышении активности NADPH-оксидазной и ксантиноксидазной систем, которая снижена парциальном давлении кислорода. При этом происходит активация гликолитических путей образования АТФ, увеличение образования 2,3-ДФГ, что приводит к отделению кислорода от гемоглобина, поступлению его в ткани, в результате чего повышается парциальное давление кислорода. Снижаются проявления окислительного стресса, так как в ответ на увеличение генерации O<sub>2</sub><sup>•-</sup> увеличивается активность дисмутирующего супероксидного анион-радикала (СОД), поддерживая концентрацию O<sub>2</sub><sup>•-</sup> на определенном уровне. Таким образом, индуцируя указанные оксидативные системы, тесно сопряженные с процессом гликолиза, происходит регуляция кислородтранспортной функции крови у больных ишемическими поражениями [6,7]. В этих работах изучался 2,3-ДФГ в биологических жидкостях и у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Работ, в которых изучался 2,3-ДФГ у больных ХСН и его изменение под влиянием этоксида не много.

В наших исследованиях изучался антиоксидант этоксидол у пациентов с различными классами тяжести ХСН.

Так в работе А.С. Жестовской [8] доказано, что применение антиоксиданта этоксида улучшает метаболизм в печени, который снижен при ХСН и повышает активность СYP3A4 цитохрома P450.

Выявлена также взаимосвязь активности СYP 3A4 с концентрацией газов в крови, метаболита эритроцитов – 2,3-ДФГ у пациентов I, II, III функциональных классов хронической сердечной недостаточности (по NYHA) до и спустя 7 дней после внутривенного введения 100 мл этилметилгидроксипиридина малата (этоксидол), выявлена высокая степень обратной корреляции между активностью СYP3A4 цитохрома P450 по отношению 6-β-гидрокортизол/кортизол и уровнями 2,3-ДФГ и бикарбонатов в крови (НСО<sub>3</sub>). У пациентов с более низкой активностью СYP 3A4 цитохрома P450 более высокая концентрация 2,3-ДФГ в плазме крови и более высокий уровень бикарбонатов в крови (НСО<sub>3</sub>) крови [9-14].

Поэтому представляется весьма актуальным вопрос об уровнях 2,3-ДФГ у больных ХСН различных функциональных классов и фармакологической коррекции гипоксического состояния при ХСН и дальнейшего изучения влияния этилметилгидроксипиридина малата (этоксидол) на состояние системы транспорта кислорода и антиоксидантной системы, особенно 2,3-дифосфоглицерата.

**Материал и методы.** Исследовано влияние лекарственного средства этилметилгидроксипиридина малат

на состояние системы транспорта кислорода и антиоксидантной системы у 32 больных ХСН различной степени (II- IV ФК) в возрасте 50-70 лет. Все пациенты получали следующие препараты: ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антиагреганты, антикоагулянты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и по показаниям петлевые диуретики.

Оценивали показатели окислительного статуса, в частности 2,3-ДФГ, напряжение кислорода ( $pO_2$ ),  $pCO_2$ , pH, концентрации супероксиддисмутазы (СОД), малонового диальдегида (МДА), концентрацию перекиси в крови.

Больные находились на стационарном лечении в ГБУЗ «ГКБ №23 им. И.В. Давыдовского». В зависимости от метода терапии пациенты были разделены на 2 группы: I группа (основная) - 22 пациента, которым к стандартной терапии добавляли внутривенные инфузии этоксида (этилметилгидроксипиридина малата), II группа (контрольная) - 10 пациентов, которые получали только стандартную фармакотерапию ХСН.

Всем пациентам проводился забор крови из периферической вены до и после в/в введения этилметилгидроксипиридина малата в дозе 100 мг. Первый забор крови – исходный осуществляли утром натощак, контрольный забор - спустя 20 мин после введения из другой вены и затем спустя 5 день после ежедневного введения этоксида.

Определение уровня 2,3-ДФГ (г/л) в цельной крови проводили ферментным методом с использованием набора ре-агентов фирмы «Rosh», Германия.

$pO_2$ ,  $pCO_2$  (mmHg), pH в венозной крови измеряли на газовом анализаторе Stat Profil pHox Ultra (США).

Показатели окислительного стресса – концентрацию эритроцитарной Cu, Zn-СОД и концентрацию общих перекисей в плазме крови - ИФА методом с помощью набора фирмы Bender Medsystems и OxyStat фирмы Biomedica соответственно; концентрацию МДА в плазме определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [6]. Скорость генерации  $O_2^{\bullet-}$  измеряли методом люцигенинзависимой хемолуминисценции (ЛЦ-ХЛ). Кинетику ЛЦ-ХЛ цельной неразведенной крови пациентов регистрировали на люменометре «Биотокс-7» (Россия).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов проводили с использованием программных пакетов EXCEL 7.0, Statistica 6.0. Достоверность различий рассчитывали по парному критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования установлено, что у 13 больных ХСН концентрация 2,3- ДФГ была выше нормы (Ia группа), сюда вошли пациенты преимущественно с I и II ФК ХСН, а у 9 больных снижена (Iб группа) – преимущественно пациенты с ХСН III и IV ФК. Значение  $pO_2$  было низким у всех пациентов (таблица 1). Таким образом, у тяжелых больных ХСН IV ФК компенсаторный механизм подавления гипоксии ослаблен, а у пациентов со II и III ФК ХСН компенсаторный механизм активный.

В контрольной группе такой разницы не выявлено, концентрация 2,3-ДФГ была выше нормы и в процессе терапии значимо не изменялась.

После введения этоксида в основной группе уже спустя 20 мин. концентрация органического фосфата изменялась до нормальных значений в обеих подгруппах ( $p < 0,05$ ), также увеличивалось  $pO_2$ . Значения pH и  $pCO_2$  значимо не менялись, однако показатель  $pCO_2$  имел тенденцию к снижению. Таким образом, значения 2,3-ДФГ могут служить маркером метаболического синдрома связанного с гипоксией.

В результате исследования параметров антиоксидантной системы выявлена пониженная величина ЛЦ-ХЛ у пациентов с ХСН, что, по всей вероятности, указывает на недостаточную энергию электронного возбуждения, которую дает в процессе восстановления молекулярный кислород до  $O_2^{\bullet-}$  для нормального протекания окислительно-восстановительных реакций в организме при синдроме гипоксии.

Наблюдаемое в эксперименте повышение светосуммы люцигенин-зависимой хемилуминисценции после курса этоксида позволяет судить об увеличении генерации супероксидного анион-радикала (таблица 2), который тесно

Таблица 1. Показатели оксигенации крови после введения этоксида у пациентов с ХСН ( $M \pm SD$ )

Исследуемые группы	Сроки определения	pH	$pO_2$ mmHg	$pCO_2$ mmHg	2,3 ДФГ г/л
Норма	-	7,359-7,406	31-41	36,8-42,5	0,3-0,45
Ia группа (n=13)	Исход	7,559±0,09	30,1±1,54	39,3±4,1	0,53±0,03
	Через 20 мин	7,399±0,026	33,03±1,25*	42,54±7,2	0,46±0,02*
	5 день	7,367±0,022	31,8±1,34*	39,8±4,5	0,43±0,02*
Iб группа (n=9)	Исход	7,496±0,03	27,78±1,68	41,14±3,9	0,23±0,01
	Спустя 20 мин.	7,473±0,02	30,56±1,98*	42,27±1,9	0,35±0,02*
	5 день	7,448±0,02	29,6±1,5	38,58±1,7	0,30±0,02*
Контроль (n=10)	Исход	7,416±0,03	24,6±3,4	37,9±5,5	0,52±0,5
	Спустя 20 мин.	-	-	-	-
	5 день	7,386±0,02	19,5±3,1	36,5±1,9	0,55±0,51

примечание: \* различия с исходными данными статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таблица 2. Показатели окислительного стресса в плазме крови у пациентов с ХСН при введении этоксида (M±SD)

Показатели	Норма	Пациенты с ХСН при курсовом лечении ЭМГПМ		
		Исход	Спустя 20 мин.	Спустя 5 дней
I группа (n=22)				
Общие перекиси, мкмоль/л	Не >500	1079,5±527	975,1±346	1057,1±501,2
СОД, нг/мл	22,5-88,0	67,49 ±34	69,44 ±40,1	95,14 ±55,7*
МДА, нмоль/мл	0,40-0,65	1,80±0,2	0,78±0,15	0,79±0,1*
Светосумма ЛЦ-ХЛ, имп./300 сек x 10 <sup>3</sup>	600-1500	13,29±8,3	61,33±15,3	81,05±18,5*
Контроль (n=10)				
Общие перекиси, мкмоль/л	-	976,7±138	-	1059,2±180,1
СОД, нг/мл	-	69,36±25,6	-	70,70±31,3
МДА, нмоль/мл	-	1,03±0,17	-	1,03±0,25
Светосумма ЛЦ-ХЛ, имп./300 сек x 10 <sup>3</sup>	-	44,32±14,4	-	41,53±21,5

примечание: \* различия с исходными данными статистически значимы (p<0,05)

связан с активацией ксантин - и NADPH-оксидазной активностью, за счет которых включается процесс гликолиза [1]. При экзогенном стимулировании выработки O<sub>2</sub><sup>-</sup> начинается транскрипция ксантиндегидрогеназы с последующим переходом ее в оксидазную форму, что запускает процесс эндогенной продукции O<sub>2</sub><sup>-</sup> и регуляции редокс-потенциала организма [2,3] при увеличении pO<sub>2</sub>.

В проведенном исследовании отмечена прямая связь скорости образования O<sub>2</sub><sup>-</sup> с увеличением активности СОД (коэффициент корреляции Пирсона 0,76), и обратную связь регуляции образования фосфатного метаболита - 2,3-дифосфоглицерата (коэффициент корреляции Пирсона -0,99), с повышением парциального давления кислорода и, следовательно, с восстановлением механизма компенсации гипоксии.

Необходимо отметить, что комбинация 3-оксипиридина с гидроксиянтарной (яблочной) кислотой обладает эффектом синергизма, отчего увеличивается антиоксидантный эффект препарата. Гидроксиянтарная кислота способна легче проникать через мембрану клетки за счет активной молекулы 3-оксипиридина. Встраиваясь в цикл Кребса, яблочная кислота активирует электрон-транспортную функцию цитохромного участка митохондрий в условиях подавления НАД-зависимого окисления, активизирует сукцинатдегидрогеназное окисление, что еще раз подтверждает восстановление активности оксигеназ после приема этоксида.

Показатели окислительного стресса в основной группе больных после приема антиоксиданта значимо отличались от исходных данных в сторону нормализации, в отличие от контрольной группы (таблица 2) – концентрация СОД повысилась на 41%, что, вероятно, является ответом на увеличение O<sub>2</sub><sup>-</sup>, продукты ПОЛ – МДА уменьшились на 43%, однако концентрация общих перекисных соединений значимо не изменилась. Необходимо отметить, что достоверное уменьшение концентрации вторичных недоокисленных продуктов ТБК-реактанта - МДА имеет большое значение, поскольку не допускает образовываться конечным полимерным долгоживущим цитотоксичным макромолекулам таким, как шиффовы основания.

**Заключение.** Этилметилгидроксипиридина малат восстанавливает оксигенацию крови у пациентов с ХСН IV ФК, при этом повышение у них концентрации 2,3-ДФГ является биомаркером улучшения метаболических нарушений связанных с гипоксией, так как 2,3-ДФГ посредством присоединения к молекуле гемоглобина облегчает отдачу последним кислорода. Этилметилгидроксипиридина малат активизирует метаболизм за счет ускорения образования O<sub>2</sub> и стимулирует работу антиоксидантной системы защиты организма у больных ХСН IV ФК.

Анализ сравнительной оценки результатов лечения свидетельствует, что добавление этоксида к стандартной терапии наиболее благоприятно действует на пациентов с ХСН IV ФК и его включение в стандартную терапию больных ХСН является патогенетически обоснованным и перспективным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC) При участии: Ассоциации Сердечной Недостаточности (ACH) в составе ESC // Российский кардиологический журнал. - 2017. - № 1 (141). – С. 7–81. doi: 10.15829/1560-4071-2017 – 1-7-81
2. Беленков Ю.Н. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, Ю.А. Данилоторская, Е.А. Железняк, Л.В.Князева // Сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – №4. - С. 1-6.
3. Лукьянова, Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия / Л.Д. Лукьянова // Вестник Российской академии медицинских наук. - 1999. - № 3. - С. 18-25.
4. Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний / Л.Д. Лукьянова // Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2002. – С. 22-24.

5. Фокин К.В. Участие глицеральдегида-3-фосфатдегидрогеназы в регуляции 2,3-дифосфатглицерата в эритроцитах / К.В. Фокин, М.Ю. Языкова, П.В. Шмальгаузен, В.И. Муроненц // Биохимия. 2000; Том 65, выпуск 4: 463-468.
6. Новиков, К.Н. Влияние этоксида на окислительно-восстановительные процессы в биологических жидкостях / К.Н. Новиков, О.А. Горошко, Е.В. Буравлева, В.Л.Воейков, В.Г.Кукес, Н.Г. Бердникова // Сборник научных трудов IX Международной конференции "Биоантиоксидант". – Москва, 2015. – С. 5-9.
7. Новиков, А.К. Уровень активных форм кислорода в венозной крови у пациентов с обструктивными заболеваниями легких как критерий эффективности проводимой фармакотерапии : автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Новиков А.К. – Москва, 2009.- С.25.
8. Жестовская, А.С Влияние этилметилгидроксипиридина малата на метаболическую функцию печени у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности / А.С. Жестовская, В.Г. Кукес, Е.В. Ших, Л.И. Павлова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2018. - Т.13, N 1. - С. 5-9.
9. Negro A, et al. Liquorice-induced sodium retention. Merely an acquired condition of apparent mineralocorticoid excess? A case report. *Ann Ital Med Int* 2013; 15(4): 296–300
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
11. Van Der Gugten JG, Crawford M, Grant RP, Holmes DT. Supported liquid extraction offers improved sample preparation for aldosterone analysis by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Clin Phthol* 2012; 65: 1045–8.
12. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977–982.
13. Yamashita K, Okuyama M, Nakagawa R, et al. Development of sensitive derivatization method for aldosterone in liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry of corticosteroids. *J of Chromatogr A* 2008; 1200(2): 114–21.
14. Zuber R, Anzenbacherová E, and Anzenbacher P (2002) Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. *J Cell Mol Med* 6: 189–198.

## SUMMARY

### CLINICAL DIAGNOSTIC VALUE OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE. OPPORTUNITIES OF THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION BY ETOXIDOL

<sup>1</sup>Pavlova L., <sup>1,2</sup>Kukes V., <sup>1</sup>Shih E., <sup>1</sup>Badridinova L., <sup>1</sup>Berechikidze I., <sup>1</sup>Degtyarevskaya T.

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University named after Sechenov;

<sup>2</sup>Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Products. Moscow, Russia

Purpose - to evaluate the effectiveness of a fundamentally new antioxidant drug Amodal malate in patients with chronic heart failure (CHF) and its effect on marker of oxidative stress 2,3-diphosphoglycerate -2,3-DPG regulating the dissociation of oxyhemoglobin into hemoglobin and oxygen depending on the partial pressure of oxygen in the lungs and effect on other markers of oxidative stress.

Clinical study of etoxazole was conducted in the city hospital N 23. 32 people were examined.

At the age of 55 to 76 years (men and women) with coronary heart disease, stable angina, who had a myocardial infarction with a diagnosis of chronic heart failure II-IU FC according to the NYHA classification. Hypertension was diagnosed in 15 patients and type 2 diabetes mellitus in 8 patients. The study included patients with an ejection fraction of less than 40%. Permanent atrial fibrillation was diagnosed in 6 patients.

Patients were divided into 2 groups: 1 main group, 22 patients who were added to the standard therapy with intravenous infusions of Ethylmethylhydroxypyridine malate, 2 group - control

group, 10 people who received standard pharmacotherapy of CHF.

Indicators of oxidative status, especially 2,3-DPH, were evaluated. and also, the voltage of oxygen (pO<sub>2</sub>), pCO<sub>2</sub>, pH, concentration of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), the concentration of total peroxides in the blood of these patients.

Etilmetilgidroksipiridinamaalat restores oxygenation of the blood in patients who are intravenously introduced Amodal compared with patients not receiving this treatment with CHF IV FK.

Analysis comparative assessment of treatment results shows that the addition of Ethoxide to standard therapy is most beneficial effect on patients. IU F. K. the Inclusion of the new Patriotic antioxidant drug Amodal in standard therapy of patients with CHF is pathogenetically justified and promising.

**Keywords:** chronic heart failure, Etoxidol (ethylmethylhydroxypyridine malate, oxidative stress, 2,3-DP (2,3-diphosphoglycerate).

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

<sup>1</sup>Павлова Л.И., <sup>1,2</sup>Кукес В.Г., <sup>1</sup>Ших Е.В., <sup>1</sup>Бадридинова Л.Ю., <sup>1</sup>Беречикидзе И.А., <sup>1</sup>Дегтяревская Т.Ю.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (1-й Сеченовский);

<sup>2</sup>Научный центр экспертизы состояния медицинской продукции, Москва, Россия

Цель исследования - оценка эффективности принципиально нового антиоксидантного препарата этоксида ма-

лата в лечении больных хронической сердечной недостаточностью и его влияния на маркер оксидативного стресса



- 2,3-დიფოსფოგლიცერატ (2,3-ДФГ), რეგულირებული დისოციაციის ოქსიგემოგლობინის და ჰემოგლობინის და კისლორდის ვაზისუფრობის პარციალური წაღვარდის კისლორდის ვაზისუფრობის და სხვა მარკერების ოქსიდაციური სტრესის.

კლინიკური კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში პრინციპულად ახალი ანტიოქსიდაციური პრეპარატის - ეტოქსილოლის ეფექტურობის და ოქსიდაციური სტრესის მარკერზე - 2,3-დიფოსფოგლიცერატზე (2,3-დფგ) მისი გავლენის შეფასება. ცნობილია, რომ 2,3-დფგ არეგულირებს ოქსიგემოგლობინის დისოციაციას ჰემოგლობინად და ჟანგბადად, ფილტვებში ჟანგბადის პარციალური წნევის და ოქსიდაციური სტრესის სხვა მარკერებზე გავლენის შესაბამისად.

ეტოქსილოლის (ეთილმეთილჰიდროქსიპირიდინის მალატი) კლინიკური კვლევა ჩატარდა მოსკოვის №23 საავადმყოფოში. გამოკვლეულია 55-76 წლის ასაკის 32 პაციენტი გულის იშემიური დაავადებით, სტაბილური სტენოკარდიით და გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, დიაგნოზით გულის ქრონიკული უკმარისობა (გქუ) II-IV NYHA-ს კლასიფიკაციის მიხედვით. 15 ავადმყოფს დაუდგინდა პიპერტონიული დაავადების დიაგნოზი, 8-ს - შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. კვლევაში ჩართული იყვნენ პაციენტები განდევნის ფრაქციით არაუმცირეს 40%-ისა. მოცემულ არითმიის მუდმივი ფორმა დიაგნოსტიკადა 6 პაციენტთან.

პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი (ძირითადი) - 22 პაციენტი, რომელთაც სტანდარტულ თერაპიაზე დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას.

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას და დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას და დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას და დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

### რეზიუმე

გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში ანტიოქსიდაციური თერაპიის ეფექტურობის შეფასება

<sup>1</sup>ლ.პავლოვა, <sup>2</sup>ვ.კუკუცხი, <sup>1</sup>ე.შიხი, <sup>1</sup>ლ.ბადრიდინოვა, <sup>1</sup>ი.ბერეჟნიკიძე, <sup>1</sup>ტ.დგეტიარეცკაია

<sup>1</sup>მოსკოვის ი.სენენოვის სახელობის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

<sup>2</sup>სამედიცინო პროექტის მდგომარეობის ექსპერტიზის სამეცნიერო ცენტრი, მოსკოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში პრინციპულად ახალი ანტიოქსიდაციური პრეპარატის - ეტოქსილოლის ეფექტურობის და ოქსიდაციური სტრესის მარკერზე - 2,3-დიფოსფოგლიცერატზე (2,3-დფგ) მისი გავლენის შეფასება. ცნობილია, რომ 2,3-დფგ არეგულირებს ოქსიგემოგლობინის დისოციაციას ჰემოგლობინად და ჟანგბადად, ფილტვებში ჟანგბადის პარციალური წნევის და ოქსიდაციური სტრესის სხვა მარკერებზე გავლენის შესაბამისად.

ეტოქსილოლის (ეთილმეთილჰიდროქსიპირიდინის მალატი) კლინიკური კვლევა ჩატარდა მოსკოვის №23 საავადმყოფოში. გამოკვლეულია 55-76 წლის ასაკის 32 პაციენტი გულის იშემიური დაავადებით, სტაბილური სტენოკარდიით და გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, დიაგნოზით გულის ქრონიკული უკმარისობა (გქუ) II-IV NYHA-ს კლასიფიკაციის მიხედვით. 15 ავადმყოფს დაუდგინდა პიპერტონიული დაავადების დიაგნოზი, 8-ს - შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2. კვლევაში ჩართული იყვნენ პაციენტები განდევნის ფრაქციით არაუმცირეს 40%-ისა. მოცემულ არითმიის მუდმივი ფორმა დიაგნოსტიკადა 6 პაციენტთან.

პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი (ძირითადი) - 22 პაციენტი, რომელთაც სტანდარტულ თერაპიაზე დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას.

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას და დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას და დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას და დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

პაციენტები იღებდნენ გქუ-ის სტანდარტულ თერაპიას და დამატებით ეტოქსილოლის ინტრა-

## ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup>Бекбергенова Ж.Б., <sup>1</sup>Дербисалина Г.А., <sup>1</sup>Умбетжанова А.Т., <sup>2</sup>Бедельбаева Г.Г.

<sup>1</sup>Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана», Нур-Султан;

<sup>2</sup>Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республики Казахстан

Последние 15 лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и составляют около 31% смертей во всем мире. По данным исследования Global Burden of Disease (GBD), в 2015 г. в мире выявлено 422 млн. случаев сердечно-сосудистых заболеваний, а смертность от них увеличилась с 12,6 млн. в 1990 г. до 17,9 млн. в 2015 г. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2013 г. постановила разработать план согласованных мер по снижению смертности от ССЗ на 25% к 2025 году [1]. Они были обновлены на Всемирной ассамблее здравоохранения [2] и направлены на снижение поведенческих и метаболических факторов риска развития неинфекционных заболеваний и усовершенствование клинических вмешательств, направленных на профилактику и лечение заболеваний.

На сегодняшний день для оценки общего сердечно-сосудистого риска используется шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [3] – системная оценка коронарного риска, в которой учтены все варианты фатальных сердечно-сосудистых событий, развитие которых возможно в течение предстоящих 10 лет жизни у лиц, не имеющих клинических проявлений ишемической болезни сердца. Шкала SCORE используется во многих странах, в частности и в Республике Казахстан (РК). Однако, ее не используют при проведении скрининга в РК.

Исследования, проведенные в различных странах, выявили ряд препятствий для оптимальной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: нехватка времени, отсутствие понимания пациентами сути заболевания и нежелание изменить образ жизни, высокая стоимость лекарств и нехватка времени для получения консультаций врача. Эти барьеры являются общими как для жителей Европы, так и Азии [4].

За последние 50 лет проведено множество контролируемых исследований, в которых сравнивались клинические исходы у бессимптомных лиц, проходивших и не проходивших подобные осмотры. Они выявили, что комплексные профилактические осмотры не приводят к снижению ни общей смертности, ни смертности от главных неинфекционных заболеваний, то есть не оказывают никакого профилактического воздействия [5,6].

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности действующей программы скрининга сердечно-сосудистых заболеваний в г. Нур-Султан.

**Материал и методы.** Проведено поперечное исследование. Критериями включения в исследование явилась диагностированная ССЗ при прохождении скрининга.

В медицинских организациях взяты списки пациентов с ССЗ, выявленными при прохождении скрининга в поликлиниках г. Нур-Султан. Перед включением в исследование у всех пациентов получено информированное согласие; исследование не противоречило Хельсинской декларации и было одобрено локальным биоэтическим комитетом Медицинского университета Астана.

Оценивались следующие показатели: суррогатные - артериальное давление (АД), холестерин, индекс массы тела

(ИМТ), объем талии; клинические исходы - осложнения, смертность, количество госпитализаций и вызовы бригад скорой помощи.

Проведен социологический опрос и клиническое обследование пациентов с выявленными ССЗ, прошедших скрининг болезней системы кровообращения в организациях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

**Результаты и обсуждение.** В исследование включено 124 пациента, трое из которых умерли вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Характеристика первичной когорты пациентов указана в таблице 1 [10-11].

Из данных таблицы 1 следует, что в выборочной совокупности преобладали представители женского пола. Вследствие того, что скрининг проводится у лиц старше 40 лет каждые два года, а с 65 лет ежегодно, средний возраст пациентов достаточно высок. Анализ отчетов скрининга факт табакокурения выявил в 9-13% случаев, причем у женщин этот показатель составил 1-3%, что намного ниже показателей, полученных в нашем исследовании. Данную разницу можно объяснить тем, что проведение скрининга ССЗ в поликлиниках города имеет номинальный характер и работники скринингового кабинета неточно указывают показатель курения или пациенты дают неправильную информацию о факте табакокурения. Необходимо обратить внимание, что в статистической карте скрининга (форма 02/у) имеется только два варианта ответа «курит» и «не курит». Не указана категория стажа курения, количество сигарет в день или является ли пациент регулярным пассивным курильщиком. Данная статистическая карта вызывает затруднение при заполнении и способствует разночтению в разных медицинских организациях или разными медицинскими работниками. Согласно отчету ВОЗ за 2014 год, показатель табакокурения в РК составляет 22,4% [7], причем у женщин - 4,5% и у мужчин - 42,4%, что объясняется тем, что выборочные совокупности отчетов по странам и нашему исследованию отличаются и не сопоставимы, так как наша совокупность - это пациенты, имеющие ССЗ. В исследовании Е.А. Риб [8], распространенность курения у больных ССЗ в стационарах 50%, что почти совпадает с нашими показателями.

Показатель потребления алкоголя согласно отчетной документации скрининга поликлиник города составил 1-2%, что значительно ниже показателей, полученных нами. Данный факт следует объяснить тем, что и для работников ПМСП и для пациентов не понятен вопрос о дозах алкоголя, рекомендуемых ВОЗ. Согласно информации, выдаваемой Google, суточные нормы алкоголя минимум в семикратном размере рекомендуется употреблять раз в неделю, причем дозировки отличаются в данных источниках и «имеют рекомендательный характер». Следовательно, возникает двойное чтение вопроса о потреблении алкоголя. Стоит заметить, что данный вопрос в статистической карте плохо воспринимается и читаем, в следствие чего легче ответить «не потребляет», чем искать предпочтительный вариант ответа.

Таблица. Исходная характеристика когорты

Характеристика/ показатель	Вся когорта в целом (n=121)	Мужской пол, n=46 (38 %)	Женский пол, n=75 (62%)	P-value
Средний возраст, лет	54,3 [52.64;55.96]	54,8 [52.15;57.45]	54 [52.11;55.89]	p>0,05
Особенности анамнеза				
Курение, n (%)	64 (52±8%)	38 (82,6±6,6%)	26 (34,7±15,5%)	p>0,05
Алкоголь, n (%)	45 (37,2±11,6%)	24 (52,2±13,8%)	21 (28±18,1%)	p>0,05
Наследственная отягощенность, n (%)	66 (54,5±8,1%)	26 (56,5±12,7%)	40 (53,3±10,6%)	p>0,05
Ежедневная физическая активность (ходьба, упражнения не менее 30 минут)	34 (28,1±14,3%)	16 (34,8±19,8%)	18 (24±20,1%)	p>0,05
Физикальное обследование и данные лабораторных анализов				
Систолическое АД (САД), мм.рт.ст.	144,3 [141.61;146.99]	143,2 [138.98;147.42]	145,1 [141.68;148.52]	p>0,05
Диастолическое АД (ДАД), мм.рт.ст.	90,2 [89.02;91.38]	90,4 [88.26;92.54]	90 [88.55;91.45]	p>0,05
ИМТ	31,8 [30.93;32.67]	30,9 [29.51;32.29]	31,7 [30.59;32.81]	p>0,05
Объем талии (ОТ)	89,1 [86.88;91.52]	86,1 [82.31;89.89]	91,9 [89.03;94.77]	p>0,05
Холестерин	5,9 [5.85;5.95]	5,8 [5.71;5.89]	5,9 [5.81;5.99]	p>0,05

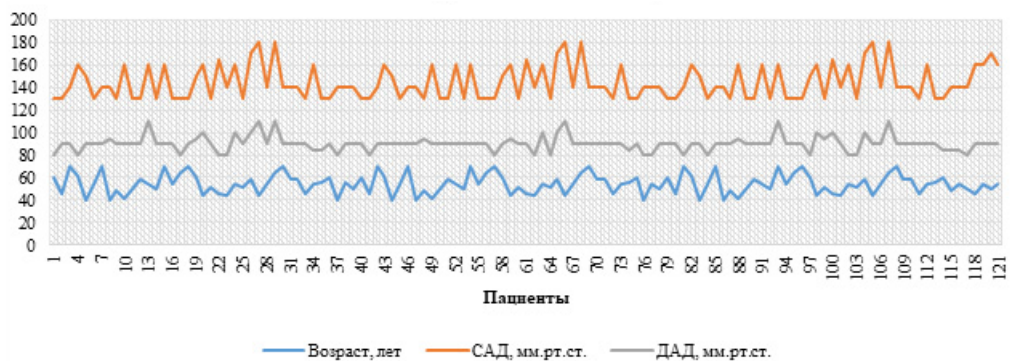


Рис. 1. Показатели АД в зависимости от возраста

Достоверность данных информированности пациентов касательно их наследственности о ССЗ у прямых родственников оставляет сомнения, так как большинство пациентов затруднились с ответом. У пациентов с ССЗ старше 60 лет имелись дети 40 лет и старше, которые согласно возрасту и наличию ССЗ у одного из родителей должны пройти оппортунистический скрининг или скрининг согласно возрасту, однако, не знали, что находятся в группе риска и не планировали посетить организацию ПМСП. Данный факт свидетельствует о низкой просвещенности пациентов о рисках заболеваний, несмотря на высокие показатели заболеваемости, смертности и осложнений данных патологий, на длительную продолжительность заболеваний и диспансеризации большей части пациентов в течение многих лет.

Достоверность данных о ежедневной физической активности (ходьба, упражнения не менее 30 минут) оставляет сомнения, так как сами пациенты трудоспособного возраста отмечают, что в выходные дни не выходят из квартир, в будние дни добираются на работу на общественном или личном транспорте и, в большинстве случаев, ведут сидячий образ жизни.

Согласно отчетно-учетной документации (форма 025/у)

липидного профиля при скрининговом обследовании определялся только уровень общего холестерина, что является не самым лучшим индикатором атеросклероза. Однако, участковые врачи, назначая статиноtherпию, опираются на этот показатель.

Согласно европейским рекомендациям 2018 года [9] по артериальной гипертензии, при постановке диагноза с целью исключения гипертензии «белого халата» или гипердиагностики всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) или согласно рекомендациям 2015 года - домашнее измерение АД. Однако, в скрининговой программе не предусмотрено обследование СМАД или домашнего измерения АД. Согласно протоколу диагностики и лечения артериальной гипертензии Республики Казахстан 2015 года, обследование СМАД не является обязательным и проводится на усмотрение лечащего врача по показаниям. В нашем случае, так как пациенты проживали в разных частях города, не было возможности приглашать их на прием и клиническое обследование проводилось на дому. При наличии повышенных значений АД оказывали соответствующую помощь больному, а лечащему врачу давали рекомендации и активы.

На рис. 1 показано, что размах САД составляет от 130 до 180 мм.рт.ст, ДАД от 80 до 110 мм.рт.ст. Среднее систолическое АД составляет 144,3 [141.61;146.99] мм.рт.ст. и ДАД 90,2 [89.02;91.38] мм.рт.ст., что соответствует показателям артериальной гипертензии I степени согласно седьмого отчета Совместной национальной комиссии по АГ (США, 2003).

Для оценки влияния различных показателей у пациентов на повышение САД проведен дисперсионный анализ. В результате подтвердилось, что гендерный признак не влияет на уровень АД, а такие показатели как возраст, ИМТ, объем талии, общий холестерин - влияют.

При клиническом обследовании измерили рост и вес пациентов и рассчитали ИМТ. 8 пациентов из 121 имели индекс массы тела в пределах нормы, у остальных определялась либо избыточная масса тела, либо ожирение различной степени. Показатель среднего ИМТ - 31,8 [30.93;32.67]. Учитывая, что при осмотре у большинства пациентов АД было повышенным, решено рассчитать корреляционную связь Пирсона между ИМТ и АД у пациентов, так как наше распределение близко к нормальному.

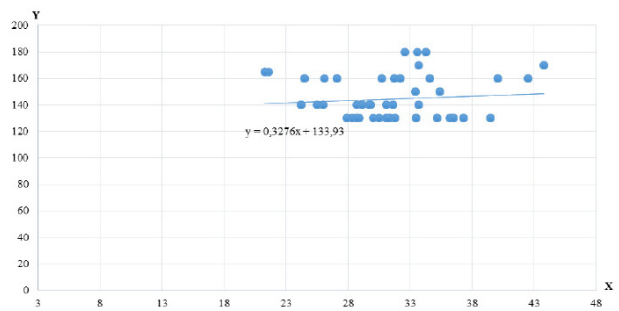


Рис. 2. Корреляционный анализ связи ИМТ и САД

На рис. 2 на оси x находится показатель ИМТ, на у- АД. При корреляционном анализе Пирсона определили, что связь между исследуемыми признаками - прямая, сила связи по шкале Чеддока – слабая. t-критерий Стьюдента равен 1,156. t набл.<t крит., зависимость признаков статистически не значима (p=0,249941). Уравнение парной линейной регрессии:  $y=3276x+133,93$ .

Таблица 2. Анализ данных пациентов

Характеристика/показатель	Вся когорта в целом (n=121)	Мужской пол, n=46 (38%)	Женский пол, n=75 (62%)	P-value
Особенности анамнеза				
Боли за грудиной или перебои в сердце при нагрузке, n (%)	25 (20,7±17,5%)	8 (17,4±31,5 %)	17 (22,7±20,9%)	>0,05
Головные боли, n (%)	104 (86±3,6%)	29 (63±11,1%)	75 (100%)	>0,05
Состояние субъективное улучшилось, n (%)	29 (24±15,9%)	8 (17,4±19,8%)	21 (28±18,1%)	>0,05
На диспансерном учете, n (%)	73 (60,3±7,2%)	27 (58,7±12,1%)	46 (61,3±9%)	>0,05
Изменили образ жизни, n (%)	33 (27,3±14,5%)	14 (30,4±21,8%)	19 (25,3±19,4%)	>0,05
Получают регулярно базисную терапию, n (%)	59 (48,8±9,1%)	12 (26,1±24,3%)	47 (62,7±8,7%)	>0,05
Вызывают бригаду скорой помощи по ССЗ, n (%)	43 (35,5±12%)	16 (34,8±19,8%)	27 (36±15,1%)	>0,05
Экстренно в течение года госпитализированы по ССЗ, n (%)	31 (25,6±15,2%)	12 (26,1±24,3%)	19 (25,3±19,4%)	>0,05
Участвуют в школе ИБС, АГ или ХСН, n (%)	7 (5,8±36%)	0	7 (9,3±35,3%)	>0,05

При клиническом обследовании также измеряли объем талии. Учитывая, что объем талии женщин был более 80 см, (91,9 [89.03;94.77]), решено рассчитать корреляционную связь между ОТ и АД исследуемых пациентов (рис. 3).

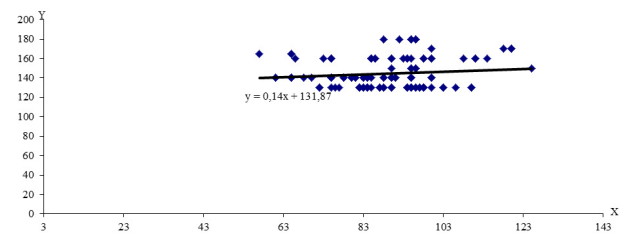


Рис. 3. Корреляционный анализ связи объема талии и САД

На рис. 3 на оси x представлены показатели объема талии, на «у» - показатели АД. Корреляционный анализ Пирсона выявил, что связь между исследуемыми признаками - прямая, сила связи по шкале Чеддока – слабая. t-критерий Стьюдента равен 1,297. t набл.<t крит., зависимость признаков статистически недостоверна (p=0.197090). Уравнение парной линейной регрессии:  $y=0,14x+131,87$ .

ИМТ и объем талии являются маркерами ССЗ, наиболее значимым из них является объем талии. На рис. 4 показана корреляционная связь между ИМТ и ОТ у исследованных пациентов.

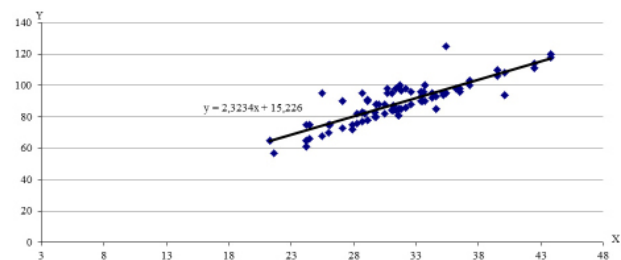


Рис. 4. Корреляционный анализ связи ИМТ и ОТ

На оси x представлены показатели ИМТ, на оси у - показатели объема талии. Корреляционный анализ Пирсона выявил прямую связь между исследуемыми признаками, сила связи по шкале Чеддока – сильная.

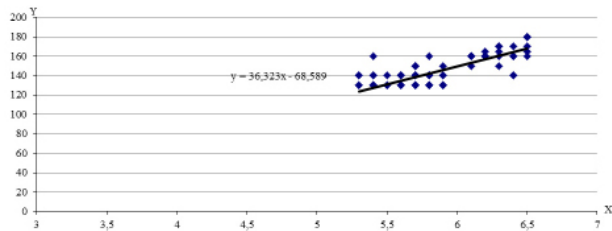


Рис. 5. Корреляционный анализ связи холестерина и САД

На рис. 5 на оси x представлены показатели общего холестерина, на оси y - показатели АД. Корреляционный анализ Пирсона выявил прямую связь между исследуемыми признаками, сила связи по шкале Чеддока – сильная. Уравнение парной линейной регрессии:  $y=36,323x-68,589$ .

В ходе исследования пациенты опрошены на наличие жалоб, проанализированы амбулаторные карты, журналы вызовов участковых врачей, количество госпитализаций, диспансеризаций. Данные представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 явствует, что 73 (60,3%) пациента состояли на диспансерном учете, базисную терапию получали 59 (50%) пациентов, что позволяет судить о неудовлетворительном комплайнсе, в результате чего, в первый год образ жизни изменили лишь 33 (27%) пациента. Одним из последствий комплайнса являются вызовы бригад скорой помощи и рост количества экстренных госпитализаций.

Анализ данных посредством критерия Пирсона выявил, что между показателями: боль за грудиной или перебои в сердце при нагрузке, отягощенная наследственность, улучшение общего самочувствия, взятие на диспансерный учет, физическая активность, изменение образа жизни, вызовы бригады скорой помощи, экстренные госпитализации и гендерным признаком взаимосвязь статистически незначимая ( $p>0,05$ ). Однако между показателями головной боли, курением, потреблением алкоголя, регулярным приемом базисной терапии и гендерным признаком связь статистически значимая ( $p<0,05$ ).

**Выводы.** Клиническая эффективность скрининговой программы ССЗ в г. Нур-Султан оценена как низкая. Одним из основных показателей эффективности скрининга является показатель смертности. По данным проведенного исследования, только 2/3 респондентов взяты на диспансерный учет, 1/4 полностью меняют свой образ жизни, 1/2 - частично, 3/4 респондентам назначено лечение, из них только половина принимают лечение регулярно, 1/2 респондентов продолжают вызывать бригаду скорой помощи, 1/3 респондентов экстренно госпитализируются в стационар, большая часть не участвует в школах хронических больных, только у 1/3 респондентов родственники прошли скрининг, у 1/2 пациентов субъективное состояние несколько улучшилось после прохождения скрининга.

Выявленная низкая эффективность скрининговой программы сердечно-сосудистых заболеваний ставит перед необходимостью пересмотра комплексной программы обучения врачей, медсестер ПМСП и населения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jakab M, Farrington J, Borgermans L, Mantingh F, редакторы. Системы здравоохранения в борьбе с неинфекционными заболеваниями: время для амбиций. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2018.
2. ВОЗ. Борьба с НИЗ. Решения, оптимальные по затратам, и другие рекомендуемые мероприятия по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. Женева: Всемирная организация здравоохранения 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259464/WHO-NMH-NVI-17.9-rus.pdf?sequence=100>
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmson L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003; 24(11): 987-1003.
4. Ferrante D, Konfino J, Linetzky B, Tambussi A, Laspiur S. Barriers to prevention of cardiovascular disease in primary care settings in Argentina. Rev Panam Salud Publica. 2013; 33:259-266.
5. Torben Jorgensen, Rikke Kart Jacobsen, Ulla Toft, Mette Aadahl, Charlotte Glümer and Charlotta Pisinger. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. BMJ. 2014; 348: 3617.
6. Krogsboll L. T., Jorgensen K. J., Grønhøj L. C., Gotzsche P. C. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 345: e7191. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7191>
7. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (Global Adult Tobacco Survey (GATS)). Республика Казахстан, 2014 г.
8. Риб Е.А. Прогностическая эффективность предикторов внезапной сердечной смерти при сохранной и умеренно сниженной фракции выброса левого желудочка ишемического генеза. Диссертация PhD по специальности: 6D110100 – «МЕДИЦИНА». Астана: 2018.
9. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal 2018; Volume 39, Issue 33: Pages 3021-3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
10. Bekbergenova Zh., Derbissalina G. Effectiveness of the screening program of cardiovascular diseases in the Republic of Kazakhstan. November 2017. The European Journal of Public Health 27(suppl\_3). DOI:10.1093/eurpub/ckx186.190
11. Bekbergenova Zh., Derbissalina G., Umbetzhanova A., Koikov V., Bedelbayeva G. Evaluating the effectiveness of a screening program for cardiovascular diseases in Kazakhstan. November 2019. The European Journal of Public Health 29(Supplement\_4). DOI: 10.1093/eurpub/ckz186.229

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF THE SCREENING PROGRAM OF CARDIOVASCULAR DISEASES

<sup>1</sup>Bekbergenova Zh., <sup>1</sup>Derbissalina G., <sup>1</sup>Umbetzhanova A.,  
<sup>2</sup>Bedelbayeva G.

<sup>1</sup>NJSC "Medical University of Astana", Nur-Sultan;  
<sup>2</sup>NJSC "Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov", Almaty, Republic of Kazakhstan

Cardiovascular diseases continue to occupy a leading position in the mortality structure of the Republic of Kazakhstan (RK).

Purpose - to evaluate the clinical effectiveness of the current CVD screening program in Nur-Sultan. A cross-sectional study, sociological survey and a clinical examination of patients with identified CVD who underwent screening of circulatory system diseases in primary health care organizations (PHC) were conducted. The study included 124 patients, three of whom died due to cardiovascular complications. The average age of patients during the examination is 54.3 [95% CI: 52.64; 55.96], of which 38% are men and 62% are women. The fact of smoking - 64 (52±8%), alcohol - (37,2±11,6), family history - 66 (54,5±8,1), daily physical activity - 34 (28.1±14.3). The mean systolic blood pressure (BP) is 144.3 [95% CI: 141.61; 146.99] and diastolic blood pressure 90.2 [95% CI: 89.02; 91.38] mmHg. Most respondents have varying degrees of obesity. The average BMI is 31.8 [95% CI: 30.93; 32.67]. The average waist size is 89.1 [95% CI: 86.88; 91.52], while the waist size in women exceeds 80 cm - 91.9 [95% CI: 89.03; 94.77] and the waist size in men 86.1 [95% CI: 82.31; 89.89]. The average values of total cholesterol. 5.9 [95% CI: 5.85; 5.95]. We interviewed patients for complaints, examined outpatient records, and an survey log: chest pains or cardiac rupture during exercise were noted in 25 people (20,7±17.5), improvement of subjective state-in 29 (24±15.9), regular receipt of basic therapy in 59 (48.8±9.1), calling an ambulance team in 43 (35.5±12), urgent hospitalization during the year - 31 (25.6±15.2) and 7 patients (5,8±36%) participated in school of cardiovascular disease.

The revealed low effectiveness of the screening program for cardiovascular diseases makes it necessary to review the comprehensive training program for doctors, nurses, PHC and the population.

**Keywords:** screening, cardiovascular disease, observation.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГОВОЙ ПРОГРАММЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup>Бекбергенова Ж.Б., <sup>1</sup>Дербисалина Г.А.,  
<sup>1</sup>Умбетжанова А.Т., <sup>2</sup>Бедельбаева Г.Г.

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан;  
<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

Лидирующие позиции в структуре смертности Республики Казахстан (РК) продолжают занимать сердечно-сосуди-

стые заболевания (ССЗ). Цель исследования - оценка клинической эффективности действующей программы скрининга сердечно-сосудистых заболеваний в г. Нур-Султан.

Проведены поперечное исследование, социологический опрос и клиническое обследование пациентов с выявленными ССЗ, прошедших скрининг болезней системы кровообращения в организациях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

В исследование включены 124 пациента, трое из них умерли вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст пациентов при обследовании составил 54,3 [95% ДИ: 52,64; 55,96], из них 46 (38%) составляют мужчины и 75 (62%) - женщины. Факт курения выявлен у 64 (52±8%) пациентов, алкоголя - у 45 (37,2±11,6%), наследственной отягощенности - у 66 (54,5±8,1%), ежедневной физической активности - у 34 (28,1±14,3) пациентов. Среднее систолическое артериальное давление (АД) составило 144,3 [95% ДИ: 141,61; 146,99], диастолическое АД - 90,2 [95% ДИ: 89,02; 91,38] мм.рт.ст. Большинство респондентов имели разную степень ожирения. Средний ИМТ составил 31,8 [95% ДИ: 30,93; 32,67], средний размер талии - 89,1 [95% ДИ: 86,88; 91,52], при этом размер талии у женщин превышал 80 см у 91,9 [95% ДИ: 89,03; 94,77]; размер талии у мужчин 86,1 [95% ДИ: 82,31; 89,89]. Средние значения общего холестерина. 5,9 [95% ДИ: 5,85; 5,95]. Пациенты опрошены на предмет жалоб, проанализированы амбулаторные карты, журнал обследования: боли в груди или перебои в работе сердца во время упражнений отмечали 25 (20,7±17,5%) пациентов, улучшение субъективного состояния - 29 (24±15,9%), регулярное получение базовой терапии - 59 (48,8±9,1%), вызовы бригады скорой помощи - 43 (35,5±12%), экстренную госпитализацию в течение года - 31 (25,6±15,2) пациент и принимали участие в школе сердечно-сосудистых заболеваний 7 (5,8±36%) пациентов.

Выявленная низкая эффективность скрининговой программы сердечно-сосудистых заболеваний ставит перед необходимостью пересмотра комплексной программы обучения врачей, медсестер ПМСП и населения.

## რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების სკრინინგული პროგრამის კლინიკური ეფექტურობის

<sup>1</sup>ქ. ბეკბერგენოვა, <sup>1</sup>გ.დერბისალინა, <sup>1</sup>ა.უმბეტჯანოვა,  
<sup>2</sup>გ.ბედელბაევა

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქ.ნურ-სულტანი;  
<sup>2</sup>ყაზახეთის ს.ასფენდიაროვის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალმატი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

ყაზახეთის რესპუბლიკაში სიკვდილიანობის სტრუქტურაში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები წამყვან პოზიციებზე რჩება.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მოქმედი სკრინინგული პროგრამის კლინიკური ეფექტურობის შეფასება ქალაქ ნურ-სულტანში.

ჩატარდა ქროს-სექციური კვლევა, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მქონე იმ პაციენტების სოციოლოგიური გამოკითხვა და კლინიკური კვლევა, რომელთაც სისხლის მიმოქცევის სისტემის დაავადებების სკრი-

ნინგი გაიარეს პირველადი სამედიცინო-სანიტარიული დასმარების ორგანიზაციებში.

კვლევაში ჩართული იყო 124 პაციენტი, რომელთაგან სამი გარდაიცვალა გულ-სისხლძარღვთა გართულებების გამო. პაციენტების საშუალო ასაკი – 54,3 წელი (95% სანდოობის ინტერვალი (სი): 52,64; 55,96), მათგან მამაკაცი – 38%, ქალი – 62%. თამბაქოს მოხმარება 64 (52±8%) პირი, ალკოჰოლს – 45 (37,2±11,6%), ყოველდღიურ ფიზიკური აქტივობას აღნიშნავდა 34 (28,1±14,3) პაციენტი. საშუალო სისტოლური წნევა შეადგენდა 144,3 mmHg (95% სი: 141,61; 146,99), დიასტოლური არტერიული წნევა – 90,2 mmHg (95% სი: 89,02; 91,38). რესპოდენტების უმეტესობას ჰქონდა სიმსუქნის სხვადასხვა ხარისხი. სხეულის მასის ინდექსი საშუალოდ შეადგენდა 31,8-ს (95% სი: 30,93; 32,67), წელის გარშემოწერილობა – 89,1 სმ (95% სი: 86,88; 91,52), ამასთან, ქალებში ეს უკანასკნელი 80 სმ-ს აღემატებოდა 91,9%-ში (95% სი: 89,03; 94,77); მამაკაცებში

წელის გარშემოწერილობა შეადგენდა 86,1 სმ (95% სი: 82,31; 89,89); საერთო ქოლესტერინის მანვენებლებელი – 5,9 (95% სი: 5,85; 5,95). პაციენტები გამოკითხულ იქნა ჩივილების არსებობის მხრივ, გაანალიზდა ამბულატორიული ბარათები და კვლევის ჟურნალები; ტკივილს გულმკერდის არეში და გულისცემის რიტმის დარღვევას ფიზიკური ვარჯიშის დროს აღნიშნავდა 25 (20,7±17,5) პირი, სუბიექტური მდგომარეობის გაუმჯობესებას – 29 (24±15,9), ბაზისურ თერაპიას რეგულარულად იღებდა – 59 (48,8±9,1), სასწრაფო დასმარების ბრიგადა გამოიძახა 43-მა (35,5±12), წლის განმავლობაში ექსტრემალური ჰოსპიტალიზაცია აღნიშნა 31 (25,6±15,2), გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების სკოლას ეწვებოდა 7(5,8±36%) პაციენტი.

გამოვინდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების სკრინინგის დაბალი ეფექტურობა, რაც მოითხოვს ექიმების, მედიკოსების და საზოგადოების გადამზადების კომპლექსური პროგრამის გადახედვას.

## МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ ФЕНОМЕНА МИКРОБНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ (ОБЗОР)

Комаров Т.В., Аманова Д.Е., Тургунов Е.М.

*Медицинский университет Караганды, Республика Казахстан*

Острая мезентериальная ишемия (ОМИ) – симптомокомплекс, характеризующийся нарушением кровоснабжения различных участков тонкой кишки, что приводит к ишемии и вторичным воспалительным изменениям кишечной стенки [4,12,26].

Понятие мезентериальной ишемии включает в себя множество патогенетических механизмов, вызванных ухудшением перфузии крови как в тонком, так и толстом кишечнике. В зависимости от локализации процесса и вида кровоснабжающего сосуда различают острую артериальную мезентериальную ишемию (ААМИ), острую венозную мезентериальную ишемию (АВМИ), неокклюзионную мезентериальную ишемию (NOMI), ишемическое/реперфузионное повреждение (I/R), ишемический колит (IC) [4].

На территории Великобритании доля пациентов с ОМИ составила 0,63 на 100,000 населения в год [16]. На территории США, по данным [5], пациенты с ОМИ составляют от 0,09% до 0,2% всех обращений, точный процент неизвестен. В 70-80% случаев ишемия стенки кишки вызвана артериальной эмболией или тромбозом в бассейне верхней брыжеечной артерии. Менее распространенными причинами являются венозный тромбоз и нетромботические механические причины, такие как ущемленная грыжа [40].

Смертность при острой мезентериальной ишемии колеблется в пределах от 50 до 70%, в некоторых случаях достигает 90% [4,11,12]. Высокая летальность при данной патологии обусловлена развитием фатальных осложнений: перитонит, сепсис, септический шок; а также трудностями диагностики заболевания, ввиду отсутствия специфической клинической картины и симптоматики [24,27,30]. Существует большое разнообразие клинических проявлений мезентериальной ишемии. Классически клиническая картина ОМИ ассоциируется с острым началом, сильной болью в животе, несоответствующей результатам физикального об-

следования. Перитонит и септицемия развиваются после трансмурального прогрессирования ишемии [30,34].

При лабораторном исследовании, как правило, выявляется повышение лейкоцитов в крови до  $20 \times 10^9/\text{л}$ , сывороточной амилазы; высокий уровень лактата сыворотки и системный ацидоз диагностируются в более поздние сроки развития заболевания [36]. Необходимо отметить повышение уровня D-димера в крови, патогномичного для большинства заболеваний, связанных с нарушением перфузии внутренних органов [30].

Следует отметить, что в точности определения и постановке диагноза ОМИ основную роль играют методы визуальной диагностики. Согласно рекомендациям Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (2010), золотым стандартом диагностики мезентериальной ишемии является ангиография [28].

Помимо ангиографии в диагностике ОМИ используются и другие методы визуализации, которые в рутинной практике показали различный уровень эффективности. В 2000 году разработано диагностическое руководство по проблемам мезентериальной ишемии, компьютерная томография в ангио режиме (КТ-ангиография или КТА), согласно данного руководства, казалась многообещающей методикой визуальной диагностики мезентериальной ишемии, но на тот момент не имелось достаточного опыта работы с этой методикой [40]. Тем не менее, за последнее десятилетие компьютерная томография в ангиорежиме является наиболее предпочтительным методом визуальной диагностики ишемии, что объясняется её малоинвазивностью, минимальной трудоёмкостью и ресурсоёмкостью, а также экономической доступностью [40]. На сегодняшний день КТА заменила ангиографию и является «золотым стандартом» в диагностике мезентериальной ишемии с чувствительностью и специфичностью 0,96 и 0,94, соответственно [40].

Одним из наиболее значимых звеньев патогенеза грозных осложнений ОМИ является бактериальная транслокация, которая в поздний период ишемии кишки приводит к возникновению перитонита, сепсиса, а в тяжёлых случаях к гибели пациента.

Бактериальная транслокация (БТ) – феномен миграции жизнеспособных бактерий из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к внекишечным участкам, таким как мезентериальный комплекс лимфатических узлов, печень, селезёнка, почки и системный кровоток [9,20].

В нормальных условиях кишечный барьер обладает большей динамичностью и эффективной защитой, с внешней стороны кишечная стенка широко обсеменена большим спектром микробной флоры, тогда как внутренняя сторона кишки остаётся фактически стерильной [28]. Однако, в определённых, чаще патологических, условиях, таких как воздействие токсинов, лекарственных препаратов, патогенной флоры, при воспалительных процессах стенки кишки возможно ослабление или дестабилизация целостности эпителиальной стенки кишечника [28].

Нарушение целостности проницаемости кишечной стенки - «дырявая кишка» - может привести к микробной (бактериальной) транслокации, миграция бактериальных агентов и/или их метаболитов в кровоток может сделать человека восприимчивым к различным типам заболеваний, вызывая хроническую или острую воспалительную реакцию [28,32,37].

Существуют три основных механизма, способствующих бактериальной транслокации, изученных на животных моделях [9,40]:

- нарушение экологического равновесия в просвете кишки, что приводит к прогрессивному росту условно патогенной и патогенной микрофлоры;
- повышенная проницаемость кишечного слизистого барьера;
- нарушение механизмов иммунной защиты.

Методы регистрации факта БТ в последние годы привлекают активное внимание исследователей. К потенциальным биомаркерам микробной транслокации причислено множество молекулярных соединений, таких как рецептор sCD14, липополисахарид бактерий (LPS/эндотоксин), липополисахарид связывающий белок (LBP), кальпротектин и прокальцитонин (PCT), обнаружение бактериальной ДНК [17].

Бактериальный эндотоксин способствует синтезу липополисахарида (LPS), липополисахарид-связывающего белка (LBP) и образует комплекс LPS-LBP, который связывается с CD14. [1]. В проведённом исследовании методом мультифакториального анализа установлено, что повышение уровня LBP явилось единственным фактором, независимо ассоциированным с тяжёлой бактериальной инфекцией [2]. Присутствие калпротектина в кале количественно связано с миграцией нейтрофилов в кишечнике и поэтому рассматривается как маркер воспалительных изменений в стенке кишечника [15]. Диагностика большинства биомаркеров транслокации и системной воспалительной реакции проводится методом иммуноферментного анализа (ИФА), обладающего как рядом преимуществ, так и недостатков. Основные качества данного метода указаны в таблице.

Каждый из указанных выше биомаркеров имеет свои преимущества и недостатки, и, хотя ни один биомаркер не превосходит другие, необходимы дальнейшие исследования для полной оценки их роли в диагностике БТ. Бактериальная ДНК и LPS являются микробными компонентами, которые связаны с выраженной воспалительной реакцией во внекишечных участках, но оба имеют переменную скорость обнаружения [17].

Как известно, в просвете кишки одновременно находится широкий спектр микробных ассоциаций, потенциально способных к транслокации, следовательно, изучение диагностических методик, позволяющих распознать данный феномен, является крайне значимым научным аспектом. Рутинный бактериологический анализ обладает низкой чувствительностью к выявлению бактериальной транслокации [38]. Преимуществом культурального метода является относительно высокая специфичность исследования и возможность лабораторного моделирования терапевтического воздействия на микроорганизмы и учёт его эффективности. Недостатками являются длительность исследования, высокие требования к забору материала, повышенные требования к квалификации персонала лабораторий. Достаточно часто при бактериологическом анализе выявляется ложноположительный результат, а на фоне ранней антибактериальной терапии препаратами широкого спектра диагностика транслокации и вовсе невозможна [36].

Таблица. Преимущества и недостатки различных типов ИФА [33]

Метод	Преимущества метода	Недостатки метода
Прямой ИФА	-Быстрый; -Вторичная перекрестная реактивность антител устранена;	- Низкая чувствительность; - Специфические антитела для каждого ИФА; -Трудоемкий и дорогой;
Непрямой ИФА	-Высокая чувствительность; -Экономичный; -Гибкий; может использовать много первичных антител;	-Риск перекрестной реакции между вторичными антителами;
«Сэндвич» ИФА	-Необходимость минимальной очистки образца; -Высокая чувствительность и специфичность;	-Необходимо использовать «подходящие пары» первичных и вторичных антител; -Трудоемкий и дорогой;
Конкурентный ИФА	-Необходимость минимальной очистки образца; -Используется для измерения большого диапазона антигенов в образце; -Используется для мелких антигенов; -Низкая вариабельность;	-Низкая специфичность, поэтому не может быть использован с разбавленными образцами;



На сегодняшний день имеются данные, согласно которым считается, что более высокой чувствительностью к определению отдельных видов бактерий (*E.coli*) в системном кровотоке при бактериальной транслокации, вызванной массивной резекцией кишечника, обладает методика полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением специфичных праймеров [3,19]. Данный метод является быстрым и точным средством амплификации и детекции бактериальной ДНК [29]. Методика амплификации позволяет клонировать и манипулировать генами для большинства биомедицинских исследований и облегчает диагностику генетических, инфекционных и онкологических заболеваний [23].

Существует несколько типов ПЦР (конвенциональная, цифровая количественная, в реальном времени, с обратной транскриптазой), каждая из них обладает своими уникальными свойствами [35,39]:

- Конвенциональная ПЦР имеет строго определённое количество циклов (30-40), после чего анализируется накопление двуцепочечных молекул ДНК в реакционной смеси [8];

- Цифровая количественная ПЦР характеризуется следующими показателями: реакционная смесь, содержащая флуоресцентный краситель, разбивается на огромное число микроскопических объёмов. По окончании реакции проводится анализ долей на наличие флуоресценции [22];

- ПЦР в режиме «реального времени» (Real-time PCR) подразумевает регистрацию амплифицированной ДНК на протяжении всего цикла. Это позволяет построить графическое изображение циклов реакции и рассчитать количество изучаемых молекул ДНК в образцах [6];

- ПЦР с обратной транскриптазой - в процедуре данного варианта применяется реакция с использованием фермента ревертазы. Далее применяется любой из вышеперечисленных типов ПЦР [14].

Использование обратных транскриптаз для оценки уровня РНК и расширение технологии ПЦР для количественного определения амплификации ДНК в режиме реального времени принесло значительные успехи в применении данного метода [14].

Ранее, как аналитический метод, оригинальная ПЦР имела серьёзные ограничения в применении. При проведении реакции требовалась амплификация последовательности ДНК, с последующим анализом конечного продукта реакции, количественная оценка которого была затруднена, так как при ПЦР количество конечного продукта реакции было неизменным независимо от первоначального количества молекул шаблона ДНК [21]. В последующем данный метод был заменён ПЦР в реальном времени.

В разрезе изучения явления микробной транслокации метод ПЦР в режиме реального времени является более предпочтительным, т.к. обладает большей чувствительностью при детекции микроорганизмов, чем обычный метод культивирования [10]. Данный тип ПЦР помогает диагностировать явление бактериальной транслокации в раннем послеоперационном периоде, что позволяет выделить группу пациентов с высоким риском послеоперационных инфекционных осложнений. [26] Однако, в некоторых областях исследований, например прикладной микробиологии, применение этой техники достаточно ограничено, несмотря на явные преимущества перед традиционными методами [26]. Пробел в использовании ПЦР в реальном времени, возможно, объясняется сложностью экстракции нуклеиновых кислот из проб окружающей среды и высокой чувствительностью системы количественной ПЦР в реальном времени

к химическим компонентам, соэкстрагированным из проб окружающей среды [6].

Разработка более надёжной платформы количественной ПЦР в реальном времени является одним из возможных решений этой проблемы [13]. Позволяя качественно и количественно определять колебания в экспрессии генов, эти методы расширили знание о патогенетических механизмах большого числа заболеваний и в настоящее время служат основой для диагностики и фундаментальных научных исследований [18].

Преимущества молекулярно-генетического метода ПЦР заключаются в том, что для достоверной детекции требуется небольшое количество образца (0,1-5 нг ДНК или РНК); при real-time ПЦР возможна кратковременная амплификация до  $10^6$ - $10^9$  копий (примерно 100 нг ДНК), обычно требующая от нескольких часов до 2-3 дней [31].

Ген 16S рРНК в настоящее время является наиболее важной мишенью в исследованиях эволюции бактерий и экологии [7]. Он высоко консервативен и содержит гипервариабельные области в диапазоне от области V1 до V9. Секвенирование гена 16S рРНК требует амплификации выбранного вариабельного участка с помощью ПЦР с использованием различных «универсальных» праймеров с последующим секвенированием. Область V4 гена 16S рРНК настоятельно рекомендована в качестве «золотого стандарта» для профилирования микробиома кишечника человека консорциумом MetaHit [30].

В то же время в литературе исследований, посвящённых неспецифической диагностике бактериальной транслокации при помощи универсальных праймеров не обнаружено. Таким образом, остаётся открытой возможность диагностики транслокации более широкого спектра микроорганизмов при помощи универсального праймера.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37(1):208-17.
2. Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 2004;363(9421):1608-10.
3. Aldazábal P, García Urkía N, Asensio AB, García Arenzana JM, Bachiller P, Eizaguirre I. Detection of bacterial translocation by polymerase chain reaction in an experimental short bowel model *Cir Pediatr*. 2008; 21(3):121-4.
4. Alfonso Reginelli, Francesca Iacobellis, Daniela Berritto, Giuliano Gagliardi, Graziella Di Grezia, Michele Rossi, Paolo Fonio, and Roberto Grassi Mesenteric ischemia: the importance of differential diagnosis for the surgeon; *BMC Surgery*. 2013; 13(Suppl 2): S51.
5. Alin Gragossian; Patrick Dacquel. Mesenteric Artery Ischemia StatPearls [Internet]
6. Arya M, Shergill IS, Williamson M, Gommersall L, Arya N, Patel HR. Basic principles of real-time quantitative PCR. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005;5(2):209-19.
7. Baker GC, Smith JJ, Review and re-analysis of domain-specific 16S primers. *J Microbiol Methods*. 2003;55(3):541-55.
8. Bell J. The polymerase chain reaction. *Immunol Today*. 1989;10(10):351-5.

9. Berg RD Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol.* 1999;473:11-30
10. Bruns T, Sachse S, Straube E, Assefa S, Herrmann A, Hagel S, Lehmann M, Stallmach A. Identification of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites by means of a multiplex polymerase chain reaction. *Liver Int.* 2009;29(8):1206-14.
11. Copin P, Zins M, Nuzzo A, Purcell Y, Beranger-Gibert S, Maggiori L, Corcos O, Vilgrain V, Ronot M. Acute mesenteric ischemia: A critical role for the radiologist. *Diagn Interv Imaging.* 2018 Mar;99(3):123-134.
12. Ernst Klar, Prof. Dr. med., Parwis B Rahmanian, PD Dr. med., Arno Bucker, Prof. Dr. med., Karlheinz Hauenstein, Prof. Dr. med., Karl-Walter Jauch, Prof. Dr. med. Dr. h.c., and Bernd Luther, Prof. Dr. med. Dr. phil. Acute Mesenteric Ischemia: a Vascular Emergency DEUTSCHES ARZTEBLATT INTERNATIONAL 2012 Apr; 109(14): 249–256.
13. Gadkar Vy, Filion M. New Developments in Quantitative Real-time Polymerase Chain Reaction Technology. *Curr Issues Mol Biol.* 2014;16:1-6. Epub 2013 Apr 8.
14. Ghannam MG, Varacallo M. Biochemistry, Polymerase Chain Reaction (PCR). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-2018 Dec 10.*
15. Gundling F, Schmidtler F, Hapfelmeier A, Schulte B, Schmidt T, Pehl C, Schepp W, Seidl H. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver Int.* 2011 Oct;31(9):1406-15.
16. Huerta C, Rivero E, Montoro MA, Garcia Rodriguez LA. Risk factors for intestinal ischaemia among patients registered in a UK primary care database: a nested case control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:969–978. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04614.
17. Ioannis Koutsounas, Garyfallia Kaltsa, Spyros I Siakavellas, and Giorgos Bamias Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease *World J Hepatol.* 2015 Sep 18; 7(20): 2264–2273.
18. Ishmael FT, Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: basic science for the practicing physician *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Oct;101(4):437-43.
19. Kane TD1, Johnson SR, Alexander JW, Babcock GF, Ogle CK. Detection of intestinal bacterial translocation using PCR. *J Surg Res.* 1996 Jun;63(1):59-63.
20. Krentz T, Allen S. Bacterial translocation in critical illness. *J Small Anim Pract.* 2017 Apr;58(4):191-198.
21. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, Sindelka R, Sjöback R, Sjögreen B, Strömbom L, Ståhlberg A, Zoric N. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med.* 2006 Apr-Jun;27(2-3):95-125. Epub 2006 Feb 3.
22. Lo AC, Feldman SR. Polymerase chain reaction: basic concepts and clinical applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Feb;30(2 Pt 1):250-60.
23. Lorenz TC Polymerase chain reaction: basic protocol plus troubleshooting and optimization strategies. *J Vis Exp.* 2012 May 22;(63):e3998
24. Luther B, Mamopoulos A, Lehmann C, Klar E. The Ongoing Challenge of Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med.* 2018 Jul;34(3):217-223.
25. Miklosh Bala, Jeffry Kashuk, Ernest E. Moore, Yoram Kluger, Walter Biffl, Carlos Augusto Gomes, Offir Ben-Ishay, Chen Rubinstein, Zsolt J. Balogh, Ian Civil, Federico Coccolini, Ari Leppaniemi, Andrew Peitzman, Luca Ansaloni, Michael Sugrue, Massimo Sartelli, Salomone Di Saverio, Gustavo P. Fraga, Fausto Catena Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery; *World Journal of Emergency Surgery* 2017; 12: 38.
26. Mizuno T, Yokoyama Y, Nishio H, Ebata T, Sugawara G, Asahara T, Nomoto K, Nagino M. Intraoperative bacterial translocation detected by bacterium-specific ribosomal rna-targeted reverse-transcriptase polymerase chain reaction for the mesenteric lymph node strongly predicts postoperative infectious complications after major hepatectomy for biliary malignancies. *Ann Surg.* 2010 Dec;252(6):1013-9.
27. Montefiore Medical Center/Albert Einstein College of Medicine Bronx, New York, USA. AGA technical review on intestinal ischemia. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology.* 2000 May;118(5):954-68.
28. Nagpal R, Yadav H. Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. *Ann Nutr Metab.* 2017;71 (1):11-16.
29. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med.* 2004;164:1054–1062.
30. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C., et al. . (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59–65. 10.1038/nature08821
31. Ramesh R, Munshi A, Panda SK. Polymerase chain reaction. *Natl Med J India.* 1992 May-Jun;5(3):115-9.
32. Schietroma M, Pessia B, Colozzi S, Carlei F, Amicucci G. Does bacterial translocation influence the postoperative infections in splenectomized patients after abdominal trauma? *Surgeon.* 2018 Apr;16(2):94-100.
33. Shah K, Maghsoudlou P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *Br J Hosp Med (Lond).* 2016 Jul;77(7):C98-101.
34. Sise MJ Mesenteric ischemia: the whole spectrum. *Scandinavian Journal of Surgery* 99: 106–110, 2010
35. Staněk L. Polymerase chain reaction: basic principles and applications in molecular pathology *Cesk Patol.* 2013 Jun;49(3):119-21.
36. Strobel HJ. Basic laboratory culture methods for anaerobic bacteria. *Methods Mol Biol.* 2009;581:247-61.
37. Takesue Y, Ohge H, Uemura K, Imamura Y, Murakami Y, Yokoyama T, Kakehashi M, Sueda T. Bacterial translocation in patients with Crohn's disease undergoing surgery. *Dis Colon Rectum.* 2002 Dec;45(12):1665-71.
38. Teun C van den Heijkant, Bart AC Aerts, Joep A Teijink, Wim A Buurman, and Misha DP Luyer Challenges in diagnosing mesenteric ischemia *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 7; 19(9): 1338–1341.
39. Waters DL, Shapter FM. The polymerase chain reaction (PCR): general methods. *Methods Mol Biol.* 2014;1099:65-75.
40. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014 Jan;60(1):197-209.

## SUMMARY

### METHODS OF VERIFICATION OF THE PHENOMENON OF MICROBIAL TRANSLOCATION IN ACUTE MESENTERIAL ISCHEMIA (REVIEW)

**Komarov T., Amanova D., Turgunov E.**

*Medical University of Karaganda, Republic of Kazakhstan*

This article highlights the current problems of studying and diagnosing the phenomenon of bacterial translocation in acute

mesenteric ischemia. The urgency of problem is due to high mortality, reaching 60-70% against the background of development of systemic complications. A key element in the development of complications is the phenomenon of microbial translocation. Modern molecular genetic methods for detection of microbial DNA in intestinal ischemia allow predicting development of complications, reliably illuminate clinic and pathogenesis of this phenomenon.

**Keywords:** mesenteric ischemia, bacterial translocation, polymerase chain reaction, primers.

## РЕЗЮМЕ

### МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ ФЕНОМЕНА МИКРОБНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ (ОБЗОР)

Комаров Т.В., Аманова Д.Е., Тургунов Е.М.

*Медицинский университет Караганды, Республика Казахстан*

В статье освещены современные проблемы изучения и диагностики явления бактериальной транслокации при острой мезентериальной непроходимости. Актуальность проблемы обусловлена высокой летальностью, достигающей 60-70% на фоне развития системных осложнений. Ключевым моментом развития осложнений является феномен микробной транслокации, изучение которого в послед-

ние годы возросло по экспоненте. Молекулярно-генетические методы детекции микробной ДНК при ишемии кишки позволяют спрогнозировать развитие осложнений, осветить клинику и патогенез данного явления.

## რეზიუმე

მიკრობული ტრანსლოკაციის ფენომენის ვერიფიკაციის მეთოდები მწვავე მეზენტერიული იშემიის დროს (მიმოხილვა)

ტ.კომაროვი, დ. ამანოვა, ე.ტურგუნოვი

*ყარაგანდის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა*

სტატიაში განხილულია ბაქტერიული ტრანსლოკაციის შესწავლისა და დიაგნოსტიკის თანამედროვე პრობლემები მწვავე მეზენტერიული გაუვალობის დროს. პრობლემის აქტუალობა განპირობებულია მაღალი ლეტალობით (60-70%), სისტემური გართულებების განვითარების ფონზე. გართულებების განვითარების საკვანძო მომენტს წარმოადგენს მიკრობული ტრანსლოკაციის ფენომენი, რომლის შესწავლა ბოლო წლებში ექსპონენციურად გაიზარდა. მიკრობული დნმ-ის დეტექციის მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდები ნაწლავის იშემიის დროს იძლევა ამ მოვლენის გართულებათა განვითარების პროგნოზირების, კლინიკასა და პათოგენეზში სიცხადის შეტანის საშუალებას.

## МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ В УСЛОВИЯХ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

<sup>1</sup>Крутько В.С., <sup>1</sup>Опарин А.А., <sup>1</sup>Николаева Л.Г., <sup>1</sup>Майстат Т.В., <sup>2</sup>Колесникова Е.Н.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования;

<sup>2</sup>ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Туберкулез (ТБ) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире. В 1995 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила, что Украина переступила эпидемический порог по заболеваемости туберкулезом. За последующие 25 лет ситуация не улучшилась. В 2019 году уровень заболеваемости по данным Центра медицинской статистики МЗ Украины составил 49,2 случая на 100 тыс. населения [1], однако эти цифры занижены; по оценкам ВОЗ, в стране не выявляют каждого третьего больного. Особенностью украинской эпидемии является высокая распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). По отягощенности МЛУ-ТБ Украина занимает пятое место в мире после Беларуси, Индии, России и ЮАР. В 2016 г. показатели успешности лечения МЛУ-ТБ составили ниже 50%

в Индии, Индонезии, Мозамбике и Украине. Основными причинами таких низких показателей в Украине являются высокий уровень неэффективности лечения (18%) и частые случаи прерывания лечения (16%) [7]. Многие больные прерывают лечение едва почувствовав себя лучше и не желая проводить от двух до восьми месяцев в диспансере.

В экономически развитых странах ТБ давно перешёл в разряд «экзотических» болезней, поэтому украинская эпидемия серьёзно беспокоит «соседей». Около 5 миллионов украинцев, работающих в странах ЕС, могут стать проводниками, способствующими миграции ТБ в Европу. Эффективная борьба с ТБ основана на следующих принципах: раннем выявлении активных случаев туберкулеза, своевременном начале противотуберкулезной терапии, установлении лиц, подверженных риску заражения и инфицирования

и профилактике случаев вторичного ТБ. Реализация этих принципов зависит от возможностей использования современных методов диагностики и эффективных схем лечения ТБ, однако в ряде случаев этого недостаточно [18]. Имеется все больше доказательств роли социально-экономических детерминант здоровья человека в целом [3] и развития ТБ в частности [8,9]. Для достижения успешного результата в борьбе с туберкулезом ВОЗ определила необходимость целостного подхода, включающего устранение основных социально-экономических детерминант ТБ [21].

Влияние социальных факторов возможно на всех стадиях туберкулезного процесса: риск заражения, прогрессирование латентной формы в активное заболевание, своевременная диагностика и лечение, соблюдение режима и успешность терапии [5]. Возможность заражения *Mycobacterium tuberculosis* (МТВ) зависит от социальных факторов: проживание или работа в условиях высокой заболеваемости, плохие жилищные условия, недостаточная вентиляция жилых помещений увеличивают риск заражения [5]. Тяжелое материальное положение и плохое питание [10] повышают восприимчивость к ТБ и ограничивают своевременное обращение за медицинской помощью. Стигматизация больных туберкулезом, являющаяся социальной детерминантой, потенциально может привести к отсутствию приверженности к терапии и, как следствие, плохому результату лечения.

В последние годы углубленно изучалась роль таких факторов риска и социальных детерминант туберкулеза как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), курение, сахарный диабет (СД), потребление алкоголя и плохое питание [4]. Несмотря на известное наличие связи между потреблением алкоголя и ТБ [15,16], по сей день остаются открытыми вопросы: является ли потребление алкоголя непосредственной причиной развития ТБ, какая степень и кратность приема алкоголя имеют наибольшее триггерное значение в развитии туберкулезного процесса, имеются ли выраженные клинические особенности пациентов в условиях различной степени потребления алкоголя.

Целью исследования явился анализ клинических данных больных с впервые диагностированным туберкулезом легких в условиях различной степени потребления алкоголя.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в период 2017-2019 гг. на базе противотуберкулезных учреждений г. Харькова (Коммунальное некоммерческое предприятие харьковского областного совета «Областной противотуберкулезный диспансер №1» Коммунальное некоммерческое предприятие харьковского областного совета «Областная туберкулезная больница № 1», Государственное учреждение здравоохранения «Областная туберкулезная больница №3»). В исследовании принимали участие 102 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ), которые имели историю потребления алкоголя в анамнезе. Все пациенты находились в начале интенсивной фазы лечения и, согласно рекомендациям действующего протокола, получали стандартную четырехкомпонентную терапию (изониазид, рифампицин, пиперазинид, этиambutол) [20].

В исследование были включены 102 мужчины в возрасте от 20 до 50 лет ( $35,9 \pm 7,2$  года) с ВДТБ легких, наличием МБТ по результатам исследований мокроты (МБТ+) и отсутствием резистентности к противотуберкулезным препаратам (ПП) по результатам теста на медикаментозную чувствительность.

Пациенты исключались из исследования, если в анамнезе имели историю потребления наркотических веществ,

хронические заболевания - ВИЧ, гепатиты, бронхиальную астму, ХОЗЛ, сахарный диабет, системные, аутоиммунные, онкологические, психические заболевания.

Участникам исследования проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование. Диагноз ВДТБ легких устанавливался по результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки и лабораторных исследований мокроты - микроскопического (М), культурального и молекулярно-генетического (МГ) в соответствии с рекомендациями действующего протокола [20].

Для оценки характера потребления алкоголя проводилось интервьюирование пациентов с использованием теста Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Результат AUDIT интерпретировался согласно руководству: 0-7 баллов - низкий уровень потребления, 8-15 баллов - угрожающее здоровью потребление, 16-19 баллов - злоупотребление алкоголем, 20+ баллов - возможна алкогольная зависимость [2].

Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики, Конвенции совета Европы по правам человека и биомедицине, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено локальной этической комиссией Харьковской медицинской академии последипломного образования. От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica. Количественные данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Для описания качественной вариации изучалась частота признаков. Для сравнения значений между группами использованы t-критерий Стьюдента и тест Уилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** По результатам опросника AUDIT пациенты разделены на три группы: I группу составили больные, набравшие по результатам теста 0-7 баллов ( $n=30$ ), II группу – 8-15 баллов ( $n=44$ ) и III группу – 16 баллов и более ( $n=28$ ). В III группе максимально набранное количество баллов было 32, при этом 19 (65,5%) пациентов имели результат более 20 баллов, что соответствует возможной зависимости от алкоголя. Группы сравнения были сопоставимы между собой по возрасту (таблица).

Существует четкая взаимосвязь между степенью недостаточности питания и риском заболеваемости ТБ [10]. Полученные данные в нашем исследовании также подтверждают наличие связи: индекс массы тела (ИМТ) в группах сравнения имел тенденцию к снижению по мере нарастания уровня потребления алкоголя со статистически достоверным минимальным средним показателем в III группе ( $p<0,05$ ). Имеются данные, что качественное питание, богатое жирами, белками и углеводами, и витаминные добавки в дополнении к противотуберкулезным препаратам улучшают результаты лечения ТБ [17].

Снижение аппетита и массы тела является следствием активного туберкулезного процесса. В нашем исследовании жалобы на потерю массы тела отмечали пациенты всех групп примерно с одинаковой частотой. Однако на снижение аппетита жаловались больше в первых двух группах ( $p_{1,3}=0,049$ ,  $p_{2,3}=0,039$ ). Возможно это связано с тем, что у злоупотребляющих алкоголем пациентов чаще определяется расстройство пищевого поведения, в случаях, когда прием пищи заменяется приемом алкоголя.

Таблица. Клинические показатели групп сравнения

Показатель	I группа	II группа	III группа	Значение p
Возраст, лет	37,67±8,62	37,14±8,61	34,18±9,46	p <sub>1-2</sub> =0,455 p <sub>1-3</sub> =0,295 p <sub>2-3</sub> =0,247
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20.65±1.94	20.51±1,62	19,13±1,89	p <sub>1-2</sub> =0,63 p <sub>1-3</sub> =0,011 p <sub>2-3</sub> =0,025
t тела, С°	37,01±0,28	37,13±0,25	37,44±0,44	p <sub>1-2</sub> =0,144 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,018
Выявление, активное / пассивное	21 (70%) / 9 (30%)	26 (49,1%) / 18 (40,9%)	7 (25%) / 21 (75%)	p <sub>1-2</sub> =0,594 p <sub>1-3</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,001
Контакт	2 (6,7%)	6 (13,6%)	9 (32,1%)	p <sub>1-2</sub> =0,484 p <sub>1-3</sub> =0,011 p <sub>2-3</sub> =0,110
Отсутствие работы	23 (76,7%)	28 (63,6%)	5 (17,9%)	p <sub>1-2</sub> =0,638 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
Наличие семьи	17 (56,7%)	23 (52,2%)	3 (10,7%)	p <sub>1-2</sub> =0,821 p <sub>1-3</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> <0,001
Курение	20 (66,6%)	41 (93,2%)	27 (96,4%)	p <sub>1-2</sub> =0,024 p <sub>1-3</sub> =0,013 p <sub>2-3</sub> =0,773
Пребывание в местах лишения свободы	4 (13,3%)	10 (22,7%)	12 (42,8%)	p <sub>1-2</sub> =0,267 p <sub>1-3</sub> =0,024 p <sub>2-3</sub> =0,145
Наличие жалоб	11 (36,7%)	29 (65,9%)	28 (100%)	p <sub>1-2</sub> =0,036 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,002
Слабость	10 (33,3%)	28 (63,6%)	25 (89,2%)	p <sub>1-2</sub> =0,261 p <sub>1-3</sub> =0,008 p <sub>2-3</sub> =0,066
Снижение аппетита	14 (46,7%)	17 (38,6%)	5 (17,9%)	p <sub>1-2</sub> =0,594 p <sub>1-3</sub> =0,049 p <sub>2-3</sub> =0,039
Потеря веса	11 (36,7%)	19 (43,2%)	13 (46,4%)	p <sub>1-2</sub> =0,458 p <sub>1-3</sub> =0,351 p <sub>2-3</sub> =0,821
Кашель	10 (33,3%)	22 (50%)	29 (100%)	p <sub>1-2</sub> =0,145 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
Мокрота	9 (30%)	18 (40,9%)	24 (85,7%)	p <sub>1-2</sub> =0,393 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> <0,001
Одышка	2 (6,7%)	10 (22,7%)	15 (53,6%)	p <sub>1-2</sub> =0,182 p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,031
Рентген. форма: - очаговый	7 (23,3%)	2 (4,5%)	1 (3,4%)	p <sub>1-2</sub> =0,073 p <sub>1-3</sub> =0,041 p <sub>2-3</sub> =0,773
- инфильтративный	20 (66,7%)	32 (72,7%)	17 (60,7%)	p <sub>1-2</sub> =1,000 p <sub>1-3</sub> =0,821 p <sub>2-3</sub> =0,821

- диссеминированный	3 (10%)	10 (22,8%)	10 (37,7%)	$p_{1,2}=0,073$ $p_{1,3}=0,023$ $p_{2,3}=0,594$
Распространённые формы	6 (20%)	18 (40,9%)	24 (85,7%)	$p_{1,2}=0,057$ $p_{1,3}<0,001$ $p_{2,3}=0,008$
Наличие деструкции	11 (36,7%)	17 (38,6%)	21 (75%)	$p_{1,2}=0,565$ $p_{1,3}=0,005$ $p_{2,3}=0,022$
Количество полостей до 2	9 (30%)	12 (27,3%)	9 (32,1%)	$p_{1,2}=1,000$ $p_{1,3}=0,790$ $p_{2,3}=1,000$
более 2	2 (6,7%)	5 (11,3%)	12 (42,8%)	$p_{1,2}=0,424$ $p_{1,3}=0,004$ $p_{2,3}=0,014$
M+	10 (33,3%)	25 (56,8%)	23 (82,1%)	$p_{1,2}=0,022$ $p_{1,3}=0,002$ $p_{2,3}=0,145$
МГ+	20 (66,7%)	31 (70,5%)	23 (82,1%)	$p_{1,2}=0,393$ $p_{1,3}=0,178$ $p_{2,3}=0,777$

примечание: индексы  $_{1,2}$  и  $_{3}$  значения  $p$  соответствуют номерам групп сравнения

Анализ анамнестических и рентгенологических данных, а также результатов исследования мокроты, показал, что пациенты III группы являются более социально дезадаптированными. Только 10,7% из них состояли в браке, 17,9% имели постоянное место работы, 42,8% в прошлом пребывали в местах лишения свободы (МЛС). В процессе сбора анамнестических данных в III группе достоверно чаще обнаружено наличие возможного контакта с больным туберкулёзом. Такие результаты объясняются тем, что злоупотребление алкоголем связано с другими социально-экономическими факторами, такими, как низкий социально-экономический статус, плохие жилищные условия, недостаток питания, которые являются независимыми факторами риска развития туберкулеза и увеличивают возможность контакта с больным туберкулёзом.

В первых двух группах достоверно чаще и активно (в результате профосмотра) выявляли случаи туберкулёза, в III группе преобладало пассивное выявление. Большой удельный вес пассивного выявления позволяет судить, что злоупотребляющие алкоголем реже и несвоевременно обращаются за медицинской помощью. Установлено, что все пациенты III группы имели жалобы при поступлении, среди которых преобладали кашель (100%) с мокротой (85,7%) и общая слабость (89,2%). В I и II группах жалобы имели 36,7% и 65,9% пациентов, соответственно. В этих группах больные чаще отмечали слабость, потерю массы тела и кашель. Наличие жалоб, связанных с грудной клеткой у всех пациентов в группе злоупотребляющих алкоголем также свидетельствует о несвоевременном выявлении активного туберкулёзного процесса.

Существует несколько объяснений связи между чрезмерным потреблением алкоголя и развитием активного туберкулеза. Лица, которые употребляют чрезмерное количество алкоголя, также часто курят [6]. Полученные данные подтверждают эту тенденцию: пациенты I группы достоверно реже курили, чем пациенты II и III групп, хотя удельный вес курящих всё-таки был весьма высоким (66,6%). По данным литературы у курящих больных более высокий риск раз-

вития полостных изменений лёгких и более высокая доля положительного мазка и посева мокроты. Употребление табака значительно связано с регулярным потреблением алкоголя (пять или более раз в неделю) [15]. Курение, как и алкоголизм, связано и с другими социальными переменными, такими как бездомность и потребление наркотиков, что может привести к задержке диагностики. Курение также оказывает влияние на местную легочную защиту: негативное воздействие на мукоциллиарный клиренс и нарушение естественного и приобретенного клеточного ответа [15]. Такое воздействие может играть непосредственную роль в формировании распространенных форм туберкулеза. Отказ от курения связан с более высокими показателями излечения (самый высокий среди некурящих) в сравнении с курильщиками [13]. Рекомендовано ввести программы прекращения курения в планы борьбы с туберкулезом [11,14,23].

Потребление алкоголя, само по себе, может снизить устойчивость организма к туберкулезу, что приводит к более быстрому прогрессированию заболевания. Трудно определить точные механизмы, с помощью которых алкоголь оказывает иммуносупрессивное действие, так как чрезмерное употребление алкоголя часто связано с другими сопутствующими заболеваниями, такими, как дефицит питательных веществ, заболевания печени и курение сигарет. Тем не менее, имеются четкие доказательства того, что прием алкоголя мешает анатомическим барьерам, которые защищают легкие от инфекции, ужесточают действие таких цитокинов, как TNF-альфа, и ингибируют экспрессию таких факторов роста, как G-CSF [22].

Потребление алкоголя препятствует фагоцитозу и внутриклеточному уничтожению микобактерий макрофагами. Эти иммунные дефициты могут усугубляться сопутствующим дефицитом питательных веществ и употреблением табака. Кроме того, потребление алкоголя в малых и средних дозах, по всей вероятности, модулирует иммунный ответ хозяина и предрасполагает к образованию полостей в легких [5]. Подобная картина наблюдалась после анализа результатов

рентгенологического исследования пациентов и в данном исследовании: деструктивные формы рентгенологически определялись более чем у трети пациентов в I и II группах (36,7% и 38,6%, соответственно). В III группе статистически чаще определялось наличие полостей (75%,  $p < 0,05$ ), а количество каверн достоверно чаще было больше двух (42,8%,  $p < 0,05$ ). Однако эти данные не следует интерпретировать как следствие активизации иммунного ответа под воздействием малых и средних доз алкоголя, напротив – у пациентов III группы такие показатели являются следствием снижения критичности к своему здоровью, позднего обращения и запущенности туберкулезного процесса в результате чрезмерного потребления алкоголя.

Чрезмерное потребление алкоголя также может быть связано с развитием более заразных форм ТБ. Злоупотребляющие алкоголем не обращаются за медицинской помощью или не имеют к ней доступа, что приводит к отсроченной диагностике, более распространенным поражениям легочной ткани, формированию полостей распада и положительным мазкам мокроты [5,11]. Рентгенологическая картина у наблюдаемых нами пациентов была следующей: во всех трех группах основной рентгенологической формой был инфильтративный туберкулез. В I и II группах чаще определялись процессы, локализованные в пределах одной доли: у 80% и 61,1%, соответственно. В группе злоупотребляющих алкоголем пациентов преобладали процессы, поражающие более одной доли (85,7%,  $p < 0,05$ ). У 82,1% ( $p < 0,05$ ) пациентов III группы статистически достоверно чаще выявлялись МТБ в мокроте уже на этапе микроскопического исследования. В I и II группах положительные результаты микроскопического исследования хоть и определялись статистически реже, но всё же составляли довольно высокую долю – 33,3% и 56,8%, соответственно. Это свидетельствует о значительном количестве (56,9%) массивных бактериовыделителей в общей выборке больных ВДТБ, потребляющих алкоголь.

В проведенном исследовании мы постарались взять максимально однородные группы сравнения мужского европеоидного населения, на которых не оказывалось влияния сопутствующих заболеваний, патологических состояний или факторов. Этот же фактор однородности способствовал и главному ограничению нашей работы – малое количество выборки.

Согласно данным литературы, потребление алкоголя является несоблюдением режима лечения туберкулеза, причиной развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и худшего исхода – смертности [12]. В некоторых исследованиях выявлен более высокий риск прерывания лечения и несоблюдения режима терапии лицами, потребляющими алкоголь [19]. В нашем исследовании все больные находились в начале интенсивной фазы лечения, поэтому в дальнейшем особый интерес представляет оценка соблюдения режима и результатов терапии.

**Выводы.** У больных с ВДТБ, потребляющих алкоголь с угрозой для здоровья и злоупотребляющих алкоголем, выявлено снижение социальной адаптации и превалирование распространенных форм туберкулеза с массивным бактериовыделением. Тот факт, что они более склонны к развитию прогрессирующих форм заболевания является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Поэтому особое внимание, нацеленное на профилактику туберкулеза в этой когорте больных, является необходимым и оправданным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Статистичні дані за 2019 рік [Електронний ресурс] // Центр медичинської статистики МЗ України. – 2019. – Режим доступу до ресурсу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>.
2. Babor T. Audit, the alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Dept. of Mental Health and Substance Dependence; 2001.
3. Braveman P, Gottlieb L. The social determinants of health: it's time to consider the causes of the causes. *Public Health Rep.* 2014;129:19-31.
4. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, et al. Series: "Update on tuberculosis" - tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. *Eur Respir J.* 2011;37:1269-82.
5. Duarte R., Lönnroth K., Carvalho C., Lima F., Carvalho A.C., Muñoz-Torrico M., Centis R. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology* 2018; 24(2): 115–119. doi:10.1016/j.rppnen.2017.11.003
6. Fiske C.T., Hamilton C.D., Stout J.E. Alcohol use and clinical manifestations of tuberculosis. *Journal of Infection* 2008; 57(5): 385–391. doi:10.1016/j.jinf.2008.08.011
7. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization (WHO); 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
8. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health.* 2011;101:654–62.
9. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med.* 2009;68:2240-6.
10. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent loglinear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Int J Epidemiol.* 2010;39:149-55.
11. Masjedi MR, Hosseini M, Aryanpur M, et al. The effects of smoking on treatment outcome in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21:351-6.
12. Myers B., Bouton T.C., Ragan E.J., White L.F., McIlleron H., Theron D., Parry C., Horsburgh C.R., Warren R.M., Jacobson K.R. Impact of alcohol consumption on tuberculosis treatment outcomes: a prospective longitudinal cohort study protocol. *BMC infectious diseases* 2018; 18(1): 488. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3396-y>
13. Onor I.O., Stirling D.L., Williams S.R., Bediako D., Borgbol A., Harris M.B., Darenburg T.B., Clay S.D., Okpechi S.C., Sarpong D.F. Clinical Effects of Cigarette Smoking: Epidemiologic Impact and Review of Pharmacotherapy Options. *International journal of environmental research and public health* 2017; 14(10): 1147. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101147>
14. Santos-Silva AF, Migliori GB, Duarte R. Tuberculosis, alcohol and tobacco: dangerous liaisons. *Rev Port Pneumol.* 2017;23.
15. Silva D.R., Muñoz-Torrico M., Duarte R., Galvão T., Bonini E.H., Arbex F.F., Mello F.D. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *Jornal Brasileiro De Pneumologia* 2018; 44(2): 145–152. doi: 10.1590/s1806-37562017000000443
16. Simou E., Britton J., Leonardi-Bee J. Alcohol consumption and risk of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2018; 22(11): 1277–1285. doi: 10.5588/ijtld.18.0092

17. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Td S. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis (Review) Summary of findings for the main comparison. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2016.
18. Solovic I, Abubakar I, Sotgiu G, et al. Standard operating procedures for tuberculosis care. Eur Respir J. 2017;49:2015-7.
19. Thomas, B. E., Thiruvengadam, K., S, R., Kadam, D., Oung, S., Sivakumar, S., Bala Yogendra Shivakumar, S. V., Paradkar, M., A. N., Kohli, R., ... CTRIUMPH-RePORT India Study Smoking, alcohol use disorder and tuberculosis treatment outcomes: A dual co-morbidity burden that cannot be ignored. PloS one 2019; 14(7), e0220507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220507>
20. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Tuberkuloz» [Tekst] / zatverdzhenyi nakazom MOZ Ukrainy vid 04.09.2014 r. № 620 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry tuberkulozi». – K.: MOZ Ukrainy, 2014.
21. Uplekar M, Weil D, Lonnoth K, et al. WHO's new END TB strategy. Lancet 2015;385:1799-801.
22. Yeligar, S. M., Chen, M. M., Kovacs, E. J., Sisson, J. H., Burnham, E. L., & Brown, L. A. Alcohol and lung injury and immunity. Alcohol (Fayetteville, N.Y.) 2016; 55: 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2016.08.005>
23. Zhang H, Xin H, Li X, et al. A dose-response relationship of smoking with tuberculosis infection: a cross-sectional study among 21008 rural residents in China. PLOS ONE. 2017;12:1-13.

## SUMMARY

### MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS IN THE CONTEXT OF ALCOHOL CONSUMPTION

<sup>1</sup>Krutko V., <sup>1</sup>Oparin O., <sup>1</sup>Nikolaieva L., <sup>1</sup>Maystat T., <sup>2</sup>Kolesnikova O.

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>National Institute of Therapy named after L.T. Small NAMS of Ukraine", Kharkov, Ukraine

The objective of the research was to study the clinical data of patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis (FDTB) and different levels of alcohol consumption.

The study involved 102 patients with FDTB and alcohol consumption. According to the results of the AUDIT questionnaire, patients were divided into three groups. Group 1 - persons who scored 0-7 points according to the test results, group 2 - 8-15 points and group 3 - 16 points or more.

The results of the study showed that patients of group 3 are more socially deprived. Alcohol abuse in patients with tuberculosis was significantly more often ( $p<0.05$ ) associated with late detection of active tuberculosis, the severity of respiratory complaints, a higher involved of lung tissue in pathological process according to the results of x-ray examinations, a tendency to form multiple cavities and a greater massiveness of bacterial excretion compared to groups of low-drinkers and moderate use of alcohol.

Patients with FDTB who consume alcohol with a health hazard and abuse alcohol have a decrease in social adaptation and prevalence of common forms of tuberculosis with massive bacterial excretion. The fact they are more likely to develop pro-

gressive forms of the disease is a serious public health problem. Therefore, special attention aimed at the prevention of tuberculosis in this cohort of patients is necessary and justified.

**Keywords:** tuberculosis, alcohol, consumption, abuse, lungs.

## РЕЗЮМЕ

### МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ В УСЛОВИЯХ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

<sup>1</sup>Крутько В.С., <sup>1</sup>Опарин А.А., <sup>1</sup>Николаева Л.Г., <sup>1</sup>Майстат Т.В., <sup>2</sup>Колесникова Е.Н.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

Целью исследования явилось определение клинических данных больных с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких в условиях различного уровня потребления алкоголя.

В исследовании принимали участие 102 больных с впервые диагностированным туберкулёзом (ВДТБ), потребляющих алкоголь. По результатам опросника AUDIT пациенты разделены на три группы: I группу составили больные, набравшие по результатам теста 0-7 баллов, II группу - 8-15 баллов и III группу – 16 баллов и более.

Результаты исследования показали, что пациенты III группы являются более социально дезадаптированными. Злоупотребление алкоголем у больных туберкулёзом достоверно чаще ( $p<0,05$ ) ассоциировалось с несвоевременным выявлением случаев активного туберкулёза, выраженностью жалоб в области грудной клетки, большей распространённостью процесса по результатам рентгенологических обследований, склонностью к формированию множественных полостей и большей массивностью бактериовыделения в сравнении с группами малоупьющих и потребляющих алкоголь в умеренных количествах.

У больных ВДТБ, потребляющих алкоголь с угрозой для здоровья и злоупотребляющих алкоголем, отмечается снижение социальной адаптации и превалирование распространённых форм туберкулёза с массивным бактериовыделением. Тот факт, что они более склонны к развитию прогрессирующих форм заболевания является серьёзной проблемой общественного здравоохранения, что диктует необходимость уделять особое внимание профилактике туберкулеза в этой когорте больных.

## რეზიუმე

ტუბერკულოზით დაავადებულთა სამედიცინო-სოციალური თავისებურებები ალკოჰოლის მოხმარების პირობებში

<sup>1</sup>ვ. კრუტკო, <sup>1</sup>ა.ოპარინი, <sup>1</sup>ლ.ნიკოლაევა, <sup>1</sup>ტ.მაისტატი, <sup>2</sup>ე.კოლესნიკოვა

<sup>1</sup>ხარკოვის დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; <sup>2</sup>ლ. მალის სახელობის თერაპიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პირველად დიაგნოსტირებული ფილტვის ტუბერკულოზის მქონე პაცი-



ენტების კლინიკური მონაცემების შეფასება ალკოჰოლის მოხმარების სხვადასხვა დონის პირობებში.

კვლევაში ჩართული იყო 102 პაციენტი პირველად დიაგნოსტირებული ფილტვის ტუბერკულოზით, რომელნიც მოხმარდნენ ალკოჰოლს. კითხვარ AUDIT-ის ქულობრივი შედეგების მიხედვით, პაციენტები დაიყო სამ ჯგუფად: ჯგუფი I – 0-7 ქულა, ჯგუფი II – 8-15 ქულა, ჯგუფი III – 16 ქულა და მეტი.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ III ჯგუფის პაციენტები წარმოადგენენ სოციალურად ყველაზე დეზადაპტირებულ ნაწილს. ალკოჰოლის ჭარბად მოხმარება ტუბერკულოზით დაავადებულებში სარწმუნოდ ( $p < 0,05$ ) უფრო ხშირად ასოცირდება აქტიური ტუბერკულოზის შემთხვევების დაგვიანებულ გამოვლინებასთან, გულმკერდის მიდამოსთან დაკავშირებულ ჩივილებთან, რენტგენოლოგიური კვლევის შედეგების მიხედვით - პროცესის უფრო ფართო

გავრცელებასთან, მრავლობითი ღრუების ფორმირებისაკენ მიდრეკილებასა და ბაქტერიების გამოყოფის მეტ მასიურობასთან, ვიდრე ალკოჰოლის მცირედ ან ზომიერად მოხმარებულ პირთა ჯგუფებში.

ალკოჰოლის ჯანმრთელობისათვის საზიანოდ მოხმარებულ პირველად დიაგნოსტირებული ფილტვის ტუბერკულოზით პაციენტებში ადგილი აქვს სოციალური ადაპტაციის დაქვეითებას და ტუბერკულოზის გავრცელებული ფორმების პრევალირებას მასიური ბაქტერიული გამონაყოფით. ის გარემოება, რომ ისინი მეტად მიდრეკილნი არიან დაავადების პროგრესირებადი ფორმების განვითარებისაკენ, საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს. ამიტომ, ტუბერკულოზის პროფილაქტიკაზე მიმართული განსაკუთრებული ყურადღება პაციენტების ამ კოპორტაში აუცილებელი და გამართლებულია.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN TYPE-2 DIABETES AND TUBERCULOSIS

Chumburidze-Areshidze N., Kezeli T., Avaliani Z., Mirziashvili M., Avaliani T., Gongadze N.

*National Center for Tuberculosis and Lung Diseases; I. Javakhishvili State University; European University, Tbilisi State Medical University, Georgia*

Diabetes (DM) and tuberculosis (TB) remain to be great health problems worldwide [32, 56]. Many researchers have reported the association between diabetes and tuberculosis. Studies demonstrated considerable increase in the frequency of tuberculosis among patients with diabetes. Other studies have shown a higher frequency of diabetes among individuals with tuberculosis.

In this article we aimed to review and analyse published literature on the association between DM and TB to determine the factors of TB and DM co-morbidity.

We used Medline, EMBASE, EBSCO and Research Gate databases to search articles for the review

Among many risk factors including socioeconomic status, underweight, household contact, cigarette smoking, renal disease etc., type-2 diabetes (T-2D) is the most important risk factor facilitating to (TB) infection or exacerbation of latent TB [32,64]. It was recognized that the existence of two co-morbidities may contribute to TB dissemination [49]. A meta-analysis based on more than 40 different investigations, including four prospective, 16 retrospective and 17 case-control studies have revealed that patients with DM were three times more likely to suffer with TB in comparison with non-diabetic individuals [45,51]. However exact physiopathological biochemical and immunological mechanism of such susceptibility is not fully clarified.

Innate and adaptive immune dysfunction may play a significant role in DM patients and susceptibility to TB [2,4,20,40,50]. It was shown that the function of neutrophils, macrophages, NK cells, and some other components of innate immunity is markedly compromised by metabolic disorders in DM [4,21,39,48,65]. Alveolar macrophages (AM) have a pivotal role in hosts for TB infections and replication [4,69]. In an experimental study conducted in hyperglycemic mice and euglycemic control animals the impaired function of AM infected by mycobacterium tuberculosis (MTB) was demonstrated in hyperglycemic mice which was associated with reduced secretion of chemokines, recruiting macrophages,

neutrophils, and lymphocytes to the airpace [4,30, 65]. It is shown that different receptors including TLRs, C-type lectin receptors (CLRs), and cytokine receptors are involved in the interaction between Mycobacterium tuberculosis, neutrophils and proinflammatory cytokines [4, 13, 36] with resulting in increase of adhesion and integrin expression, defected phagocytes, decreased chemotaxis and reduced microbicidal activity of neutrophils in hyperglycemia as compared with neutrophils from euglycemic controls [57].

Cellular immune responses express adaptive immunity against MTB infection, when T helper cells stimulate the production of IFN $\gamma$  increasing the NO-dependent killing activity of macrophages. Consequently, Th cell dysfunction in DM may be an important contributor to the development of TB [33]. In other investigation, it was shown the reduction of functional TH 1 cells in DM patients as compared to NDM individuals with TB infections [3,14,25,33,68]. It was suggested that DM may decrease the frequency of TH1 and TH17 cells in TB-DM patients resulting in increased frequencies of TH2 cells which promote the IL-4 secretion and antagonize the differentiation of TH1 and TH 17 cells [33,66]. To take into account that TH1 and TH2 cytokines regulate the production with each other it was found that the overall TH1/TH2 cytokine ratios (IFN $\gamma$ : IL-4; IFN $\gamma$  : IL-5; IFN $\gamma$  : IL-10 and TNFB : IL-4; TNFB : IL-5 and TNFB:IL-10) were lower in the DM-TB patients in comparison with NDM-TB subjects and healthy individuals. Eventually, it was postulated that reduction in TH1 : TH2 ratios may have significant influence to MTB infection susceptibility in DM. At the same time, the frequencies of regulatory T cell are markedly higher in DM in contrast to NDM subjects, on which IL-10 and TNF B are regulatory cytokines involving in mycobacterial antigen-specific TH1 and TH2 cytokine secretion [70].

There are controversial data concerning the role of antibody (Ab) in the pathogenesis or protection against tuberculosis [15, 22, 26]. Many authors postulate that the class of Abs are markers of disease progression and protection [21,27,29,47]. It was

suggested that the main Abs-mediated protection mechanisms against MTB include: opsonization, increase of macrophage  $Ca^{2+}$  signalling, oxidants production enhancing the intracellular killing along with enhancement of cell-mediated immunity mechanisms, direct antimycobacterial activity and complement activation [22,27,48,73]. Besides, it should be noted that glycation of immunoglobulin and increased HbAc in DM individuals lose the biological function of the Ab (35).

Hormonal changes in TB-2D also may increase susceptibility to TB infection [59]. It is recognized that 2 hormones-ghrelin and leptin that are involved to control blood glucose level related to malnutrition during TB [10]. In a study enrolling TB, TB-2D and healthy subjects the levels of leptin in TB, T2D were lower in TB-T2D patients as compared with TB individuals, while higher levels of ghrelin were established in TB-T2D patients than in TB individuals [10]. These results indicate about increase susceptibility to TB in T2D patients by influence on appetite through the changes in leptin and ghrelin secretion [10].

According to experimental and clinical results resistin is considered as a protein contributing to the development of insulin resistance (6,59,61) being a key molecule that links obesity and T2D [59,61,62] and increases expression of proinflammatory cytokines- TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12 and monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 in macrophages and hepatic cells via the nuclear factor-KB (NF-KB) pathway [59]. Subjects with T2D showed higher levels of resistin in serum associated with reduced possibility of human macrophages to enhance the production of reactive oxygen species (ROS) in vitro against a challenge with MTB [11,71]. In other studies conducted in patients without T2D serum, resistin levels in TB patients exceeded those found in healthy controls, which concentration decreased during 6 months after standard anti-tuberculosis treatment [17]. These data indicate about metabolic changes in the production of resistin inducing by TB, with effects regarding metabolic and immunologic response derives in macrophage defective functions.

Insulin secreting incretins such as glucagon-like peptide (GLP) produced after food intake is decreased in T2D individuals [7,8,9,59]. It is known that GLP is degraded by the enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-4). Some studies reveal negative correlation in blood DPP-4 levels and the chemoattraction of cells to lung in TB infected patients [7,59], suggesting that TB humans characterized with a diminished level of DPP-4 as compared to healthy controls, which correlates with TB disease through the recruitment of Th1 T cells to the site of infection.

Immunological impairment has an important role in susceptibility to TB infection for patients with DM. The later is considered as one of the most common causes of compromised immunity that favour TB development [29, 38,52].

Clinical studies showed that monocytes obtained from healthy individuals with DM as compared to non-DM reveal significantly reduced binding and phagocytosis of MTB. Such defect explained by alterations in the diabetic monocyte itself as well as in serum opsonins for MTB, especially the C3 component of complement, which contributes to phagocytosis of MTB [15,27,52]. These in-vitro data correlate with in vivo findings in animals with experimental chronic DM with decreased uptake of MTB by alveolar macrophages during two weeks of infection [47,52,55]. Such model in mice is considered as delayed immunity to MTB and efficient phagocytosis associated with adaptive immune responses requires for the activation of the cell-mediated immune response that limits initial MTB growth [52,54,63,73]. This delay assumingly increases the risk of DM individuals for susceptibility and persistence for MTB infection [52]. At the same time, TB-DM patients are less likely suffered

with extrapulmonary TB [31,43,52,53,55] which may be associated with cell-mediated immune response do MTB in DM individuals that less facilitates MTB growth within the lung and prevents dissemination or reactivation of MTB infection [52,53,55].

Clinical studies where MTB was combined with DM-Type2 revealed the increase of circulating levels of different cytokines, such as type 1 (IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2), type2(IL-5) and as type 17 (IL-17) cytokines with a concomitant reduction in IL-22 level [28]. Such alterations lead to elevation of systemic concentrations of other proinflammatory (IL-1B, IL-6, IL-18) and anti-inflammatory cytokines (IL-10) without increasing of type 1 IFNs. It was also found the positive correlation between type 1 and type17 cytokines plasma content and hemoglobin A1C levels, suggesting that impaired control of DM may due to proinflammatory medium [28], which is not influenced by age, sex, or other metabolic parameters [28]. In other experimental investigations where mouse model of DM has been used inducing by streptozotocin and nicotinamide factors was demonstrated increased IL-6 production and reduced survival of mice infected with MTB [28]. Along with these data, exacerbated pro-inflammatory cytokine and chemokine response in the lung and spleen was described in diabetic guinea pigs with MTB infection with reduced survival and higher bacterial burden as compared with non-diabetic controls [28].

Many studies suggest that high blood glucose level relates to defects in the host response against MTB [59]. It was shown the positive relationship between glucose intolerance and the progression of MTB infection [24,59]. By authors opinion, such association is based on the activity of macrophages being the main cells to encounter MTB (60). Defect in macrophage function due to hyperglycemia is the expression of receptors associated to antigen presentation and to T cell activation. In alveolar macrophages obtained from T2D subjects suffered with MTB was demonstrated decreased expression to antigen-presenting molecules, such as CD86 and CD80 involving in TH response. These alterations were also related with a reduced number of cytokines -IL-6, IL-1B, IL-10 and IL-12 [34].

The effect of diabetic dyslipidemia on susceptibility to M. tuberculosis is not fully elucidated [57]. In plasma samples obtained from TB, T2D and TB-T2D individuals have shown lower dyslipidemia than expected only in T2D [65]. Increased level of lipids in macrophages stimulates the formation of cytokine-producing foam cells in T2D patients facilitating to the persistence of bacteria leading to tissue damage during MTB [57], but the exact mechanism concerning the direct effect of dyslipidemia in T2D subjects on the formation of foamy macrophages related to MTB infection requires additional clinical investigations.

Different pro- and anti-inflammatory cytokines have a distinct contribution in patients with MTB infection [28]. During estimation of this influence to discriminate diabetes from nondiabetic individuals with MTB it has been revealed that IFN $\gamma$  and IL-22 markedly discriminate diabetes from no diabetes. It was also established that aside from many cytokines, IL-17A, IFN-B, TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-18, IFN- $\gamma$  and IL-22 are the most significant and consequently potentially related diabetes caused effects in the pathogenesis of active pulmonary tuberculosis [28].

The many mechanisms leading diabetes to tuberculosis and vice-versa can be involved. It is well known that along with multiple complications poorly controlled diabetes predisposed to MTB infection [16]. In response to MTB diabetes causes phagocytosis, chemotaxis and antigen presentation by phagocytes [16,44]. An experimental study conducted in mice with streptozotocin-induced diabetes, significantly lower macrophages activity was demonstrated

in contrast to control mice with significant increased lethal outcome after challenge with tuberculosis as compared to normal animals [16,58]. In the clinical study performed in patients with TB, it was established less activity of alveolar macrophages with reduction in hydrogen peroxide production in diabetes individuals [16,66,67]. Phagocytes to be activated promote IL-2 production leading to enhancing T-cell proliferation. Diabetes may affect T-cell growth, function and proliferation as well as T-cell production of IFN $\gamma$ , which enhances the NO-dependent killing activity of macrophages [16]. It should be noted that in experimental diabetic mice combined with MTB interferon- $\gamma$  level was decreased with concomitant reduction of inducible NOS production by macrophages associated with further impaired of IFN $\gamma$  release in significant hyperglycemia [69]. At the same time IL-12 levels, a T-cell-stimulating factor produced by macrophages were lower in the lungs and spleen of diabetic animals [68,69]. The same changes have been identified in non-insulin dependent DM (NIDDM) due to MTB [62]. These data showed that diminished immunological function in insulin and NIDDM can increase the susceptibility of subjects to MTB for which cell-mediated immunity plays a central role [16].

MTB may worsen glycemic control in DM, while less controlled DM, in turn, provide the severity of this disease [30]. MTB can initiate-DM in patients not suffered previously by diabetes. Individuals with MTB reveal a higher degree of glucose intolerance in comparison to control subjects [1,46,72]. Currently, it is not clear how high incidence of glucose intolerance is associated with MTB, or the prevalence of MTB in such patients, concerning to other infectious diseases [16].

The endothelin system plays a significant role in the pathogenesis and progression of MTB infection. Several studies suggest that MTB produces a protease called Zmp1, related with virulence providing action like endothelin converting enzyme [5,12]. It is known that endothelin 1 (ET-1) by binding to corresponding ETA and ETB subtype of receptors produces its characteristic effects [12]. Both receptors mediate ET-1 induced vasoconstriction [37]. However, in pulmonary endothelium, ETB receptors caused the generation of NO resulting in vasodilation [14, 23]. It was demonstrated that ETB receptor antagonist provides vasoconstriction precluding inflammatory cell infiltration in lung tissue [14, 36], suggesting that ET-1 proinflammatory action involves ETB receptor [18]. Thus, ETB receptor antagonist BQ788 by reducing receptor proinflammatory effect may reveal anti-inflammatory action and by reduction lung uptake of ET-1 from the circulation results to decreased ET-1 lung activity. Also, administration of ET-1 can reduce MTB infection lesions [12]. Such data may indicate about the vascular mechanism of control for MTB. ET-1 signaling pathway via endothelial NO synthase (eNOS) increases NO production [12,18,23]. Whether NO is implicated in the host defence mechanism against MTB is not fully elucidated [70]. Assumingly NO may be involved in MTB control mechanism and neutrophil migration [12]. Ensuing from these results it can be suggested that MTB promotes to release of a protease-Zmp1 with ET-1 cleavage activity which may act as a virulence factor to be involved in MTB-host interaction [12].

Sputum endothelin-1 levels associated with active pulmonary tuberculosis and effectiveness of treatment. ET-1 as a chemoattractant and significant pro-inflammatory factor in the airways upregulates other inflammatory mediators [66,67]. In a clinical study where were enrolled patients with newly diagnosed active pulmonary MTB, MTB-free controls and individuals with latent MTB was established that sputum ET-1 level was an independent indicator for active pulmonary TB, showing that reduction in sputum ET-1 level may be associated with the effectiveness of anti-TB treatment [67].

Alterations in microbiota in T2D subjects may influence on immunity against MTB. Patients with alteration in the content of their intestinal microbiota may reveal increased susceptibility to MTB [41]. The number of bacteria producing short-chain fatty acids (SCFA) markedly decrease in T2D subjects [59]. By in vitro analysis, it was shown that treatment with SCFA reduced induction of following cytokines –TFN- $\alpha$ , IL-1B and IL-17 in contrast to IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-22 without modification of their induction after using of SCFA [29,59]. Authors suggested that lowered secretion of TNF- $\alpha$  or IL-1B is associated with a higher bacillary burden as compared with IL-17, which reduced production results from lower migration of T cells to the site of infection [15, 59] related to the severity of infection. Such data obtained from in vitro studies showed that SCFA provide influence regarding host response against MTB infection, but to extrapolate them in vivo requires an adequate model [15,59].

Vitamin “D” deficiency in T2D may play a role in immune response against MTB [27,47]. Vitamin “D” is involved in the control of blood glucose in T2D as well as in modulation of insulin resistance and its secretion [47]. It was shown that lack in vitamin “D” amount is related to increased risk of MTB [59]. In different studies, it has been showing the correlation between its diminished levels and TB or TB-T2D [59,73].

Also, it was suggested that increased risk of TB exists only in subjects revealed vitamin “D” deficiency with persistent hyperglycemia [59] indicating about time-dependent relationship between vitamin “D” deficiency, hyperglycemia and MTB increased risk.

In conclusion, it can be postulated that T2D diabetes is associated with some additional metabolic and immunologic disorders, including dyslipidemia, alterations in lipoprotein levels cytokine production and hyperglycemia accompanied with changes in hormonal function. Such changes may facilitate to a corresponding environment for development of MTB infectious in T2D individuals supporting persistence of pulmonary MTB.

## REFERENCES

1. Abbas C.K. Fc-receptor-mediated phagocytosis: abnormalities associated with diabetes mellitus // Clin. Immunol. Immunopathol. 1991,58:1-17.
2. Achkar J.M, Chan J, Casadevall A. Role of B cells and antibodies in acquired immunity against Mycobacterium tuberculosis. // Clinical and Experimental Immunology.2009, 158(1):64-73.
3. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wold-magegn.T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. // J. of immunologic research. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6196532>, 8pages.
4. Bek E.L, McMillen M.A, Scott P, Angus L.D.G, Shaftan G.W. The effects of diabetes on endothelin, interleukin-8 and vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in rats. // Clinical Science.2002; 103:424s-429s.
5. Benomar Y, Gertler A, De Lacy P, Crepin D, Oued H.et al. Central resistin overexposure induces insulin resistance through Toll-like receptor 4. // Diabetes.2013, 62: 102-1114.
6. Blauenfeldt T, Petrone L, Del Nonno F, Baiocchi A, Falasca L, Chiacchio T. et al. Interplay of DDP4 and IP-10 as a potential mechanism for cell recruitment to tuberculosis lesions. // Front. Immun. 2018, 9: 1456.doi: 10.3389/fimmu.2018.01456.
7. Bloomgarden Z.T. Inflammation and insulin resistance. // Diabetes care. 2003, 26: 1922-1926.
8. Carrera B.C.A. and Martinez-Moreno J.M. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit. // Nutr. Hosp. 2013. 28 (Suppl. 2): 78-87.

9. Chang S.W, Pan W.S, Lozano B, Oleyda B, Solano M.A, Tuero I. et al. Gut hormones, appetite suppression and cachexia in patients with pulmonary T.B. // PLOS ONE,2013. 8:e54564. doi:10.1371/Journal.pone. 0054564.
10. Chao W.C, Yen C.L, Wu Y.H, Chen S.Y, Hsieh C.H, Chang T.C. et al. Increased resistin may suppress reactive oxygen species production and inflammasome activation in type 2 diabetic patients with pulmonary tuberculosis infection. // Microbes Infect.2015, 17: 195-204. doi: 10.1016/j.micinf. 2014. 11009.
11. Correa A.F, Bailao A.M, Bastos I.M.D, Orme I.M, Soares C.M.A. et al. The endothelin system has a significant role in the pathogenesis and progression of Mycobacterium tuberculosis infection. // Infect Immunol. 2014, 82(12): 5154-5165.
12. Dallenga T, Linnemann L, Paudyal B, Repnik U, Griffiths G. and Schaibe U.E. Targeting neutrophils for host-directed therapy to treat tuberculosis. // International J. of Medical Microbiology. 2018, 308: 142-147.
13. De Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, Antunes E, Walder C. et al. Pressor effect of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelin-derived relaxing factor. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988, 85:9797-9800.
14. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A. and Khader S.A. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. // Microbiol. Spectr. 2016, 4:TBTB2-0018 doi: 10.1128/microbiolspec/TBTB2-0018-2016
15. Dooley K.E. and Chaisson R.E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. // Lancet infec. dis. 2009, 9(12):737-746.
16. Ehtesham N.Z, Nasiruddin M, Alvi A, Kumar B.K. Ahmed N, Peri S.etal. Treatment and point determinants for pulmonary tuberculosis: human resistin as a surrogate biomarker. // Tuberculosis 2011, 91: 293-299. doi:10.1016/j. tube. 2011. 04.007.
17. Fabricio ASC, Ral G.A, Zamponio AR, D'Orleans-Justep, Souza G. Central endothelin ETB receptors mediate IL-1-dependent fever induced by preformed pyrogenic factor and corticotrophin-releasing factor in the rat. // Am. J. Physiol. 2005. 290: R164-R171. 10.1152/ajpregu.00337.2005.
18. Feris E.J, Awad C. et al. High levels of anti-tubercullin (IgG) antibodies correlate with the blocking of T-cell proliferation in individuals with high exposure to Mycobacterium tuberculosis. // International Journal of Infectious Diseases. 2016, 43:21-24.
19. Fox G.J, Menzies D. Epidemiology of tuberculosis immunology. // Adv. Exp. Med.Biol. 2013, 783:1-32.
20. Geerlings S.E. and Hoepelman A.I.M. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). // FEMS Immunology and medical microbiology.1999, 26(3-4) : 259-265.
21. Gomez D.I, Twahirwa M,Schlesinger L.S, Restrepo B.I. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control. // Tuberculosis.2013, 93:192-197.
22. Hasunuma K, Rodman D.M, O'Brien R.F, McMurtry I.F. Endothelin-1 causes pulmonary vasodilation in rats. Am. J. Physiol. 1990, 259: H48-H54.
23. Hayashi S, Takeuchi, Hatsuda K, Ogata K, Kurata M. et al. The impact of nutrition and glucose intolerance on the development of tuberculosis in Japan // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2014, 18: 84-88.
24. Herrera M, Hong N.J, Ortiz P.A, Garvin I.L. Endothelin-1 inhibits thick ascending limb transport via Akt-stimulated nitric oxide production. // J. Biol. Chem. 2009, 284: 1454-1460.
25. Jacobs A.J, Mongkolsapaya J, Sreaton G.R, McShane H, Wilkinson R.J. Antibodies and tuberculosis, // Tuberculosis.2016,101:102-113.
26. Kearns M.D, Tangpricha V. The role of vitamin D in tuberculosis. // J.Clin. Transl. Endocrinol. 2014, 1:167-169. doi:10.1016/j.jcte.2014.08.002.
27. Kumar N.P, Sridhar R, Banurekha V.V, Jawahar M.S, Natman T.B, Babu S. Expansion of pathogen-specific T-helper 1 and T-helper 17 cells in pulmonary tuberculosis with coincident type2 diabetes mellitus. // J. Infect. Dis. 2013, 208:739-748.
28. Lachamandas E, Van Den Heuvel Damen C.N. etal. Diabetes mellitus and increased tuberculosis susceptibility; the role of short-chain fatty acids. // J. Diabetes. Res. 2016:6014631. doi:10.1115/2016/6014631.
29. Larsen P.R, Kronenberg H.M, Melmed S, Polonsky K.S. Editors Williams' textbook of endocrinology. 10<sup>th</sup> edn.WB Saunders company. Philadelphia. 2003.
30. Leung C.C, Lam TH, Chan W.M, Yew W.W. et al. Diabetic control and risk of tuberculosis, a cohort study. // Am J. Epidemiol.2008, 167: 1486-1494.
31. Lin Y.H, Chen C.P, Chen P.Y, Huang J.C, Cheng H.O. et al. Screening for pulmonary tuberculosis in type 2 diabetes elderly: a cross-sectional study in a community hospital. // BMC Public Health. 2015, 15:3.doi:10.1186/1471-2458-15-3, PMID:PMC4324855,PMID:25572102.
32. Liu S, Premont R.T, Kontos C.D, Huang J, Rockey D.C. Endothelin-1 activates endothelial cell nitric-oxide synthase via heterotrimeric G-protein betagamma subunit signaling to protein kinase B/Akt.J. Biol. Chem. 2003, 278:49929-49935.
33. Lopez-Lopez N, Martinez A.G.R, Garcia-Hernander M.H, Hernandez-Pando R. et al. Type-2 diabetes alters the basal phenotype of human macrophages and diminishes their capacity to respond, internalize, and control mycobacterium tuberculosis. Mem. Inst. Oswaldo crus. 2018, 113: e170326.
34. Lu L.L, Chung A.W, Rosebrock T.R. et al. A functional role for antibodies in tuberculosis. // Cell. 2016, 167(2) 433-443.
35. Lüscher T.F, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic consideration for a novel class of cardiovascular drugs // Circulation.2000, 102: 2433-2440.
36. MacLean M.R, McCulloch K.M, Baird M. Endothelin ETA- and ETB receptor mediated vasoconstriction in rat pulmonary arteries and arterioles. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994. 23: 838-845. 10.1097/00005344-19940500000022.
37. MacMicking J.D, North R. J, LaCourse R, Mudgett J.S, Shah S.K., Nathan C.F. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997, 94:5243-5248.10. 1073/pnas. 94.10.5243.
38. Martinez , Ketheesan N, Westk, VallerykogT. and Korfeld H. // The J. of Infectious Diseases. 2016, 214(11):1629-1637.
39. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. // Eur. J. Immunol. 2014, 44(3): 617-626.
40. Morrison D. J. and Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. // Gut Microbes. 2016, 7:189-200.
41. Mattos A.M.M, ChavesA.S, Franken K.L.M. et al. Detection of IgG1 antibodies against Mycobacterium tuberculosis Dsr and Rpf antigens in tuberculosis patients before and after chemotherapy. // Tuberculosis.2016. 96:65-70.
42. Meenakashi P, Lavanya J, Vijayalakshmi V, and Sumanlatha G. Effect of IFN- $\gamma$ , IL-12 and IL-10 cytokine production and mRNA expression in tuberculosis patients with diabetes mellitus and their household contacts. // Cytokine.2016. 81:127-136.
43. Moutschen M.P, Scheen A. J, Lefebvre P.J. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibil-

- ity of diabetic patients to specific infections. // *Diabetes Metab.* 1992, 18: 187-201.
44. Nathella P.K, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. // *Immunology.*2017, 152(1):1-28. <https://doi.org/10.1111/imm.12762>.
45. Nichols G.P. Diabetes among young tuberculosis patients, a review of the association of the two diseases. // *Am. Rev. Tuberc.* 1957, 76: 1016-30.
46. Norman A.W, Frankel J.B, Heldt A.M. and Grodsky G.M. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. // *Science.* 1980.209:823-825. doi:10.1126/science.6250216.
47. Olokoba A.B, Obateru O.A, and Olokoba L. B. Type-2 diabetes mellitus:a review of current trends. // *Oman Med.* 2012, 27: 269-273. doi:105001/omj.2012.68
48. Peleg A.Y, Weeraratna, McCarthy J.S and Davis T.M.E. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycemic control. // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.*2007,23(1): 3-13.
49. Raposo-Garcia S, Guerra\_Laso J.M, Garcia-Garsia S. et al. Immunological response to mycobacterium tuberculosis infection in blood from type 2 diabetes patients. // *Immunology Letters.*2017, 186:41-45.
50. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta B.L, Faerstein E, Sanchez M.N. et al. Socio-Demographic and clinical differences in subjects with tuberculosis with and without diabetes mellitus in Brazil-A multivariate analysis // *PLOS ONE* 2013, 8:e62604.
51. Restrepo B. I and Schlesinger L.S. Host-pathogen interactions in tuberculosis patient with type 2 diabetes mellitus. // *Tuberculosis.*2013, 93: S10-S14.
52. Restrepo B.I, Fisher-Hoch S, Pino P, Salinas A. et al. Tuberculosis // *Clin. infect. dis.*2008,47: 634-641.
53. Restrepo B.I, Fisher-Hoch SP, Crespo J.G, Whitney E. et al. Type2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-naional border population. // *Epidemiol. Infect.*2007, 135: 483-491.
54. Restrepo B.I, Twahirwa M, Rahbar M.H,Shlesinger L.S.Phagocytosis via complement of Fc-Gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia. // *PLOS ONE.* 2014,9:e92977.
55. Rieder H.L. The dynamics of tuberculosis epidemiology. // *Indian J. Tuberc.* 2014, 61: 19-29.
56. Russell D. G, Cardona P.J, Kim M.J, Allain S, and altare F. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma. // *Nat. Immunol.* 2009,10: 943-948.doi: 10.1038/ni.1781.
57. Saiki O, Negoro S, Tsuyuguchi I, Yamamura Y. Depressed immunological defence mechanisms in mice with experimentally induced diabetes. // *Infect. Immunol.* 1980, 28:127-131.
58. Segura-Cerda C.A, Lopez-Romero W, Flores-Valdez M.A. Changes in host response to Mycobacterium tuberculosis infection associated with type-2 diabetes: Beyond hyperglycemia. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019, doi.org/10.3389/fcimb.2019.00342.
59. Srivastava S, Ernst J. D. and Desvignes L. Beyond macrophages: the diversity of mononuclear cells in tuberculosis. // *Immunol. Rev.* 2014, 262: 179-192.
60. Stepan C.M, Bailey S.T, Bhat S, Brown E.J. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. // *Nature.*2001, 409:307-312.
61. Sugawara I, Yamada H, Mizuno S. Pulmonary tuberculosis in spontaneously diabetic goto kakizaki rats. *Tohoku // J. Exp. Med.* 2004, 204: 135-45.
62. Vallerskog T, Martens G.W, Kornfeld H. Diabetic mice display delayed adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis. // *J. Immunol.* 2010,184: 6275-6282.
63. Viswanathan V.K, Aravindalochanan V, Rajan R, Chinnasamy C. et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes and associated risk factors among tuberculosis patients in India. // *PLOS ONE.*2012, 7: e41367.
64. Vrieling F, Ronacher K, Kleynhans L, Van Den Akker, Walz G, Ottenhoff T.H. M. et al. Patients with concurrent tuberculosis and diabetes have a pro-atherogenic plasma lipid profile. // *EBioMedicine.* 2018,32: 192-200.
65. Wang C.H, Yon C.T, Lin H.C, Lin C. Y, Kuo H.P. Hypodense alveolar macrophage in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis. *Tuber. Immunol.* 1999, 79: 235-242.
66. Wang X, Tang J, Wang R, Chen C, Tan S. et al. Sputum endothelin-1 level is associated with active pulmonary tuberculosis and effectiveness of antituberculosis chemotherapy. // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016. <https://doi.org/10.3892/etm/2016.2980>pages. 1104-1108.
67. Yamashiro S, Kawasaki K, Uezu K. et al. Lower expression of TH1-related cytokines and inducible nitric oxide synthase in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus infected with Mycobacterium tuberculosis. // *Clinical and Experimental Immunology.* 2005, 139:57-64.
68. Yang C.S, Yuk J.M, Jo E.K. The role of nitric oxide in mycobacterial infections. // *Immune Netw.* 2009, 9:45-52.10.4110/in.2009.9.2.46.
69. Yew W.W, Leung C.C. and Zhang Y. Oxidative stress and TB outcomes in patients with diabetes mellitus? // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* 2017, 72(6):1552-1555.
70. Zack M.B, Fulkerson L.L, Stein E. Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973, 108: 1164-69.
71. Zhao X, Yuan Y, Lin Y, Zhang T. et al. Vitamin D status in tuberculosis patients with diabetes, prediabetes and normal blood glucose in China: a cross-sectional study. // *BMJ,* 2017,.
72. Zimmermann N, Thomann V, Hu B. et al. Human isotype-dependent inhibitory antibody responses against mycobacterium // *EMBO Molecular Medicine.*2016, 8(11): 1325-1339.

## SUMMARY

### THE RELATIONSHIP BETWEEN TYPE-2 DIABETES AND TUBERCULOSIS

**Chumburidze-Areshidze N., Kezeli T., Avaliani Z., Mirziashvili M., Avaliani T., Gongadze N.**

*National Center for Tuberculosis and Lung Diseases; I. Javakhishvili State University; European University, Tbilisi State Medical University, Georgia*

According to the experimental and clinical investigations, innate and adaptive immune disorders play a significant role in T2-D subjects to become more susceptible to TB. It was shown that the functions of neutrophils, macrophages, NK cells and other components of innate immunity are markedly compromised by metabolic disorders in T2-D. The number of evidences suggests that reduction in TH1:TH2 cytokines ratios may have significant influence on susceptibility of TB infection in T2-D subjects. Hormonal changes in T2-D also may increase susceptibility to TB, including 2 hormones -ghrelin and leptin that are involved to in controlling blood glucose levels related to malnutrition during TB. According Based on the experimental and clinical results resistin, being a key molecule that links obesity and TB2-D, is considered as a protein contributing contributor

to the development of insulin resistance, being a key molecule that links obesity and TB2-D. Subjects with T2-D showed higher levels of resistin in serum associated with reduced possibility of human macrophages to enhance the production of reactive oxygen species (ROS) in vitro against a challenge with TB. Immunological impairment has an important role in susceptibility to TB infection for patients with T2-D. It has been revealed that IFN- $\gamma$  and IL-22 markedly discriminate diabetes from nondiabetic individuals. It was also established that aside from this many cytokines such as IL-17A, IFN-B, TNF $\alpha$ , IL-10, IL-18, IFN- $\gamma$  and IL-22 are the most significant and consequently potentially related to the effects caused by diabetes caused effects in the pathogenesis of active pulmonary TB.

The endothelial system plays significant role in the pathogenesis and progression of TB infection. It was demonstrated that endothelin "B" receptor antagonist leads to vasoconstriction precluding inflammatory cell infiltration in lung tissue, suggesting that ET-1 proinflammatory action involves ET "B" receptor. It was also shown that sputum endothelin-1 level is associated with active pulmonary tuberculosis and effectiveness of treatment. Reduction in sputum ET-1 level has significant role in the assessment of anti-tuberculosis treatment efficacy.

Alterations in microbiota in T2-D subjects may influence on immunity against TB infection. As it was established the amount of bacteria producing short-chain fatty acids (SCFA) markedly decrease in T2-D, and treatment with SCFA reduced induction of TNF- $\alpha$ , IL-10 and IL-17 cytokines in contrast to IL-6, IFN- $\gamma$  and IL-22, without modification of their induction after using of SCFA. Vitamin "D" deficiency in T2-D may also play a role in the immune response against TB. A number of evidences suggest the correlation between its diminished levels and TB or TB-T2-D.

In conclusion it is suggested that different risk factors, including immunological and hormonal changes as well as alterations in different cytokine production and microbiota, endothelial dysfunction and vitamin "D" deficiency are the main contributors leading to comorbidity of T2-D and in TB.

**Keywords:** tuberculosis, diabetes, immune dysfunction, cytokines, natural killer cells, macrophages, mycobacteria tuberculosis.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Чумбуридзе-Арешидзе Н.Д., Кезели Т.Д.,  
Авалиани З.Р., Мирзиашвили М.Г., Авалиани Т.З.,  
Гонгадзе Н.В.

*Национальный центр туберкулеза и легочных заболеваний; Государственный университет им. И.Джავахишвили; Университет Европы; Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Сахарный диабет типа 2 (СД2) и туберкулез (ТБ) по-прежнему остаются серьезными проблемами здравоохранения во всем мире. Во многих исследованиях сообщалось о связи между диабетом и туберкулезом. Исследования показали значительное увеличение частоты туберкулеза среди больных сахарным диабетом. В других исследованиях отмечается более высокая частота диабета среди лиц с туберкулезом.

Цель данного обзора - анализ научных публикаций о связи между сахарным диабетом и туберкулезом.

Авторами использовались базы данных Medline, EMBASE, EBSCO и Research Gate. В настоящей статье описываются различные риск-факторы, способствующие существованию двух коморбидных заболеваний, какими являются ТБ и СД2.

Мета-анализ более чем 40 клинических исследований, включающих 4 проспективных, 16 ретроспективных и 17 основанных на случай-контролируемых исследованиях выявил, что среди лиц страдающих СД2 коморбидность с ТБ значительно превосходит (3:1) число лиц, болеющих ТБ без наличия СД2.

На основе выявленного материала авторами делается вывод, что различные факторы риска, включая иммунологические и гормональные изменения, а также изменения в продукции различных цитокинов и микробиоте, эндотелиальная дисфункция и дефицит витамина "D" являются основными факторами, приводящими к коморбидности СД2 и ТБ. Установлено, что диабет повышает риск эндогенной реактивации туберкулеза и активного заболевания у инфицированных пациентов.

## რეზიუმე

შაქრიანი დიაბეტის ტიპი-2-ის და ტუბერკულოზის შორის ურთიერდამოკიდებულება

ნ. ჭუმბურიძე-არეშიძე, თ. კეხელი, ზ. ავალიანი,  
მ. მირზიაშვილი, თ. ავალიანი, ნ. გონგაძე

ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი; ი. ჯავახიშვილის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ევროპის უნივერსიტეტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

სადღეისოდ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 და ტუბერკულოზი ისევ წარმოადგენს მსოფლიო ჯანდაცვის სერიოზულ პრობლემას. ჩატარებულია უამრავი კვლევა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი-2-ის და ტუბერკულოზის კომორბიდობაზე. კვლევებმა გამოავლინა ტუბერკულოზის შემთხვევების მატება შაქრიანი დიაბეტით ავადმყოფებში.

მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენს სწორედ ამ პრობლემის თანამედროვე მდგომარეობის ღრმა ანალიზი მიმდინარე და რეტროსპექტული სამეცნიერო ლიტერატურის დამუშავების საფუძველზე.

მუშაობაში გამოყენებულია Medline, EMBASE, EBSCO და Research Gate-ის მონაცემები. აღნიშნული სამეცნიერო ინფორმაციის გაანალიზების და სინთეზის შედეგად გამოვლინდა, რომ დაავადების გამომწვევი სხვადასხვა ფაქტორები, მათ შორის იმუნოლოგიური და ჰორმონალური ცვლილებები, ასევე ცვლილებები სხვადასხვა ციტოკინების და მიკრობიოტაში, ენდოთელური დისფუნქცია და ვიტამინი "D"-ს დეფიციტი წარმოადგენენ ძირითად ფაქტორებს, რომლებიც ხელს უწყობს ამ ორი დაავადების კომორბიდობას.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა იმის შესახებ, რომ დიაბეტი ზრდის ტუბერკულოზის ენდოგენური რეაქტივაციის და ინფიცირებულ პაციენტებში დაავადების აქტივაციის რისკს.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>Кутасевич Я.Ф., <sup>1</sup>Джораева С.К., <sup>1</sup>Бондаренко Г.М., <sup>1</sup>Щербакова Ю.В., <sup>2</sup>Савоськина В.А.

<sup>1</sup>ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков;

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Согласно данным ВОЗ, аллергические заболевания, к которым относится атопический дерматит (АД) и истинная экзема (ИЭ) занимают третье место в мире после сердечно-сосудистой и онкопатологии [14]. Согласно современным представлениям, АД является наследственно-обусловленным заболеванием, степень клинических проявлений которого значительно зависит от влияния факторов внешней среды и резистентности организма. Наиболее значимыми генетически детерминированными нарушениями при данном заболевании являются изменения в иммунной системе и кожном барьере, дисфункция в работе которых является благоприятным фоном для развития АД [10,16]. Вторая группа факторов, влияющих на развитие заболевания, представляет собой триггеры внешней среды: разнообразные химические вещества, неблагоприятные метеоусловия, пищевые и лекарственные раздражители, инфекционные агенты [1]. Количество аллергодерматозов, в структуре которых АД занимает одну из лидирующих позиций, достигает 18,4% от всех дерматологических нозологий [6,7]. С 60-х годов прошлого века наблюдается более чем трехкратный рост распространенности АД. В течение последних десятилетий распространенность АД в развитых странах среди детей регистрируется на уровне от 17% до 30%, а среди взрослых - от 2% до 10% [4, 17]. Относительно заболеваемости экземой, по данным ряда авторов, около десятой части населения мира страдает этим дерматозом. В индустриально развитых странах его удельный вес достигает 32-45%, составляя в некоторых регионах около 50% от всех аллергических дерматозов. По данным Всемирной организации здравоохранения, за последнее десятилетие число больных с экземой существенно возросло [13].

Известно, что наиболее частым осложнением как ИЭ, так и АД является присоединение вторичной пиококковой и грибковой инфекции, что вызвано снижением противомикробной резистентности поверхности кожи [5,8]. Значимую роль в поддержании аллергического воспалительного процесса играет *Staphylococcus aureus*, который является частым инфекционным агентом, колонизируя кожу 85-90% пациентов, и его энтеротоксины, которые приобретают свойства суперантигенов, инициируют клеточный и гуморальный иммунный ответ по немедленному типу [6,11]. В результате многолетних исследований сделан вывод, что основным иммунологическим механизмом в патогенезе атопического дерматита (АД) является нарушение физиологического соотношения Th1/Th2 - лимфоцитов и гиперпродукция IgE, которые возникают в ответ на интенсивное поступление в организм аллергенов. Наряду с классической схемой появления IgE в случае IgE-опосредованного АД, существует и другой механизм стимуляции его образования. Этот механизм как раз и связывают с действием суперантигенов - высокомолекулярных белков, к которым относят некоторые антигены бактериального или вирусного происхождения [3,9]. Инфекционные осложнения при этих заболеваниях нередко носят тяжёлый характер, торпидные к проводимой этиотропной терапии, склонны к рецидиву, что

усугубляет тяжесть и длительность обострений.

Высокий уровень заболеваемости аллергодерматозами, дебют болезни в раннем возрасте, рецидивирующее течение патологического процесса, снижение приверженности пациентов к лечению, а также неоднозначная оценка патогенетических механизмов развития патологии и, как следствие, недостаточно эффективные результаты лечения (особенно в случае тяжелых генерализованных форм) придают вопросу поиска возможности прогнозирования течения аллергодерматозов особую актуальность.

Цель исследования - оценка возможности прогнозирования тяжести течения аллергодерматозов, осложненных стафилококковой инфекцией, с учетом клинико-anamnestических, бактериологических и иммунологических показателей пациентов.

**Материал и методы.** В исследование включено 252 пациента с аллергодерматозами (95 с атопическим дерматитом и 157 с истинной экземой), которые находились на стационарном лечении в отделении дерматологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» в 2016-2019 гг. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц репрезентативного возраста и пола. Всем пациентам проведена оценка тяжести заболевания с помощью полуквантитативной шкалы SCORAD для АД и EASI для ИЭ. Материалом для лабораторных исследований служили сыворотки крови, полученные от пациентов и практически здоровых лиц, а также лабораторные аутоштампы стафилококков, выделенные из очагов поражения и интактных участков кожи больных аллергодерматозами и практически здоровых лиц

Посев биологического материала из очагов поражения на коже, идентификацию выделенных бактерий проводили с помощью методов классической бактериологии. Интерпретацию полученных результатов осуществляли согласно международным протоколам и нормативным документам МЗ Украины [2,15]. Определение адгезивно-колониционных свойств микроорганизмов проводилось по методике В.И. Брилис [12]. Клеточным субстратом служили формализированные эритроциты человека 0 (I) Rh (+). Определяли средний показатель адгезии (СПА) и индекс адгезивности микроорганизмов (ИАМ). СПА – среднее количество микробов, адгезированных на одном эритроците, при подсчете не меньше 25 эритроцитов. Адгезивность считалась нулевой при СПА от 0 до 1,0; низкой - от 1,1 до 2,0; средней – от 2,1 до 4,0 и высокой - >4,0. ИАМ – среднее количество микроорганизмов на одном эритроците, принимающем участие в адгезивном процессе. Неадгезивными считаются микроорганизмы с ИАМ ≤1,75; низкоадгезивными – с ИАМ от 1,76 до 2,5; среднеадгезивными – от 2,51 до 3,99 и высокоадгезивными ≥4,0 бактерий/эритроцит. Определение специфических IgE проводили с использованием коммерческого ИФА-набора для количественного определения специфических антител класса IgE в сыворотке или плазме человека «EQUI Specific IgE» (Украина). Исследования проводились согласно инструкции изготовителя. В качестве

антигена использован полный корпускулярный антиген (PKAg) *S.aureus*. Исследование выполнялось в формате аутоштамм – аутосыворотка.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе исследования осуществлен тщательный сбор клиничко - анамнестических данных, клинических особенностей течения заболевания и других морфологических характеристик патологического процесса с учетом показателей индекса SCORAD и EASI соответственно.

Анализ дебюта заболевания выявил различия между больными исследуемых групп. Подавляющее число больных АД заболели в детстве в отличие от больных экземой, где подавляющее количество дебюта болезни приходилось на взрослый возраст (56,9% и 26,0% против 16,2% и 53,8%, соответственно). Фактор семейной предрасположенности у больных АД был почти в 2 раза выше, чем у больных экземой - 29,5% против 16,6%, соответственно. Сезонность в появлении обострений отмечена у 52,2% больных АД против 46,8% больных ИЭ, с доминированием рецидивов в холодное время года в обеих группах пациентов. Количество рецидивов, которые наблюдались не каждый год, отмечено у 9,5% больных АД, что почти в три раза ниже, чем у больных экземой. Количество больных АД, у которых обострения происходили 1-2 раза или 2-3 раза в год составило 24,2% и 25,3%, соответственно, в сравнении с аналогичными показателями для пациентов с ИЭ – 10,2% и 16,6%, соответственно. Наибольшее количество больных АД распределилось в группу, где частота обострения болезни больше, чем 3 раза в год - 41,0%, против 28,0% больных ИЭ. Сезонность в появлении обострений отмечена у 52,2% больных АД и 46,8% больных ИЭ, с доминированием рецидивов в холодное время года в обеих группах пациентов. Анализ клиничко-анамнестических особенностей течения тяжелых форм как АД, так и экземы выявил ряд одинаковых признаков: ранний дебют и значительная давность заболевания; множество провоцирующих факторов, приводящих к манифестации или обострению заболевания; частые рецидивы болезни, даже с отсутствием ремиссий и значительной степени выраженности клинических симптомов, наличие распространенных форм дерматозов со значительной площадью поражения кожных покровов.

Распределение по степени тяжести заболевания в обеих группах имело примерно одинаковые показатели: легкая степень течения установлена у 13,7% больных АД и 17,2% больных ИЭ, средняя степень - у 30,5% и 34,4% и тяжелая - у 55,8% и 48,4%, соответственно.

Среди больных АД отмечалась различная степень тяжести заболевания. Так 53 (55,8%) больных имели тяжелую степень течения дерматоза с высокими показателями индекса SCORAD в интервале от 46,8 до 95,5 баллов, среднее значение которого составило 64,4 балла. Группа больных с течением АД средней тяжести состояла из 29 (30,5%) пациентов, у которых индекс SCORAD колебался в пределах от 28 до 40 баллов, со средним значением на уровне 36 баллов. Группу больных с легким течением АД составили 13 (13,7%) пациентов с невысокими показателями индекса SCORAD - до 20 баллов. В проанализированной группе больных симптоматика АД имела выраженный клинический полиморфизм, наблюдалось сочетание проявлений лихеноидного и экзематозного характера.

Основным показателем оценки тяжести экземы является индекс EASI, значение которого у пациентов колебалось в пределах от 10,5 до 86,7 баллов, со средним значением 52,8±3,6 балла. При оценке индекса EASI и сравнении тяжести течения заболевания выявлено 27 (17,2%) больных легкой степенью, 54 (34,4%) – средне-тяжелой и 76 (48,4%) - тяжелой. Общими признаками патологического процесса, присущими для всех больных, была симметрия поражений и полиморфный характер высыпаний. Кожа в очагах имела застойно-синюшный цвет, была инфильтрирована, с явлениями фисуризации, лихенификации, сухости и шелушения кожи, наличием чешуек, трещин и эскориаций на поверхности. На фоне яркой гиперемии с отечностью наблюдались участки мокнущия, экссудативные папулы.

На следующем этапе исследования проведено бактериологическое исследование материала из очагов поражения и интактных участков кожи пациентов с аллергодерматозами. Группу сравнения составили 15 практически здоровых лиц. В результате изучения микробных составляющих исследованных биотопов отмечалось доминирование микроорганизмов рода *Staphylococcus* (общий процент выделения достигал 524 (89,5%) штаммов от больных и 40 (88,9%) штаммов от практически здоровых лиц) как в очагах поражения и интактной кожи пациентов, так и на контрольных участках кожи практически здоровых лиц. Разница наблюдалась в видовом составе стафилококков (с доминированием *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*) и степени обсемененности кожи больных аллергодерматозами. Появление нерезидентных видов стафилококков на пораженных кожных участках было отличительной особенностью для большинства больных. На рисунках 1, 2 представлены данные о составе микробиоценоза кожи больных ИЭ и АД.

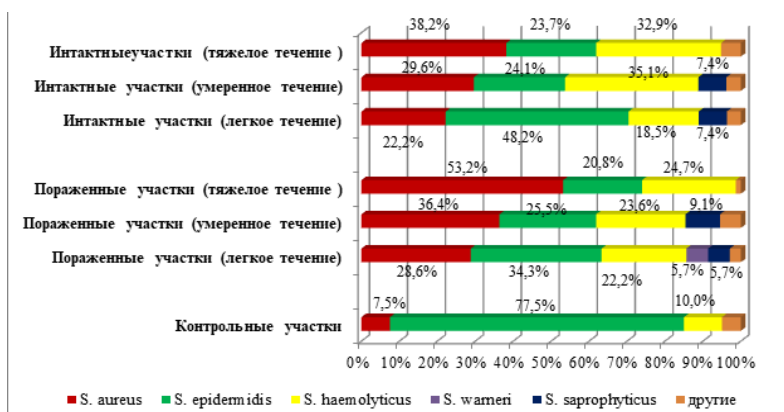


Рис. 1. Состав микробиоценоза кожи больных ИЭ



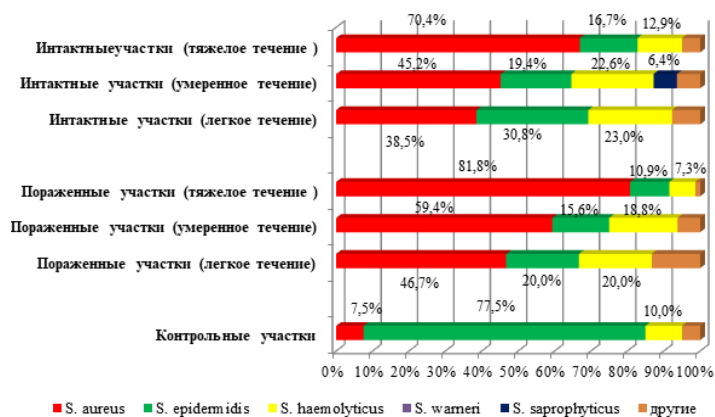


Рис. 2. Состав микробиоценоза кожи больных АД

Таблица 1. Показатели уровня обсемененности очагов поражения на коже больных аллергодерматозами и практически здоровых лиц (lg КОЕ)

Контрольная группа (n=25)	Пациенты с АД (пораженные участки кожи)			Пациенты с ИЭ (пораженные участки кожи)		
	Поражения легкой тяжести (n=13)	Поражения средней тяжести (n=29)	Поражения тяжелой степени (n=53)	Поражения легкой тяжести (n=27)	Поражения средней тяжести (n=54)	Поражения тяжелой степени (n=76)
4,28±0,15	5,07±0,18 <sup>1</sup>	6,46±0,17 <sup>1</sup>	6,97±0,23 <sup>1</sup>	5,14±0,16 <sup>1</sup>	5,9±0,12 <sup>1,2</sup>	6,03±0,13 <sup>1,2</sup>

примечание: <sup>1</sup> - разница достоверна (P<0,05) в сравнении с контрольной группой;

<sup>2</sup> - разница достоверна (P<0,05) в сравнении с группой с тяжелым течением АД;

<sup>3</sup> - разница достоверна (P<0,05) в сравнении с группой с тяжелым течением АД или ИЭ

Данные, приведенные на рис. 1 свидетельствуют, что по мере утяжеления течения ИЭ увеличивается количество выделяемых штаммов *S. aureus* с 22,8% у пациентов с легким течением до 36,4% со средним и 53,2% с тяжелым. Аналогичная тенденция наблюдалась при исследовании материала с интактных участков, абсолютные показатели составили 22,2%, 29,6% и 38,2% соответственно. На фоне увеличения числа штаммов *S. aureus* наблюдалось снижение количества изоляций *S. epidermidis* - с 34,3% у пациентов с легким течением ИЭ до 20,8% с тяжелым при исследовании материала из пораженных участков и с 48,2% до 23,7% при исследовании материала с интактных. Число обнаружений *S. haemolyticus* колебалось в интервале от 22,2% до 24,7% при исследовании пораженных участков кожи и от 18,5 до 32,9% при исследовании интактных.

Данные, приведенные на рис. 2, свидетельствуют, что по мере утяжеления течения АД резко увеличивается количество изоляций *S. aureus* - с 46,7% у пациентов с легким течением АД до 59,4% со средним и 81,8% с тяжелым, при этом наблюдается превышение аналогичных показателей для пациентов с ИЭ более чем в 1,5 раза. Подобная тенденция наблюдалась при исследовании материала с интактных участков, абсолютные значения возросли в сравнении с показателями, полученными при исследовании материала от пациентов с ИЭ, составляя 38,5%, 45,2% и 70,4%, соответственно. На фоне увеличения количества штаммов *S. aureus* наблюдалось резкое снижение числа изоляций *S. epidermidis* - с 20,0% у пациентов с легким течением АД до 10,9% с тяжелым при исследовании материала из пораженных участков и с 30,8% до 16,7% при исследовании материала с интактных, что свидетельствует о выраженных дисбиотических нарушениях в составе микробиоценоза кожи больных АД. Количество обнаружений *S. haemolyticus* также имело тенденцию к снижению за счет вытеснения

этих микроорганизмов *S. aureus*-ом. Абсолютные значения изоляций *S. haemolyticus* колебались в интервале от 20,0% до 7,3% при исследовании пораженных участков кожи и от 23,0 до 12,9% при исследовании интактных.

Проведено исследование наличия взаимосвязи между уровнем обсемененности очагов поражения и интактной кожи больных в зависимости от тяжести течения заболевания. Полученные данные приведены в таблице 1 и 2.

Изучение уровней обсемененности очагов поражения больных выявило, что у больных с поражениями легкой тяжести показатели достоверно отличались от таковых контрольной группы 5,07±0,18 lg КОЕ у больных АД и 5,14±0,16 lg КОЕ у больных ИЭ против 4,28±0,15 lg КОЕ в контрольной группе. Наиболее заметна эта разница у больных с поражениями средней и тяжелой степени: 6,46±0,17 lg КОЕ и 6,97±0,23 lg КОЕ у больных АД и 5,9±0,12 lg КОЕ и 6,03±0,13 lg КОЕ у больных ИЭ. При сравнении уровней обсемененности очагов поражения у больных с легким течением АД и легким течением ИЭ достоверной разницы в показателях плотности колонизации кожи не выявлено (5,07±0,18 lg КОЕ и 5,14±0,16 lg КОЕ соответственно). При сравнении указанных показателей у больных с умеренным и тяжелым течением АД и ИЭ показатели достоверно отличались: 6,46±0,17 lg КОЕ и 5,9±0,12 lg КОЕ и 6,97±0,23 lg КОЕ и 6,03±0,13 lg КОЕ соответственно. Наиболее высокие показатели плотности колонизации пораженных участков кожи выявлены в группе больных с тяжелым течением АД - средний показатель составил 6,97±0,23 lg КОЕ (от 5x10<sup>5</sup> до 10<sup>8</sup> КОЕ/мл). Аналогичный показатель в группе с тяжелым течением ИЭ составил 6,03±0,13 lg КОЕ (от 5x10<sup>5</sup> до 5x10<sup>6</sup> КОЕ/мл), т.е. в максимальных значениях показатели отличались на два порядка. Аналогичные значения получены и при исследовании интактных участков кожи больных АД, особенно у лиц с тяжелым течением заболевания (таблица 2).

Таблица 2. Показатели уровня обсемененности интактной кожи больных аллергодерматозами и практически здоровых лиц (lg КОЕ)

Контрольная группа (n=25)	Пациенты с АД (пораженные участки кожи)			Пациенты с ИЭ (пораженные участки кожи)		
	Поражения легкой тяжести (n=13)	Поражения средней тяжести (n=29)	Поражения тяжелой степени (n=53)	Поражения легкой тяжести (n=27)	Поражения средней тяжести (n=54)	Поражения тяжелой степени (n=76)
4,28±0,15	5,18±0,15 <sup>1</sup>	6,45±0,19 <sup>1</sup>	6,8±0,19 <sup>1</sup>	5,04±0,16 <sup>1</sup>	5,59±0,15 <sup>1,2</sup>	5,83±0,16 <sup>1,2</sup>

примечание: <sup>1</sup>- разница достоверна (P<0,05) в сравнении с контрольной группой;

<sup>2</sup> - разница достоверна (P<0,05) в сравнении с группой с тяжелым течением АД;

<sup>3</sup> - разница достоверна (P<0,05) в сравнении с группой с тяжелым течением АД или ИЭ

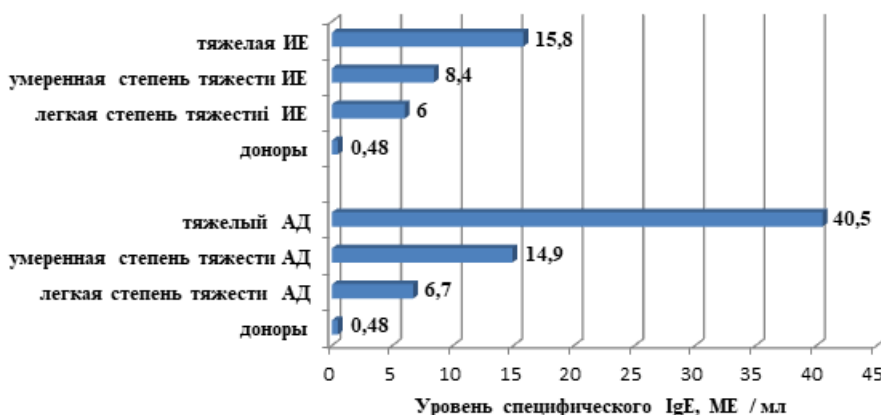


Рис. 3. Уровни специфического IgE к аутоштаммам *S. aureus* в сыворотках пациентов с аллергодерматозами

Изучение уровней обсемененности интактных участков кожи больных выявило, что у пациентов с поражениями легкой степени показатели достоверно отличались от показателей контрольной группы 5,18±0,15 lg КОЕ у больных АД и 5,04±0,16 lg КОЕ у больных ИЭ в сравнении с 4,28±0,15 lg КОЕ в контрольной группе. В группе пациентов с поражениями средней тяжести этот показатель увеличился до 6,45±0,19 lg КОЕ в сравнении с 5,59±0,15 lg КОЕ у больных этой же группы с ИЭ. У больных с тяжелыми поражениями показатель плотности колонизации интактных участков кожи почти не отличался от аналогичного показателя пораженных участков - 6,8±0,19 lg КОЕ против 6,97±0,23 lg КОЕ и превышал аналогичный показатель у больных аналогичной группы с ИЭ - 6,8±0,19 lg КОЕ против 5,83±0,16 lg КОЕ, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о более высокой плотности колонизации *S. aureus* не только в очагах поражения, но и на интактных участках кожи пациентов с АД, в сравнении с уровнем обсемененности кожи у пациентов с ИЭ и здоровых лиц. *S. aureus* поддерживает аллергизирующее воздействие как на организм человека в целом, так и на кожные покровы и ведет к дебюту и прогресси-

рованию аллергодерматозов. С учетом того, что адгезия является одним из факторов вирулентности бактерий, на следующем этапе проведено исследование по изучению корреляционной связи между адгезивной активностью клинических штаммов *S. aureus* и устойчивостью их к антибиотикам. Исследование адгезивных свойств штаммов *S. aureus*, выделенных из пораженных и интактных участков кожи больных аллергодерматозами, показало, что указанные микроорганизмы имеют достаточно высокий уровень адгезивности: СПА - 3,47±0,21 бактерий/эритроцит и ИАМ - 4,22±0,32 бактерий/эритроцит и СПА - 2,37±0,19 бактерий/эритроцит и ИАМ - 2,79±0,17 бактерий/эритроцит, соответственно. Для проверки взаимосвязи между адгезивными свойствами микроорганизмов и их чувствительностью к антибиотикам проведено сопоставление показателей - средний показатель адгезии и количество антибиотиков, к которым определенный клинический штамм был резистентным. Оценка проведена для 50 штаммов, выделенных из пораженных очагов и 47 штаммов, выделенных из интактных участков кожи больных. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика адгезивных свойств микроорганизмов, выделенных из пораженных и интактных участков кожи больных аллергодерматозами и их резистентности к антибиотикам

Микроорганизм	Средний показатель адгезии	Количество антибиотиков	Коэффициент корреляции Пирсона (значение по модулю)
<i>S. aureus</i> , выделенные из пораженных участков кожи (n=51)	3,47±0,21	5,1	0,68
<i>S. aureus</i> , выделенные из интактных участков кожи (n=47)	2,37±0,19	4,9	0,68

Данные таблицы 3 демонстрируют прямую корреляционную связь между СПА и резистентностью к антибиотикам клинических штаммов *S. aureus*, независимо от участков выделения (интактная или пораженная кожа). Полученный коэффициент корреляции (0,68) свидетельствует о достаточно сильной связи между сравниваемыми величинами. Таким образом, сложные комплексы вирулентных свойств *S. aureus*, связанные с противостоянием механизмам защиты хозяина, с одной стороны, и высокий адгезивный потенциал - с другой, способствуют активной колонизации как пораженных, так и интактных участков кожи, что обеспечивает условия для длительной персистенции и обуславливает интенсивность повреждающего действия инфектанта по отношению к организму хозяина.

На следующем этапе исследования проведено изучение состояния специфического гуморального иммунитета с использованием аутосывороток и аутоштаммов *S. aureus*, полученных от больных аллергодерматозами. Уровень специфического IgE отражает аллергенспецифический ответ у пациентов с аллергодерматозами, осложненными стафилококковой инфекцией. Сыворотки доноров тестировались с использованием ПКАг *S. aureus* ATCC 25923. Полученные данные приведены на рис. 3.

При обследовании доноров крови (n=13) у 4 специфических IgE к ПКАг *S. aureus* ATCC 25923 не обнаружено, у остальных (n=9) показатели колебались в пределах от 0,4 до 1 IU/ml (средний показатель - 0,48±0,11 IU/ml), что соответствует отсутствию антител или низкому уровню концентрации специфического IgE. При исследовании сывороток, полученных от больных с легким течением ИЭ, уровень специфического IgE колебался в пределах от 3,5 до 7,5 IU/ml (в среднем, 6,0±0,4 IU/ml), что уже соответствует повышенному уровню содержания специфического IgE. При исследовании сывороток больных ИЭ с умеренным течением заболевания показатели содержания специфического IgE колебались в пределах от 5,5 до 13 IU/ml, в среднем, 8,4±0,48 IU/ml. Исследование сывороток крови больных с тяжелым течением ИЭ выявило высокие уровни содержания специфического IgE – 10-23 IU/ml, в среднем, 15,8±1,51 IU/ml, что почти в 2 раза выше, чем у пациентов с умеренным течением ИЭ.

Исследование сывороток, полученных от больных с легким течением АД показало повышение содержания специфического IgE. Абсолютные значения составили 5-9 IU/ml, в среднем, 6,7±0,35 IU/ml. Уровни специфического IgE у больных с умеренным течением АД колебались в пределах от 10 до 23 IU/ml, в среднем, 14,9±1,02 IU/ml. Исследование сывороток, полученных от больных с тяжелым течением АД, выявило очень высокие уровни содержания специфического IgE – 18-76 IU/ml, в среднем, 40,5±5,4 IU/ml. Средняя концентрация специфического IgE у больных этой группы превышала аналогичный показатель в группе с умеренным течением заболевания почти в 3 раза, а в группе с легким течением в 5 раз.

#### Выводы.

1. Установлено, что по мере утяжеления течения АД увеличивается количество изоляций штаммов *S. aureus* - с 46,7% у пациентов с легким течением АД до 59,4% со средним и 81,8% с тяжелым, при этом наблюдалось превышение аналогичных показателей для пациентов с ИЭ более чем на 50%.

2. Наиболее высокие показатели плотности колонизации пораженных участков выявлены в группе больных с тяже-

лым течением АД - средний показатель составил 6,97±0,23 lg КОЕ (от 5x10<sup>5</sup> до 10<sup>8</sup> КОЕ/мл) против аналогичного показателя в группе с тяжелым течением ИЭ - 6,03±0,13 lg КОЕ (от 5x10<sup>5</sup> до 5x10<sup>6</sup> КОЕ/мл), т.е. в максимальных значениях показатели у пациентов с АД превышали на два порядка показатели больных с ИЭ.

3. Выявлена прямая корреляционная связь между СПА и резистентностью к антибиотикам клинических штаммов *S. aureus*. Высокие показатели адгезивной активности обеспечивают противостояние механизмам защиты хозяина, способствуя активной колонизации как пораженных, так и интактных участков кожи, обеспечивая условия для длительной персистенции.

4. Установлено, что уровни специфического IgE непосредственно коррелируют с тяжестью течения аллергодерматозов, специфические IgE в достаточном высоких концентрациях выявлены у пациентов с умеренным и тяжелым течением АД: 14,9±1,02 и 40,5±5,4 IU/ml, соответственно, и с умеренным и тяжелым течением ИЭ - 8,4±0,48 и 15,8±1,51 IU/ml, соответственно.

5. Показано, что в качестве прогностического критерия оценки тяжести течения аллергодерматозов необходимо использовать комплекс лабораторных показателей, включающих проведение бактериологического исследования с определением уровня обсемененности пораженной кожи и интактных участков, установлением видовой принадлежности микроорганизмов и адгезивных свойств, а также уровня специфического IgE к выделенным аутоштаммам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. A.J. Sybilski et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on the ECAP study. *Postep Derm Alergol.* 2015; Vol. XXXII. N 1: 1-10.
2. Baron, E. J., Miller, J. M., Weinstein, M. P., Richter, S. S., Gilligan, P. H., Thomson, R. B. et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57(4): 22–121. doi: 10.1093/cid/cit278.
3. Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 2014; 346: 954-959. doi: 10.1126/science.1260144.
4. Cork M.J. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J. of Dermatology* 2009; 129: 1892-1908. doi:10.1038/jid.2009.133
5. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; 69(1): 3-16. doi: 10.1111/all.12270.
6. Hajar T, Gontijo J.V., Hanifin J.M. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2018; 93(1): 104-107. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187682.
7. Kanto R., Thysen J. P., Paller A.S. et al. Atopic dermatitis, atopic eczema, or eczema? A systematic review, meta-analysis, and recommendation for uniform use of 'atopic dermatitis'. *Allergy* 2016; 71 (10): 1480-1485. doi: 10.1111/all.12982
8. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14(Suppl 2): 52. doi: 10.1186/s13223-018-0281-6.
9. Nada H. A., Gomaa N. L., Elakhras A. Skin colonization by superantigen-producing *Staphylococcus aureus* in Egyptian patients with atopic dermatitis and its relation to disease sever-

- ity and serum interleukin-4 level, *Int. J. Infect. Diseases* 2012; 16(1): 29-33. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.014
10. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66(1): 8-16.
11. Rojo A., Aguinaga A., Monecke S. Staphylococcus aureus genomic pattern and atopic dermatitis: may factors other than superantigens be involved?, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious* 2014; 33(44): 651–658. doi: 10.1007/s10096-013-2000-z.
12. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.Г. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. *Лабораторное дело* 1986; 4: 210-212.
13. Кутасевич Я.Ф., Ишейкин К.Е., Зюбан И.В., Мангушева В.Ю. Диференційований підхід до діагностики та зовнішньої терапії екземи. *Дерматологія та венерологія* 2018; 1(79): 50–55.
14. Кутасевич Я.Ф., Олейник И.А., Джораева С.К., Мангушева В.Ю. Ступенчатая энтеросорбция как оптимальный метод коррекции микробиоценоза кишечника у больных аллергодерматозами. *Дерматологія та венерологія* 2016; 1(71): 79-87.
15. Приказ № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» МЗ СССР: 22.04.1985.
16. Тамразова О.Б., Гуреева М.А., Кузнецова Т.А., Воробьева А.С. Возрастная эволюционная динамика атопического дерматита. *Педиатрия* 2016; 2:153 - 159.
17. Тамразова О.Б., Молочков А.В. Ксероз кожи – основной патогенетический фактор развития атопического дерматита *Дерматологія (приложение consilium medicum)* 2014: 4:48-54.

## SUMMARY

### PREDICTION OF THE SEVERITY OF ALLERGODERMATOSIS COMPLICATED BY STAPHYLOCOCCAL INFECTION

<sup>1</sup>Kutasevych Ya., <sup>1</sup>Dzhoraeva S., <sup>1</sup>Bondarenko G., <sup>1</sup>Shcherbakova Yu., <sup>2</sup>Savoskina V.

<sup>1</sup>SE “Institute of Dermatology and Venerology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkov; <sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

In the presence of numerous trigger factors contributing to the exposure of allergodermatosis, there is significant heterogeneity in the phenotypic manifestations of the disease, the severity of its course, as well as the co-morbidity and response to therapy.

Objective - to assess the possibility of predicting the severity of allergodermatosis complicated by staphylococcal infection, taking into account the patients' clinical and medical history, bacteriological and immunological indicators.

The study included 252 patients with allergodermatosis (95 with atopic dermatitis (AD) and 157 with true eczema (TE)), who were admitted for treatment to the Department of Dermatology of the SE “Institute of Dermatology and Venerology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” in 2016 - 2019.

They carried out the clinical severity scoring of patients using the SCORAD scale, for AD and EASI for TE, bacteriological

and immunological analysis with determination of the levels of specific IgE for Staphylococcus aureus auto-strains.

It was found that as the severity of the course of allergodermatosis increased, the dysbiotic changes in the skin microbiocenosis increased, which is especially noticeable in patients with severe AD and TE: the isolation frequency of S. aureus strains in this group of patients exceeded the control group 7–11 times in the study of affected areas and 5-10 times in the study of intact ones. The definition of adhesive activity indicators showed that high indices were determined in the group of strains isolated from damaged skin areas of patients with allergodermatosis: AIA - (3.47±0.21) bacteria / erythrocyte and IAM - (4.22±0.32) bacteria / erythrocyte. It was revealed that the severity of the course of allergodermatosis correlated with the levels of specific IgE for S. aureus auto-strains.

**Keywords:** allergic dermatoses, skin microbiocenosis, adhesive properties of S.aureus, specific IgE.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ, ОСЛОЖНЕННЫХ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>Кутасевич Я.Ф., <sup>1</sup>Джораева С.К., <sup>1</sup>Бондаренко Г.М., <sup>1</sup>Щербакова Ю.В., <sup>2</sup>Савоськина В.А.

<sup>1</sup>ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков; <sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

При наличии многочисленных триггерных факторов возникновения аллергодерматозов наблюдается значительная гетерогенность в фенотипических проявлениях заболевания, тяжести его течения, а также сопутствующей патологии и ответа на проводимую терапию.

Цель исследования - оценка возможности прогнозирования тяжести течения аллергодерматозов, осложненных стафилококковой инфекцией, с учетом клинико-anamnestических, бактериологических и иммунологических показателей пациентов.

Исследовано 252 пациента с аллергодерматозами (95 с атопическим дерматитом и 157 с истинной экземой), которые находились на стационарном лечении в отделении дерматологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» в 2016 - 2019 гг. Пациентам проведено определение балльной оценки тяжести с помощью полуколичественной шкалы SCORAD для атопического дерматита (АД) и EASI для истинной экземы (ИЭ), бактериологические и иммунологические исследования с определением уровней специфических IgE к аутоштаммам Staphylococcus aureus.

Установлено, что по мере увеличения тяжести течения аллергодерматозов, нарастают дисбиотические изменения в кожном микробиоценозе, что особенно заметно у больных с тяжелым течением АД и ИЭ: частота изоляции штаммов S. aureus у данной группы больных превышала показатели контрольной группы в 7–11 раз при исследовании пораженных участков и в 5-10 раз при исследовании интактных. Определение показателей адгезивной активности показало, что высокие индексы определялись в группе штаммов, выделенных из поврежденных участков кожи больных аллергодерматозами: средний показатель адгезии - (3,47±0,21)

бактерий/эритроцит и индекс адгезивности микроорганизмов -  $(4,22 \pm 0,32)$  бактерий/эритроцит. Выявлено, что тяжесть течения алергодерматозов коррелирует с уровнями специфических IgE к аутоштаммам *S.aureus*.

რეზიუმე

სტაფილოკოკური ინფექციით გართულებული ალერგოდერმატოზების მიმდინარეობის სიმძიმის პროგნოზირება

<sup>1</sup>ი.კუტასვეინი,<sup>1</sup>ს.დგორავეა,<sup>1</sup>გ.ბონდარენკო,<sup>1</sup>ი.შნერბაკოვა,<sup>2</sup>გ.სავოსკინა

<sup>1</sup>უკრაინის დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი; <sup>2</sup>ხარკოვის დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

ალერგოდერმატოზების განვითარების მრავალრიცხოვანი ტრიგერული ფაქტორის არსებობის პირობებში აღინიშნება ამ დაავადების ფენოტიპური გამოვლინებების, მიმდინარეობის სიმძიმის, ასევე, თანმხლები პათოლოგიისა და თერაპიაზე პასუხის მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენურობა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტაფილოკოკური ინფექციით გართულებული ალერგოდერმატოზების მიმდინარეობის პროგნოზირების შესაძლებლობის შეფასება პაციენტების კლინიკურ-ანამნეზური, ბაქტერიოლოგიური და იმუნოლოგიური მაჩვენებლების გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია 252 პაციენტი ალერგოდერმატოზით

(95-ატოპიური დერმატიტით, 157-ჭეშმარიტი ეგზემით), რომლებიც 2016-2019 წწ. იმყოფებოდნენ სტაციონარულ მკურნალობაზე უკრაინის დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის ინსტიტუტის დერმატოლოგიის განყოფილებაში.

პაციენტებს ჩაუტარდა დაავადების სიმძიმის ქულობრივი შეფასება ნახევრადრაოდენობრივი შკალებით SCORAD (ატოპიური დერმატიტის შემთხვევაში) და EASI (ჭეშმარიტი ეგზემის შემთხვევაში), ბაქტერიოლოგიური და იმუნოლოგიური კვლევები სპეციფიკური IgE-ის განსაზღვრით *Staphylococcus aureus*-ის აუტოშტამების მიმართ.

დადგენილია, რომ, ალერგოდერმატოზის მიმდინარეობის სიმძიმის მატებასთან ერთად, მატულობს დისბიოტური ცვლილებები კანის მიკრობიოცენოზში, რაც განსაკუთრებით გამოხატულია პაციენტებში ატოპიური დერმატიტის და ჭეშმარიტი ეგზემის მიმდინარეობით: პაციენტების ამ ჯგუფში *S. aureus*-ის შტამის იზოლაციის სისშირე საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელს კანის დაზიანებულ უბნებზე აღემატებოდა 7-11-ჯერ, ინტაქტურ უბნებზე კი – 5-10-ჯერ. ადჰეზიური აქტივობის მაჩვენებლების განსაზღვრამ აჩვენა, რომ მაღალი ინდექსი აღინიშნა ალერგოდერმატოზით დაავადებული პაციენტების კანის დაზიანებული უბნებიდან გამოყოფილი შტამების ჯგუფებში: ადჰეზიურობის საშუალო მაჩვენებელი -  $3,47 \pm 0,21$  ბაქტერია/ერთოროციტი და მიკროორგანიზმების ადჰეზიურობის ინდექსი -  $4,22 \pm 0,32$  ბაქტერია/ერთოროციტი. დადგენილია, რომ ალერგოდერმატოზის მიმდინარეობის სიმძიმე კორელირებს სპეციფიკური IgE-ის დონესთან *S.aureus*-ის აუტოშტამების მიმართ.

## CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS BEFORE THE ONSET OF HEART DAMAGE CLINICAL SIGNS

Abrahamovych M., Tolopko S., Farmaha M., Ferko M., Bilous Z.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine*

Liver Cirrhosis (LC) has one of the highest rates of mortality due to digestive diseases, forming a number of medical and social problems. Its occurrence is often caused by an irrational lifestyle, bad habits, especially abusive alcohol drinking behaviour. The five-year survival rate of patients with LC of alcoholic aetiology is only 43.0% and depends on the compensation degree of the LC and involvement in the pathology process of various organs and body systems, treated as comorbid syntropic disorders [1,2,5,9-11].

Recently, the understanding of pathogenetic mechanisms of morphological changes in the liver parenchyma and the syndromes caused by them, primarily liver cell failure and portal hypertension, based on the hepatic cytolysis, impaired hepatic circulation with increased vascular tone, weakened vasorelax-

ation, and, subsequently, the occurrence of anatomical changes – sinusoidal remodeling and capillarization, angiogenesis, venous thrombosis. Liver parenchyma with an increase in hepatic vascular resistance, which occurs in this case, is not limited only to the hepatobiliary system, but spreads to other organs and systems, including the cardiovascular system with the occurrence of various cardiovascular complications, the most dangerous of which is Cirrhotic Cardiomyopathy (CCMP) [1,3,4,6-9,11,12,13].

The exact prevalence of CCMP remains unclear, since the disease, as a rule, is asymptomatic and clinically manifested only in case of the addition of systolic heart dysfunction [3,5,7]. In addition, the insufficient awareness of doctors about cardiovascular system changes in patients with LC and the lack of clear diagnostic criteria leads to an incorrect interpretation of

changes in systemic hemodynamics and cardiac dysfunction, and, accordingly, timely verification of CCMP, which negatively affects the treatment quality and prognosis in hepatological patients.

Therefore, the aim of our study was to find out the diagnostic criteria for cardiomyopathy in patients with alcoholic cirrhosis of the liver before the onset of heart damage clinical signs.

**Material and methods.** After obtaining written consent to conduct a comprehensive examination in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, Convention on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe and the laws of Ukraine, in accordance with the requirements of modern medicine, in a randomized way of preliminary stratification in the presence of LC of alcoholic aetiology (order of the Ministry of Health of Ukraine of June 13, 2005, No. 271) 87 patients (24 women (27.6%) and 63 men (72.4%) aged 34 to 55 years) who were treated in the Lviv Regional Hepatology Center were involved in the study. The alcoholic genesis of LC is confirmed by the fact of abusive alcohol drinking behaviour using special tests (CAGE test, Alcohol Use Disorders Identification Test, Michigan Alcohol Screening Test), psychoneurological conclusion and the absence of the influence of other factors.

For the elimination of patients with CCMP and without comorbid disorders of other organs and systems, a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination was carried out (according to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1051 dated 28/12/2009 "On the provision of medical care to patients with gastroenterological profile", orders No. 433 dated 03/07/2006, No. 128 dated 19/03/2007, No. 593 dated 12/12/2004, No. 271 dated 13/06/2005, No. 436 dated 03/07/2006, No. 647 dated 30/06/2010, No. 280 dated 11/05/2011), as a result of which 64 patients (73.6%) were diagnosed as patients having CCMP, and 23 patients (26.4%) without CCMP were included in the comparison group (CG). The control group (CG) consisted of 17 healthy individuals similar in gender and age. The study was carried out in three stages.

According to the first stage of the study, patients with CCMP were divided into two groups: study group 1 (SG1) without clinical signs of heart damage which included 51 people (79.7%), and study group 2 (SG2) which was formed of 13 people (20.3%) with the existing clinical signs of heart damage. All patients underwent determination of the content of natriuretic peptide in blood plasma as a marker of heart failure and early cardiac dysfunction using the IFA BioTek Instruments (USA), monitoring of electrocardiography (ECG) using Cardiospy - Holter ECG system LABTECH Ltd within 24 hours with an assessment of supraventricular and ventricular arrhythmias, QT interval duration, studies of diastolic and systolic function of the heart using the values of the maximum blood flow velocity in the phase of early filling of the left ventricle (LV) - (index E), the left atrial systole (LA) - (index A), and their ratio (E/A), myocardial functional capacity index (Tei index), end-diastolic (EDV) and end-systolic (ESV) volumes of LV and LA, ejection fraction (EF) of the left ventricle on an ultrasound diagnostic scanner "UGEO H60" with a pulse sensor. Statistical processing of the obtained results of both study groups (SG) with analogical parameters in patients of control group (CG) was carried out (stage 1).

According to the second stage of the study, we determined significant differences in the studied parameters of patients having CCMP without and with clinical signs of heart damage.

As the third stage of our study we determined the indicators of diagnostic value for the asymptomatic course of CCMP: sensitivity (true positive result), specificity (true negative result) and

accuracy (the proportion of the correct diagnosis based on information about a positive or negative result).

The actual material was processed on a personal computer in Excel program using descriptive statistics and Student's t-test (William Sealy Gosset) to compare samples with normal distribution. The results were presented as  $M \pm m$ . The difference was considered statistically significant when  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ .

**Results and discussion.** We started the first stage of our study by determining the content of a laboratory marker of cardiac dysfunction – a natriuretic peptide in the blood serum of patients with alcoholic LC, which was significantly ( $p < 0.001$ ) higher in patients of SG1 ( $406.1 \pm 17.1$  pg/ml) than in the CG ( $189.0 \pm 12.8$  pg/ml).

The results of a 24-hour ECG monitoring study showed that cardiac arrhythmias in experimental patients were manifested by supraventricular premature beats (SPBs) and premature ventricular contractions (PVCs). The frequency of SPBs in patients of SG1 was  $1273.9 \pm 23.1$  with a significant ( $p < 0.001$ ) difference from their frequency in the CG ( $208.9 \pm 13.7$ ). The frequency of PVCs was also significantly ( $p < 0.01$ ) higher in patients of SG1 ( $288.7 \pm 21.4$ ) than in patients of the CG ( $121.7 \pm 6.5$ ). It is also noteworthy that SPBs twice prevailed PVCs in patients of SG1.

An analysis of the duration of the QT interval revealed a statistically significant ( $p < 0.001$ ) difference in patients of SG1 compared with its value in the CG between the indicators: maximum QT interval ( $472.9 \pm 2.9$  ms and  $376.9 \pm 3.2$  ms, respectively), the maximum corrected QT interval ( $458.1 \pm 4.1$  ms and  $398.5 \pm 5.9$  ms, respectively), the average QT interval ( $446.7 \pm 2.7$  ms and  $359.0 \pm 2.4$  ms, respectively) and the mid-corrected QT interval ( $462.9 \pm 2.8$  ms and  $387.0 \pm 1.9$  ms, respectively).

The E value determined by us using echocardiography, when measured transmitrally in patients of SG1, was  $60.1 \pm 2.8$  cm/s, which was significantly ( $p < 0.01$ ) lower than the similar value in the CG ( $70.1 \pm 2.3$  cm/s). The A value, on the contrary, was higher in SG1 ( $63.8 \pm 2.1$  cm/s,  $p < 0.01$ ) compared with the CG ( $51.3 \pm 1.8$  cm/s). Accordingly, the ratio of maximum blood flow velocities (E/A) was significantly ( $p < 0.01$ ) lower in patients of SG1 ( $0.94 \pm 0.2$ ) than in the CG ( $1.37 \pm 0.2$ ).

Assessing the myocardial functional capacity index (Tei index), we found that its value in CCMP patients with asymptomatic course was significantly ( $p < 0.01$ ) higher ( $0.59 \pm 0.2$ ) than in individuals without cardiomyopathy ( $0.48 \pm 0.01$ ).

The values of EDV and ESV of the LV in patients of SG1 were  $118.2 \pm 3.9$  ml and  $42.0 \pm 2.1$  ml, respectively, which significantly ( $p < 0.01$ ) differs from these values in patients of the CG –  $103.3 \pm 1.9$  ml and  $30.7 \pm 2.4$  ml, respectively. The same was true for the volumes of the LA: the average value of EDV of the LA in patients of the SG1 was  $61.0 \pm 2.1$  ml, which was significantly ( $p < 0.01$ ) higher than in the CG ( $37.2 \pm 1.7$  ml), and ESV of the LA in SG1 –  $43.0 \pm 2.3$  ml, in CG –  $32.7 \pm 2.3$  ml, with a significant difference ( $p < 0.01$ ) between patients with LC.

The average EF in patients with LC of the SG1 was  $57.2 \pm 2.1\%$  and did not differ from the same indicator in the CG ( $60.9 \pm 1.2\%$ ).

Continuing the evaluation of cardiac function criteria in patients with clinical manifestation of CCMP compared with those in patients with LC without cardiomyopathy, we also found significant differences. So the content of the natriuretic peptide in patients of the SG2 was  $1320.8 \pm 34.5$  pg/ml, which is significantly ( $p < 0.001$ ) higher than in the CG ( $189.0 \pm 12.8$  pg/ml).

The frequency of supraventricular premature beats (SPBs) in patients of the SG2 was  $2128.0 \pm 9.1$  with a significant ( $p < 0.001$ ) difference from their frequency in the CG ( $208.9 \pm 13.7$ ). The

same was true for premature ventricular contractions (PVCs), the frequency of which was also significantly ( $p < 0.001$ ) higher in patients of SG2 ( $401.5 \pm 3.4$ ) than in patients of the CG ( $121.7 \pm 6.5$ ).

The maximum QT interval in the groups was: in the SG2 –  $477.9 \pm 2.2$  ms, which was significantly ( $p < 0.001$ ) higher than in the CG –  $376.9 \pm 3.2$  ms; the maximum corrected QT interval –  $461.4 \pm 3.1$  ms and  $398.5 \pm 5.9$  ms ( $p < 0.001$ ); the average QT interval –  $450.3 \pm 1.4$  ms and  $359.0 \pm 2.4$  ms ( $p < 0.001$ ) and mid-corrected QT interval –  $469.1 \pm 3.4$  ms and  $387.0 \pm 1.9$  ms ( $p < 0.001$ ).

The E index value in patients of the SG2 was  $58.6 \pm 2.6$  cm/s, which was significantly ( $p < 0.01$ ) lower than the similar value in the CG ( $70.1 \pm 2.3$  cm/s). The A index value also significantly ( $p < 0.01$ ) differed in patients of SG2 ( $65.1 \pm 2.3$  cm/s) compared with the CG ( $51.3 \pm 1.8$  cm/s). E/A ratio was significantly ( $p < 0.01$ ) lower in patients of SG2 ( $0.90 \pm 0.2$ ) than in the CG ( $1.37 \pm 0.2$ ). Tei index in SG2 was  $0.61 \pm 0.1$ , significantly ( $p < 0.01$ ) differing from its value in the CG ( $0.48 \pm 0.01$ ).

We found a significant difference in patients of SG2 and the CG between the following indicators: EDV of the LV –  $189.3 \pm 9.3$  ml and  $103.3 \pm 1.9$  ml ( $p < 0.001$ ), ESV of the LV –  $75.9 \pm 7.4$  ml and  $30.7 \pm 2.4$  ml ( $p < 0.001$ ), the EDV of the LA was  $109.1 \pm 4.9$  ml and  $37.2 \pm 1.7$  ml ( $p < 0.001$ ), the ESV of the LA was  $71.0 \pm 2.7$  ml and  $32.7 \pm 2.3$  ml ( $p < 0.001$ ).

The EF in patients of the SG2 was  $46.9 \pm 3.2\%$  and significantly ( $p < 0.01$ ) differed from the same indicator in the CG ( $60.9 \pm 1.2\%$ ).

In the second stage of our study, we compared laboratory and instrumental parameters in patients of the two study groups with each other. The content of natriuretic peptide in patients of SG1 was  $406.1 \pm 17.1$  pg/ml, which was significantly ( $p < 0.001$ ) lower than in patients of SG2 ( $1320.8 \pm 34.5$  pg/ml).

The frequency of SPBs and PVCs in patients of both groups was significantly different: in SG1 –  $1273.9 \pm 23.1$  and  $288.7 \pm 21.4$ , respectively, in SG2 –  $2128.0 \pm 9.1$  ( $p < 0.001$ ) and  $401.5 \pm 3.4$  ( $p < 0.001$ ), respectively.

The maximum QT interval in patients of SG1 was  $472.9 \pm 2.9$  ms and in patients of SG2 was  $477.9 \pm 2.2$  ms, and the maximum corrected QT interval was  $458.1 \pm 4.1$  ms and  $461.4 \pm 3.1$  ms respectively, the average QT interval –  $446.7 \pm 2.7$  ms and  $450.3 \pm 1.4$  ms respectively, and the mid-corrected QT interval –  $462.9 \pm 2.8$  ms and  $469.1 \pm 3.4$  ms respectively. There was no significant difference between the mean values of the QT intervals in both groups.

The same was true for echocardiography values of the diastolic function of the heart. The E value in patients of SG1 was  $60.1 \pm 2.8$  cm/s, in patients of SG2 –  $58.6 \pm 2.6$  cm/s, the A value –  $63.8 \pm 2.1$  cm/s and  $65.1 \pm 2.3$  cm/s, respectively, the E/A ratio was  $0.94 \pm 0.2$  and  $0.90 \pm 0.2$ , respectively, Tei index was  $0.59 \pm 0.2$  and  $0.61 \pm 0.1$ , respectively, without a significant difference in the groups.

Estimating the values of EDV and ESV of LV and LA, we found significant ( $p < 0.001$ ) differences in their value in the compared groups. So, EDV and ESV in patients of SG1 were  $118.2 \pm 3.9$  ml and  $42.0 \pm 2.1$  ml, respectively, and in patients of SG2 –  $189.3 \pm 9.3$  ml and  $75.9 \pm 7.4$  ml respectively. EDV of the LA in patients of SG1 was  $61.0 \pm 2.1$  ml, which is significantly ( $p < 0.001$ ) less than in patients of SG2 ( $109.1 \pm 4.9$  ml). The ESV value of LA also significantly ( $p < 0.001$ ) differed in patients of SG1 ( $43.0 \pm 2.3$  ml) from the same value in SG2 ( $71.0 \pm 2.7$  ml).

The average EF in patients without clinical signs of CCMP was  $57.2 \pm 2.1\%$ , which was significantly ( $p < 0.05$ ) different from

the same indicator in patients with clinical manifestations of CCMP ( $46.9 \pm 3.2\%$ ).

Proceeding to the third stage of the study, we found that for verification of the diagnosis of CCMP without clinical manifestations of heart damage, the sensitivity of the natriuretic peptide reaches  $86.32\%$ , specificity  $90.56\%$ , and accuracy  $91.20\%$ . SPBs and PVCs cannot be considered markers of CCMP with sensitivity of  $71.12\%$  and  $32.33\%$ , respectively, specificity of  $32.21\%$  and  $25.72\%$ , respectively, accuracy of  $28.08\%$  and  $21.09\%$ , respectively ( $p > 0.05$ ). The value of the computational indicators for the maximum QT interval is  $89.93\%$ ,  $95.83\%$  and  $90.03\%$ , respectively, the maximum corrected QT interval is  $94.01\%$ ,  $90.59\%$  and  $99.66\%$ , respectively, the average QT interval is  $89.02\%$ ,  $91.76\%$  and  $92.66\%$ , respectively, of the mid-corrected QT interval –  $98.01\%$ ,  $91.89\%$  and  $97.91\%$ , respectively ( $p < 0.05$ ).

Indicators of diastolic dysfunction determined using echocardiography also have important diagnostic value ( $p < 0.05$ ) with high accuracy, sensitivity and specificity: E value ( $93.62\%$ ,  $92.81\%$ ,  $96.39\%$ ), A value ( $96.72\%$ ,  $90.81\%$ ,  $95.89\%$ ), E/A ratio ( $94.61\%$ ,  $90.91\%$ ,  $95.09\%$ ), Tei index ( $93.62\%$ ,  $90.96\%$ ,  $94.76\%$ ).

Indicators of EDV and ESV of the LV and the LA, as well as EF for CCMP patients with an asymptomatic course of the disease have no diagnostic value ( $p > 0.05$ ), which can be explained by their significantly higher rates in patients with clinical signs of cardiomyopathy. So, the accuracy, sensitivity and specificity for the indicators is as follows: for the value of EDV of the LV ( $61.23\%$ ,  $32.98\%$ ,  $33.87\%$ ), ESV of the LV ( $42.34\%$ ,  $20.97\%$ ,  $20.35\%$ ), EDV of the LA ( $51.13\%$ ,  $30.39\%$ ,  $36.39\%$ ), ESV of the LA ( $36.78\%$ ,  $23.31\%$ ,  $20.03\%$ ), EF ( $44.39\%$ ,  $20.34\%$ ,  $28.92\%$ ).

**Conclusions.** 1. Cardiomyopathy was verified in  $73.6\%$  of the examined patients with Alcoholic Liver Cirrhosis, of which  $79.7\%$  had an asymptomatic course of the disease.

2. Having evaluated the laboratory and instrumental indicators of cardiac function (the content of the natriuretic peptide in the blood of patients, the frequency of supraventricular premature beats (SPBs) and premature ventricular contractions (PVCs), the duration of the QT interval, the maximum blood flow velocity in the phase of early filling of the left ventricle and of the left atrial systole, their ratio, myocardial functional capacity index, end-diastolic (EDV) and end-systolic (ESV) volumes of the left ventricle (LV) and left atrium (LA), we revealed their significant ( $p < 0.05$ ) difference in patients with Cirrhotic Cardiomyopathy (CCMP) having clinical manifestations and without clinical signs of heart damage as compared with the patients with Liver Cirrhosis without Cardiomyopathy.

3. Patients without clinical signs of Cirrhotic Cardiomyopathy demonstrated significantly ( $p < 0.05$ ) lower rates of the natriuretic peptide, the frequency of supraventricular premature beats and premature ventricular contractions, the end-diastolic and end-systolic volumes of the left ventricle and left atrium, and a higher rate of ejection fraction of the left ventricle than in patients with clinical manifestation of this illnesses.

4. In patients with alcoholic liver cirrhosis with an asymptomatic course of cardiomyopathy, the high accuracy, specificity and sensitivity of the indicators of the natriuretic peptide, QT interval (maximum, maximum corrected, average, mid-corrected), maximum blood flow velocity in the phase of early filling of the left ventricle and of the left atrial systole, their ratio and myocardial functional capacity index were revealed, which allows them to be used to verify the diagnosis of Cirrhotic Cardiomyopathy even before manifestations of the first clinical signs of myocardial damage.

## REFERENCES

1. Радченко О. М. Принципи діагностики та лікування цирозів печінки. // Гепатологія 2010; 2: 6-22.
2. Чепелевська Л. А., Дзюба О. М., Карамзіна Л. А. Регіональні особливості смертності населення України від фіброзу і цирозу печінки та алкогольної хвороби печінки // Україна. Здоров'я нації 2016; 4 (1):218-224.
3. Garcia-Estan J., Ortiz M. C., Lee S. S. Nitric oxide and renal cardiac dysfunction in cirrhosis. // Clin Sci (Lond) 2002;102: 213–222.
4. Grace J. A., Klein S., Herath C. B., Granzow M., Schierwagen R., Masing N., Walther T., Sauerbruch T., Burrell L.M., Angus P. W. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilation in cirrhosis. // Gastroenterology 2013;145: 874–884.
5. Liu H., Gaskari S. A., Lee S. S. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. // World J Gastroenterol 2006; 12(6): 837–842.
6. Mizuno K., Ueno Y. Autonomic Nervous System and the Liver. // Hepatology Research 2017; 47: 160-165.
7. Moller S., Danielsen K.V., Wiese S., Hove J.D., Bendtsen F. An update on cirrhotic cardiomyopathy // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology 2019; 13(5): 497-505.
8. Shim K. Y., Eom Y. W., Kim M. Y., Kang S. H., Baik S.K. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. // Korean J Intern Med 2018; 33: 453-461.
9. Singal A. K., Kamath P. S. Acute on chronic liver failure in non-alcoholic fatty liver and alcohol associated liver disease // Translational Gastroenterology and Hepatology 2019; 11(4): 74.
10. Tsochatzis E. A., Bosch J., Burroughs A. K. // Liver cirrhosis. 2014; 13.
11. Turco L., Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis // Clin. Liver. Dis. 2019; 23(4): 573-587.
12. Zhou C., Lai Y., Huang P., Xie L., Lin H., Zhou Z., Mo C., Deng G., Yan W., Gao Z., Huang S., Chen Y., Sun X., Lv Z., Gao L. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress. // Life Sci 2019; 216:305-312.
13. Zhou W. C., Zhang Q. B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. // World J Gastroenterol 2014; 20: 7312-7324.

## SUMMARY

### CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS BEFORE THE ONSET OF HEART DAMAGE CLINICAL SIGNS

**Abrahamovych M., Tolopko S., Farmaha M., Ferko M., Bilous Z.**

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Institute of Cell Biology of National Academy of Sciences of Ukraine*

The article clarifies the diagnostic criteria for syntropic heart damage – cardiomyopathy in patients with Alcoholic Liver Cirrhosis before the clinical signs of heart damage appear. As a result of the examination of 64 patients with Cirrhotic Cardiomyopathy, of which 51 patients were identified without clinical signs of heart damage (study group 1), 13 patients with clinical signs of heart damage (study group 2), and 23 patients without cardiomyopathy (comparison group), it was found that:

1) in patients with Cirrhotic Cardiomyopathy (both with and without manifestation of clinical signs of heart damage), there is a violation of its diastolic and systolic functions, which can be diagnosed by change of parameters of the natriuretic peptide in the blood plasma, the frequency of supraventricular premature beats and premature ventricular contractions, the duration of the QT interval, the maximum blood flow velocity in the phase of early filling of the left ventricle and the left atrium systole, their ratio, the myocardial functional capacity index, end-diastolic and end-systolic volumes of the left ventricle and left atrium;

2) in patients with Cirrhotic Cardiomyopathy without clinical manifestations, significantly lower ( $p < 0.05$ ) indicators of the natriuretic peptide, the frequency of extrasystoles, the end-diastolic and end-systolic volumes of the left ventricle and left atrium, and a higher rate of ejection fraction of the left ventricle were revealed than in patients with the clinical manifestation of this disease;

3) we found high accuracy, specificity and sensitivity of the indicators of the natriuretic peptide, the QT interval (maximum, maximum corrected, average, mid-corrected), maximum blood flow velocity in the phase of early filling of the left ventricle and of the systole of the left atrium, their ratio, as well as the myocardial functional capacity index in patients with alcoholic liver cirrhosis with an asymptomatic course of cardiomyopathy that allows to use them to verify the diagnosis of Cirrhotic Cardiomyopathy until the first clinical signs of myocardial damage appear.

**Keywords:** alcoholic liver cirrhosis, cirrhotic cardiomyopathy, heart damage, QT interval, natriuretic peptide, blood flow velocity, left ventricle early filling, the systole of the left atrium, myocardial functional capacity index.

## РЕЗЮМЕ

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КАРДИОМИОПАТИИ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ДО ПОЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА

**Абрагамович М.О., Толопко С.Я., Фармага М.Л., Ферко М.Р., Билоус З.О.**

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; Институт клеточной биологии Национальной академии наук Украины*

В статье определены диагностические критерии синтропического поражения сердца – кардиомиопатии у пациентов с алкогольным циррозом печени до первых клинических признаков сердечного поражения. Обследованы 64 пациентов с циррозной кардиомиопатией, из них 51 пациент без клинических признаков поражения сердца (I группа), 13 пациентов с клиническими признаками (II группа) и 23 пациента без кардиомиопатии (группа контроля). В результате определено: 1) у пациентов с циррозной кардиомиопатией как без клинических явлений, так и с клиническими признаками поражения сердца проявляются нарушением его диастолической и систолической функций, которые диагностированы изменениями уровня натриуретического пептида в плазме крови, частоты наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, длины интервала QT, максимальной скорости кровотока в фазе раннего наполнения левого желудочка и во время систолы левого предсердия, их соотношением, индексом функциональной способности миокарда, конеч-



нодиастолических и конечносистолических объемов левого желудочка и левого предсердия; 2) у пациентов с циррозной кардиомиопатией без клинических проявлений выявлены достоверно ( $p < 0,05$ ) низкие уровни натрийуретического пептида, частоты экстрасистол, конечнодиастолического и конечносистолического объемов левого желудочка и левого предсердия и высокий показатель фракции выброса левого желудочка в сравнении с больными с клинической манифестацией этой болезни; 3) выявлены высокая точность, специфичность и чувствительность показателей натрийуретического пептида, интервала QT (максимальный, максимальный скорректированный, средний, средне-корректированный), максимальной скорости кровотока в фазу раннего наполнения левого желудочка и в систолу левого предсердия, их соотношение, и индекса функциональной способности миокарда у больных алкогольным циррозом печени с бессимптомным проявлением кардиомиопатии позволяет использовать их для верификации диагноза циррозной кардиомиопатии еще до появления первых клинических признаков поражения миокарда.

#### რეზიუმე

კარდიომიოპათიის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები პაციენტებში ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით გულის დაზიანების კლინიკური ნიშნების გამოვლინებამდე

მ.აბრამოვიჩი, ს.ტოლოპკო, მ.ფარმაგა, მ.ფერკო, ზ.ბილოუსი

ლვოვის დ. გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; უკრაინის მეცნიერებათა აკადემიის უჯრედული ბიოლოგიის ინსტიტუტი

სტატიაში განსახილველია გულის სინტროპიული დაზიანების - კარდიომიოპათიის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები პაციენტებში ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით გულის დაზიანების პირველი კლინიკური ნიშნების გამოვლინებამდე.

გამოკვლეულია ციროზული კარდიომიოპათიით

დაავადებული 64 პაციენტი, მათგან 51 - გულის დაზიანების კლინიკური ნიშნების გარეშე (I ჯგუფი), 13 - გულის დაზიანების კლინიკური ნიშნებით (II ჯგუფი), ასევე, 23 პაციენტი კარდიომიოპათიის გარეშე (საკონტროლო ჯგუფი). კვლევის შედეგად დადგენილია: 1) კვლევის I და II ჯგუფების პაციენტებს აღნიშნებათ როგორც სისტოლური, ასევე, დიასტოლური ფუნქციის დარღვევები, რაც შეიძლება დიაგნოსტირებულ იქნას სისხლის პლაზმაში ნატრიურეზული პეპტიდის შემცველობის ცვლილებებით, სუპრავენტრიკულური და პარკუტოვანი ექსტრასისტოლებით, QT ინტერვალის ხანგრძლივობით, სისხლის ნაკადის სიჩქარით მარცხენა პარკუტის სისხლით ავსების ადრეულ ფაზასა და მარცხენა წინაგულის სისტოლის დროს, მათი თანაფარდობით, მიოკარდიუმის ფუნქციური შესაძლებლობების ინდექსით, მარცხენა პარკუტის და მარცხენა წინაგულის საბოლოო დიასტოლური და საბოლოო სისტოლური მოცულობებით; 2) პაციენტებს ციროზული კარდიომიოპათიით კლინიკური გამოვლინებების გარეშე, დაავადების კლინიკური მანიფესტაციის მქონე პაციენტებთან შედარებით, სარწმუნოდ ( $p < 0,05$ ) დაუდგინდათ ნატრიურეზული პეპტიდის, ექსტრასისტოლების სიხშირის, მარცხენა პარკუტის და მარცხენა წინაგულის საბოლოო დიასტოლური და საბოლოო სისტოლური მოცულობების უფრო დაბალი მაჩვენებელი და მარცხენა პარკუტის განდევნის მაჩვენებლის მატება; 3) დადგენილია ნატრიურეზული პეპტიდის, QT ინტერვალის (მაქსიმალური, მაქსიმალური კორექტირებული, საშუალო, საშუალო კორექტირებული), მარცხენა პარკუტის სისხლით ავსების ადრეულ ფაზასა და მარცხენა წინაგულის სისტოლის დროს სისხლის ნაკადის სიჩქარის, მათი თანაფარდობის და მიოკარდიუმის ფუნქციური შესაძლებლობების ინდექსის მაჩვენებლების მაღალი სიზუსტე, სპეციფიკურობა და მგრძობელობა პაციენტებში ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით კარდიომიოპათიის უსიმპტომო გამოვლინებებით. აღნიშნული შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ციროზული კარდიომიოპათიის დიაგნოზის ვერიფიკაციისათვის მიოკარდიუმის დაზიანების პირველი კლინიკური ნიშნების გამოვლინებამდე.

## КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СЕМЕЙНОГО ПОЛОЖЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ОБРАЗОВАНИЯ, ПОЛА ПАЦИЕНТОВ И КОЭФИЦИЕНТА ИНТЕЛЛЕКТА СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЗАБОЛЕВШИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Несмотря на интенсивно проводимые исследования по изучению шизофрении в течение более 100 лет, по сей день не сложилось единого мнения об этиологии, патогенезе, клиническом течении и исходе этого заболевания. «Является ли шизофрения независимой нозологической единицей,

или это группа сходных заболеваний - психиатрам XXI века еще предстоит решить» [1].

Шизофрения рассматривается как клинический исход патологического (аберрантного) нейроразвития, вызванного генетическими и негенетическими факторами [6]. Ней-

развитие - это термин, относящийся к развитию в мозге нервных путей, которые влияют на производительность или функцию - интеллектуальное функционирование, способность читать, социальные навыки, память, внимание и навыки сосредоточения. Когда человек научится ездить на велосипеде, играть на музыкальном инструменте, улучшить игру в баскетбол, структура мозга меняется и достигнутые результаты обычно сохраняются, особенно если занятия продолжают достаточно долго.

Шизофрения, манифестируемая в раннем возрасте, дает уникальную возможность изучить влияние связанных с болезнью механизмов на процесс развития когнитивной функции [6]. Когнитивный дефицит является основным признаком фенотипа шизофрении. Результаты некоторых исследований выявили, что только когнитивные признаки несут наибольшее количество информации для классификации шизофрении [7]. Согласно данным авторов [5], именно шизофрения способствует деградации когнитивных способностей. Следует подчеркнуть, что когнитивные нарушения меньше поддаются терапии [4], чем позитивные симптомы.

Вышеизложенное указывает, что определение коэффициента интеллекта IQ позволит произвести раннюю идентификацию шизофрении и разработать стратегию, что подтверждается и другими авторами [8].

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между семейным положением, образованием, полом пациентов и коэффициентом интеллекта у заболевших шизофренией в детском и подростковом возрасте.

**Материал и методы.** Обследовано 700 пациентов в возрасте до 45 лет, заболевших шизофренией в возрасте с 9 до 18 лет, которые лечились в Центре психического здоровья и првенции наркомании (Тбилиси, Грузия). Для формирования группы больных составлен специальный опросник, на основе которого осуществлялся опрос. Из группы исключены лица, у которых заболевание началось в возрасте после 18 лет, в анамнезе содержалась ин-

формация о наличии органических заболеваний, травме головного мозга, заболевании эпилепсией, о неврологических отклонениях и потреблении психоактивных веществ, показатели интеллекта IQ были ниже 70 единиц и лица, категорически отказавшиеся от участия в исследовании. В результате обследовано 250 пациентов, которые удовлетворяли требуемым критериям.

В качестве переменной в данном исследовании использован коэффициент интеллекта IQ, который определялся по методу Векслера «The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence» [9]; использована часть касающаяся невербального интеллекта.

**Результаты и обсуждение. Семейное положение и IQ.**

В ходе исследования выделено 5 категорий семейного положения. В таблице 1 приведены определения семейного положения и присвоенные им формальные индексы, необходимые для проведения статистических исследований. Для облегчения анализа полученных данных категории семейного положения расположены в порядке его улучшения. Как самое неблагоприятное семейное положение определены семьи вдовцов и вдов, ввиду доминирования в этих семьях отрицательных эмоций, связанных с потерей супруга. Наилучшее семейное положение считается у пациентов, находящихся в браке, хотя не всегда этот факт имеет положительный терапевтический эффект.

При рассмотрении данных оказалось, что вдовцом оказался один пациент, а отдельно живущими два пациента, ввиду невозможности получения достоверных результатов из-за недостаточной выборки, эти 3 пациента были исключены из статистического анализа. Для определения монотонности или немонотонности связи переменных построен график двумерного рассеяния (рис. 1).

Данные рис. 1 позволяют судить о том, что переменные имеют монотонную зависимость и позволяет рассчитать ранговые корреляции  $r$  Спирмена и  $\tau$  Кендалла. Результат приведен в таблице 2.

Таблица 1. Семейное положение и соответствующие ему условные индексы

Семейное положение	Код для статистической обработки
Вдова/Вдовец	-
Несемейные вследствие несовершеннолетия	1
Неженатый/незамужняя, никогда не состоявшая в браке	2
Живут отдельно	-
Состоящие в браке от 1 до 5 лет	3

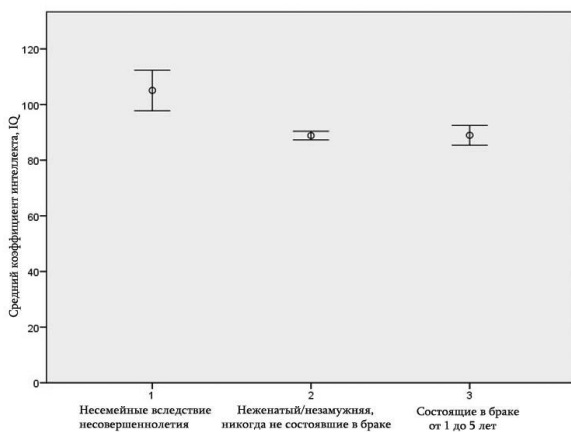


Рис. 1. График двумерного рассеяния переменных IQ и семейного положения

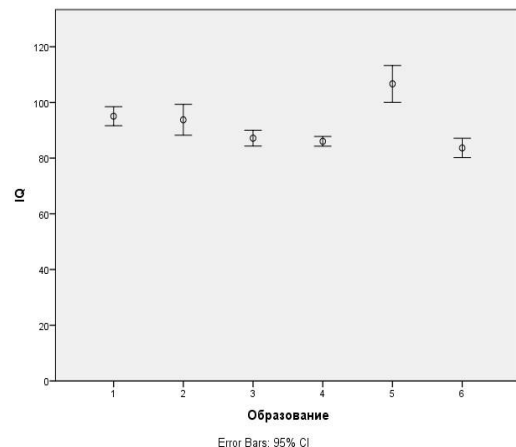


Рис. 2. График двумерного рассеяния переменных IQ и образования

Таблица 2. Ранговые корреляции  $r$  Спирмена и  $\tau$  Кендалла IQ и семейного положения

Непараметрические корреляции	Образование
Ранговая корреляция тау- $b$ Кендалла рассчитанная для IQ	-.107*
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	.040
Кол-во наблюдений	247
Ранговая корреляция Спирмена, рассчитанная для IQ	-.133*
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	.037
Кол-во наблюдений	247

\* - корреляция статистически значима на  $p=0.05$  уровне значимости для двустороннего критерия

Таблица 3. Уровень образования и соответствующие ему условные индексы

Образование	Код для статистической обработки
Высшее образование независимо от приобретённой специальности	1
Незаконченное высшее	2
Колледж <sup>1</sup>	3
Закончившие среднюю школу <sup>2</sup>	4
Ученик средней школы	5
Средняя школа до 9 класса	6

<sup>1</sup>Согласно нормативным документам (<https://www.mes.gov.ge/content.php?id=215&lang=eng>) колледж в Грузии - это учебное заведение, которому разрешено обучать студентов профессиональной деятельности, предоставлять образовательные программы короткого цикла, в том числе подготовительного характера, а также обучать государственному языку.

<sup>2</sup>Средняя школа в Грузии - это полное среднее 12-летнее образование с 6 летнего возраста, которое делится на начальное (1-6 класс), базовое (1-9 класс) и среднее (1-12 классы). Обязательным является базовое образование

Таблица 4. Ранговые корреляции  $r$  Спирмена и  $\tau$  Кендалла IQ и образования

Непараметрические корреляции	Образование
Ранговая корреляция тау- $b$ Кендалла рассчитанная для IQ	-.149**
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	.002
Кол-во наблюдений	250
Ранговая корреляция Спирмена, рассчитанная для IQ	-.199**
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	.002
Кол-во наблюдений	250

\*\* - корреляция статистически значима на  $p=0,01$  уровне значимости для двустороннего критерия

Уровень значений в обеих ранговых корреляциях не превышает 0,05 ( $p \leq 0,05$ ), коэффициент корреляции имеет незначительное отрицательное значение, что позволяет заключить, что нахождение в браке отрицательно влияет на интеллектуальный уровень, хотя это влияние очень незначительное.

**Образование и IQ.** При проведении исследования выделено 6 категорий уровня образования (таблица 3). Уровням присвоены формальные индексы, необходимые для проведения статистических исследований. Для успешной интерпретации статистических данных категории уровня образования расположены в убывающей их последовательности – в начале расположен наивысший уровень образования, а последовательные уровни следуют по убывающему значению. В конце расположена группа с неоконченным средним образованием.

Данные рис. 2 позволяют судить о строгой монотонной зависимости переменных. Это скорее незначительно выраженная куполообразная форма, однако можно рассчитать ранговые корреляции  $r$  Спирмена и  $\tau$  Кендалла. Результат показан в таблице 4.

Уровень значимости в обеих ранговых корреляциях весьма значительный,  $p \leq 0,002$  (не превышает 0,01), коэффициент корреляции имеет отрицательное значение,

что позволяет заключить о достоверно положительном влиянии полученного образования на интеллектуальный уровень, хотя это влияние не очень значительное.

Возникает вопрос, не влияет ли нахождение в браке на результаты корреляции IQ и образования? Это можно определить путем вычисления частной корреляции, позволяющей определить степень зависимости интеллектуального уровня от полученного образования без учета влияния семейного положения. Если при фиксированных значениях семейного положения коэффициенты корреляции изменяются, то это означает, что связь между IQ и образованием в определённой степени обусловлена семейным положением.

Понятие частной корреляции связано с ковариацией. Суть частной корреляции заключается в следующем: если две переменные коррелируют, всегда можно предположить, что эта корреляция обусловлена влиянием третьей переменной, как общей причины совместной изменчивости первых двух переменных.

Для проверки этого предположения достаточно исключить влияние этой третьей переменной и вычислить корреляцию двух переменных без учета влияния третьей переменной (при фиксированных ее значениях). Корреляция, вычисленная таким образом, и называется частной.

Таблица 5. Частная корреляция IQ и образования с исключением семейного фактора

Контрольные независимые переменные	IQ	Образование
<b>Корреляция IQ и семейного положения</b>	1.000	-.243
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	.	.000
Количество степеней свободы	0	244
Корреляция с образованием	-.234	1.000
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	.000	.
Количество степеней свободы	244	0

Таблица 6. Ранговые корреляции r Спирмена и τ Кендалла IQ и пола пациентов

Корреляции	Образование
Ранговая корреляция tau-b Кендалла, рассчитанная с учетом пола пациентов	.007
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	.894
Кол-во наблюдений	250
Ранговая корреляция Спирмена, рассчитанная с учетом пола пациентов	.008
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	.895
Кол-во наблюдений	250

Данные таблицы 5 с учетом вышесказанного по поводу корреляции IQ пациентов с полученным образованием, следует заключить, что полученное образование достоверно положительно влияет на интеллектуальный уровень, и это влияние довольно значительное для несовершеннолетних и тех пациентов, которые в период проведения исследования не находились или никогда не состояли в браке.

В Грузии, члены семьи психически больного человека чувствуют себя виновными. Отсутствие моральной поддержки со стороны членов семьи у пациентов часто проявляется повышенным чувством ненужности семье и обществу. В таких семьях часто происходят конфликты, которые перерастают в домашнее насилие [2, 3], что ухудшает и так тяжелую атмосферу взаимоотношений в семье. Вследствие ограниченных знаний в области психологии у членов семьи отсутствуют навыки взаимоотношений с такими больными. В обществе все еще высок уровень стигматизации.

Вышеизложенное усугубляется тяжелым материальным положением населения в Грузии. Психически больные лица, чаще принадлежат к наиболее бедным слоям общества. Вызванное болезнью состояние, семейные проблемы и внешние факторы мешают концентрировать внимание на учебном процессе, саморазвитии, отдаляют больного от положительного влияния родителей. Естественно, все это неблагоприятно влияет на процесс образования, снижает его эффективность.

*Пол пациентов и IQ.* Рассеяние переменной IQ по половому признаку пациентов нами не изучалось. Вычислены ранговые корреляции r Спирмена и τ Кендалла IQ (таблица 6).

Данные корреляции таблицы 6 и учёт неприемлемого уровня значимости  $p=0.894$  позволяют сделать однозначный вывод о независимости IQ от пола пациента, что в отношении невербального интеллекта здоровых лиц подтверждается и другими исследователями [10].

**Выводы.** Полученное пациентами образование любого уровня достоверно положительно влияет на сохранение интеллектуального уровня и показатели этого влияния более высокие у несовершеннолетних и пациентов, которые в пе-

риод проведения исследования не находились или никогда не состояли в браке.

Семейное положение, в частности нахождение в браке, не только отрицательно влияет на положительный эффект образования, но и на сохранение интеллектуального уровня пациентов.

Уровень невербального интеллекта пациентов, который является составной частью коэффициента интеллектуального развития IQ, никак не зависит от их пола.

## ЛИТЕРАТУРА

1. აგამყრელიძე. შიზოფრენია გუშინ, დღეს, ხვალ. ნარკვევები ფსიქიატრიის ისტორიიდან. თბ.: ლეგა; 2004: 528.
2. ბავშვთა მიმართ ძალადობა საქართველოში. UNICEF. USAid. 2013: 212.
3. სოციალური მომსახურება - ოჯახში ძალადობის წინააღმდეგ ბრძოლის დაკარგული ნაწილი. ფონდი „ღია საზოგადოება - საქართველო“ 2016: 8 გვ. <http://www.parliament.ge/uploads/other/75/75664.pdf>
4. Овсепян А.А., Алфимов П.В., Сюняков Т.С. Современные проблемы диагностики и терапии негативных и когнитивных симптомов и исходные состояния при шизофрении. Журнал «Психиатрия» 2013.
5. Нанеишвили Н., Силагадзе Т. Исследование невербального интеллекта заболевших шизофренией в детском и подростковом возрасте и здоровых людей. Georgian Medical News 2019; 12 (297):
6. Frangou S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. Frontiers in Human Neuroscience 2010; 3: 79.
7. Antonucci L.A., Pergola G., Pigni A., Dwyer D., Kambeitz-Iankovic L., Penzel N., Trojano M. A pattern of cognitive deficits stratified for gene-and-environment risk reliably classifies patients with schizophrenia from healthy controls. Biological Psychiatry 2019.
8. Fujino H., Sumiyoshi C., Yasuda Y., Yamamori H., Fujimoto M., Fukunaga M., Miura K., Takebayashi Y., Okada N., Isomura S., Kawano N., Okahisa Y., Takaki M., Hashimoto N., Kato M., Onitsuka T., Ueno T., Ohnuma T., Kasai K., Ozaki N., Sumiyoshi T., Imura O., Hashimoto R. Estimated cognitive decline

in patients with schizophrenia: A multicenter study. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017; 71: 294-300. doi:10.1111/pcn.12474.  
9. «The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence».  
10. Reilly D., Neumann D.L., Andrews G. Gender differences in reading and writing achievement: Evidence from the National Assessment of Educational Progress (NAEP) 2018.

## SUMMARY

### CORRELATION ANALYSIS OF MARITAL STATUS, EDUCATION, GENDER AND INTELLIGENCE COEFFICIENT IN PATIENTS WITH EARLY MANIFESTED SCHIZOPHRENIA

Naneishvili N., Silagadze T.

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

The aim of the study was to determine the relationship between marital status, education, gender of patients and intelligence coefficient in patients in childhood and adolescence onset schizophrenia.

We examined 250 patients with schizophrenia under the age of 45 years, in whom the disease began before the age of 18 and treatment was carried out in a psychiatric institution.

Education of patients of any level received by patients significantly positively affects the intellectual level, although this effect increases for juveniles and those patients who were never married or were not married during the study period.

The presence of patients in marriage not only negatively affects the positive effect of education, although slightly, but still negatively affects the intellectual level of patients.

The level of non-verbal intelligence of patients, which is an integral part of the intellectual coefficient IQ does not depend on their gender.

**Keywords:** schizophrenia, intelligence, family status, education, correlation, gender.

## РЕЗЮМЕ

### КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ СЕМЕЙНОГО ПОЛОЖЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОГО ОБРАЗОВАНИЯ, ПОЛА ПАЦИЕНТОВ И КОЭФФИЦИЕНТА ИНТЕЛЛЕКТА СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЗАБОЛЕВШИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Нанеишвили Н.Б., Силагдзе Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Целью исследования явилось определение взаимозависимости между семейным положением, полученным образованием, полом пациентов и коэффициентом интеллекта у за-

болевших шизофренией в детском и подростковом возрасте.

Обследовано 250 больных шизофренией в возрасте до 45 лет, у которых заболевание началось в возрасте от 9 до 18 лет. Лечение проводилось в психиатрическом учреждении. Установлено, что полученное пациентами образование любого уровня достоверно положительно влияет на их интеллектуальный уровень, особенно на несовершеннолетних и пациентов, которые в период проведения исследования не находились или никогда не состояли в браке.

Нахождение пациентов в браке отрицательно влияет на положительный эффект образования и, незначительно, однако отрицательно - на интеллектуальный уровень пациентов. Уровень невербального интеллекта, который является составной частью коэффициента интеллектуального развития IQ пациентов не зависит от пола.

## რეზიუმე

ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში მანიფესტირებული შიზოფრენიის დროს ინტელექტის კოეფიციენტის კორელაცია ოჯახურ მდგომარეობასთან, მიღებულ განათლებასა და სქესთან

ნ. ნანეიშვილი, თ. სილაგაძე

*თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში დაწყებულ შიზოფრენიით დაავადებულ პირებში ოჯახური სტატუსის, მიღებულ განათლებას, სქესსა და ინტელექტის კოეფიციენტის შორის კორელაციის დადგენა. მსგავსი კვლევა საქართველოში არ ჩატარებულა.

შესწავლილია 45 წლის ასაკამდე შიზოფრენიით დაავადებული 250 პაციენტი, რომლებსაც დაავადება დაეწყო 18 წლამდე ასაკში და მკურნალობდნენ ფსიქიატრიულ დაწესებულებაში. დადგენილია ინტელექტის მაჩვენებლის კორელაცია ოჯახური სტატუსის, მიღებული განათლებისა და გენდერულ ჭრილში. პაციენტების მიერ მიღებული ნებისმიერი დონის განათლება სარწმუნოდ მაღალ კორელაციას ავლენს ინტელექტის კოეფიციენტთან, თუმცა კორელაციის მაჩვენებელი უფრო მაღალია არასრულწლოვანებთან და იმ პაციენტებთან რომლებიც კვლევის პროცესის პერიოდში არ იყვნენ დაოჯახებულნი.

დაოჯახება ხელს არ უწყობს პაციენტის ინტელექტუალური შესაძლებლობების გენეტიკურად განპირობებული (დადგენილი) საზღვრების მაქსიმალურ გამოვლინებას.

ინტელექტის კოეფიციენტის განმსაზღვრელი ერთ-ერთი შემადგენელი ნაწილის, არავერბალური ინტელექტის დონე არ არის დამოკიდებული პაციენტის გენდერულ კუთვნილებაზე.

## CLINICAL AND BIOCHEMICAL FINDINGS OF RHABDOMYOLYSIS IN ACUTE INTOXICATIONS WITH PSYCHOACTIVE AND CHEMICAL SUBSTANCES

<sup>1</sup>Babulovska A., <sup>1</sup>Caparoska D., <sup>2</sup>Velikj-Stefanovska V., <sup>1</sup>Simonovska N., <sup>1</sup>Pereska Z., <sup>1</sup>Kostadinovski K., <sup>1</sup>Naumoski K.

<sup>1</sup>University Clinic of Toxicology, Medical Faculty, University "St. Cyril and Methodius";

<sup>2</sup>Institut of Epidemiology and Biostatistics, Medical Faculty, University "St. Cyril and Methodius", Republic of North Macedonia

Rhabdomyolysis is a syndrome of disintegration in skeletal muscle, which results in the release of large amounts of toxic components from the plasma cell into the muscle. The etiology of skeletal muscle injuries is quite different, excessive stress and ischemia, genetic defects, as well as direct toxic or physical damage [1]. In the past, the most common causes of acute rhabdomyolysis were crush injuries during war and crush injuries during natural disasters [2]. More recently 81% of cases of rhabdomyolysis are due to the use of drugs and alcohol [3]. Rhabdomyolysis due to medications can be divided into primary and secondary myotoxic effects.

Primary toxic induced rhabdomyolysis is caused by direct damage to myocyte function and integrity. The secondary effects of toxins are due to predisposing risk factors such as local compression of muscles during coma, prolonged seizures, trauma, and metabolic abnormalities [3]. The clinical picture of rhabdomyolysis can be presented with muscle weakness as well as with a fulminant life-threatening acute kidney injury. The classic symptom triad is injury to skeletal muscle, pigmented urine, and some aspects of renal dysfunction [4]. The diagnosis of rhabdomyolysis is based on clinical features and laboratory findings, such as myoglobinuria, serum creatine kinase levels, high levels of lactate dehydrogenase, aspartate and alanine aminotransferase, phosphates and potassium; initially low serum calcium concentration [5]. Serum levels of CPK (creatinine phosphate kinase) gradually increase during the first 12 hours of rhabdomyolysis, peak within 3-5 days, and return to normal after 6-10 days [6]. For the rhabdomyolysis laboratory diagnosis, the serum level CPK value is elevated more than five times above the normal upper limit [7-9].

The aim of the study is to identify possible differences in demographic, laboratory and clinical characteristics between patients with rhabdomyolysis due to intoxication with psychoactive and chemical substances.

**Material and methods.** The study is a cross-sectional study conducted between January 1 and June 30, 2019. All the patients included during this period were treated due to intoxication (outpatient or hospitalized) at the University Clinic of Toxicology in Skopje. Biochemical analyzes were performed at the Institute of Clinical Biochemistry at the Medical Faculty, University "Ss. Cyril and Methodius" in Skopje. Rhabdomyolysis was determined with a value of CPK (creatinine phosphate kinase) > 250 U/L. For each patient with rhabdomyolysis as a result of acute intoxication, we processed a total of 20 biochemical parameters taken on the first day of admission and three clinical findings (muscle pain, muscle weakness, and pigmented urine). The implementation of the research was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty at the University "Ss. Cyril and Methodius" in Skopje.

The data obtained with the research were processed in SPSS version 22.0. The numerical (quantitative) series were analyzed using central tendency measures (mean and median), and dispersion measures (standard deviation and IQR). Normality of frequency distribution was tested with the Shapiro Wilk Test. Independent t-test and MannWhitney U test were used to com-

pare average values according to distribution. Chi square test and Fisher exact test were used to determine the association between certain marks in the group of subjects. Significance level of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

**Results and discussion.** During the implementation of the research of the University Clinic of Toxicology in Skopje, a total of 892 patients were treated with a diagnosis of intoxication, of which 668 (75.99%) outpatient and 224 (24.01%) hospitalized (Table 1). For the majority of intoxications, 227 (25.4%) were abusing ethyl alcohol followed by 159 (17.83%) benzodiazepines and 99 (11.1%) other drugs. Of all cases of intoxication with rhabdomyolysis 72 (8.01%) patients with mean age  $41.57 \pm 14.70$  years with Median IQR = 39.5 (30.5-52.0) were enrolled in the six-month study period with rhabdomyolysis. There were 52 males (72.22%) with an average age of  $40.06 \pm 13.17$  years with a Median IQR=39.5 (30.5-50.5), and 20 females (27.78%) with an average age of  $45.50 \pm 17.87$  years with a Median IQR=41.5 (32.0-60.5). The analysis did not indicate a significant difference between male and female rhabdomyolysis patients by their age -  $t(70) = 1.4267$ ;  $p = 0.1610$ .

By ethnicity, 55 (76.39%) were Macedonians, 11 (15.28%) Albanians and 6 (8.33%) other nationalities.

In most cases of rhabdomyolysis intoxication was caused by benzodiazepines 13 (18.06%) followed by ethyl alcohol in 11 (15.28%) (Table 1).

We divided 72 patients with rhabdomyolysis into two groups according to the nature of the substance used for intoxication: a) psychoactive substances - a total of 46 (63.89%) of which 33 (71.74%) men and b) a chemical substances - a total of 26 (36.11%) out of which 19 (73.1%) men. We did not find a significant association between gender or ethnicity of the subjects and the group with psychoactive / chemical intoxication for consequent Pearson Chi-square: 0.1482;  $df = 1$ ;  $p = 0.9031$  vs. Pearson Chi-square: 0.38312;  $df = 1$ ;  $p = 0.9437$ . The mean age of patients with rhabdomyolysis due to intoxication with psychoactive substances was  $38.0 \pm 12.99$  years with a min/max age of 14/70 years and Median IQR=38 (29-42), whereas those with chemicals were  $47.88 \pm 15.66$  years with min / max age of 18/82 years and Median IQR=52 (39-59). Patients with rhabdomyolysis due to intoxication with chemical substances were significantly older than patients with rhabdomyolysis due to intoxication with psychoactive substances for the Mann-Whitney U test:  $Z = -2.837$ ;  $p = 0.0045$ . There was a significant difference between the two groups of patients with rhabdomyolysis in terms of CPK, urea, hemoglobin values on day 1 in addition to significantly higher values in the group where intoxication occurred with psychoactive substances (Table 2a and Table 2). Muscle pain was 5 (10.9%) of patients with rhabdomyolysis due to intoxication with psychoactive substances and 1 (3.8%) of those with rhabdomyolysis due to intoxication with chemicals without significant association between muscle pain and type of intoxication test:  $p = 0.3003$ ). Muscle weakness and pigmented urine were seen in 6 (13.0%) vs. 5 (10.9%) of patients with psychoactive intoxication and none with chemical.

Table 1. Distribution of intoxication / rhabdomyolysis (1.01 - 30.06.2019) by agent and place of treatment

Intoxication agent		Intoxications treated						Rhabdomyolysis	
		outpatient		hospitalized		total			
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1	benzodiazepines	108	16,17	51	22,77	159	17,83	13	18,06
2	neuroleptics	13	1,95	7	3,13	20	2,24	6	8,33
3	anticonvulsants	2	0,30	2	0,89	4	0,45	-	-
4	antidepressants	12	1,80	8	3,57	20	2,24	6	8,33
5	tricyclic antidepressants	5	0,75	4	1,79	9	1,01	-	-
6	SSRI antidepressants	7	1,05	4	1,79	11	1,23	-	-
7	pesticides	-	-	6	2,68	6	0,67	6	8,33
8	other medications	61	9,13	38	16,96	99	11,10		0,00
9	corossive agents	46	6,89	38	16,96	84	9,42	7	9,72
10	heroine	2	0,30	1	0,45	3	0,34	1	1,39
11	methadone	5	0,75	3	1,34	8	0,90	5	6,94
12	Amphetamines	6	0,90	1	0,45	7	0,78	2	2,78
13	amphetamines + cannabis	4	0,60	-	-	4	0,45	-	-
14	cocaine	13	1,95	1	0,45	14	1,57	1	1,39
15	ecstasy	-	-	-	-	-	-	-	-
16	tramadol	-	-	-	-	-	-	-	-
17	ethyl alcohol	226	33,83	1	0,45	227	25,45	11	15,28
18	mushrooms	6	0,90	5	2,23	11	1,23	3	4,17
19	CO	23	3,44	19	8,48	42	4,71	7	9,72
20	other gases	34	5,09	4	1,79	38	4,26	-	-
21	gasoline	2	0,30	2	0,89	4	0,45	1	1,39
22	ethylene glycol	3	0,45	2	0,89	5	0,56	1	1,39
23	other	51	7,63	-	-	51	5,72	1	1,39
24	cannabis	9	1,35	-	-	9	1,01	1	1,39
25	mixed medications	30	4,49	27	12,05	57	6,39	-	-
Total		668	75,99%	224	24,01%	892	100%	72	100%

Table 2a. Biochemical parameters of patients with rhabdomyolysis by type of intoxication

Parametar	Average (Mean)	Standard Deviation	Minimum (Min)	Maximum (Max)	Percentiles			P
					25th	50th (Median)	75th	
CPK U/L ref:24-173								
psychoactive	6440,37	16293,72	260,80	93950,00	479,00	903,50	3030,00	Mann-Whitney U test: Z=1,846; p=0,0478*
chemical	1079,32	1218,77	265,24	5484,00	422,00	529,56	1516,30	
Urea mmol/L ref:2,7-7,8								
psychoactive	6,3	4,4	2,0	24,1	3,6	5,1	6,7	Mann-Whitney U test: Z=-2,362; p=0,0182*
chemical	5,7	3,1	2,4	16,1	3,9	4,7	6,3	
Creatinine µmol/L ref:45-109								
psychoactive	111,3	71,6	47,0	341,9	75,6	85,8	107,7	Mann-Whitney U test: Z=-1,331; p=0,1833
chemical	92,2	51,7	56,0	279,0	65,5	74,5	98,0	

Myoglobinng/mlref: 0-75								
psychoactive	535,1	1072,7	84,0	6832,0	131,0	149,0	364,0	Mann-Whitney U test: Z=0,257; p=0,7969
chemical	320,1	361,0	89,2	1336,9	119,3	138,4	354,4	
Hemoglobing/lref: f. 120-160 m. 140-180								
psychoactive	143,6	15,1	110,0	176,0	133,0	143,0	154,0	t-test (70)=- 3,344; p=0,0013*
chemical	132,4	12,8	115,0	162,0	122,0	131,5	140,0	
Erythrocytes ref: 4,2-5,5								
psychoactive	4,8	0,6	3,6	6,2	4,4	4,8	5,2	Mann-Whitney U test: Z=-1,969; p=0,0489*
chemical	6,3	8,4	3,6	42,0	4,2	4,6	4,8	
Leukocytes: 4,0-10								
psychoactive	13,4	7,1	4,3	33,7	7,7	12,1	16,5	Mann-Whitney U test: Z=-1,354; p=0,1757
chemical	11,9	4,8	5,2	23,6	8,9	10,7	13,3	
Sodiummmol/L ref: 137-145								
psychoactive	137,4	6,2	116,8	159,0	136,0	138,0	139,9	Mann-Whitney U test: Z=-1,178; p=0,2387
chemical	136,1	5,9	114,0	144,0	134,8	137,0	139,6	
Potassium mmol/L ref: 3,8-5,5								
psychoactive	4,4	1,0	2,1	7,8	3,7	4,1	4,9	Mann-Whitney U test: Z=-1,512; p=0,1304
chemical	4,1	0,8	3,1	5,7	3,6	4,0	4,8	

\* significantly for  $p < 0,05$

Table 2b. Biochemical parameters of patients with rhabdomyolysis by type of intoxication

Parametar	Average (Mean)	Standard Deviation	Minimum (Min)	Maximum (Max)	Percentiles			p
					25th	50th (Median)	75th	
Calcium total mmol/L ref: 2,1-2,6								
psychoactive	2,3	0,3	1,9	3,3	2,2	2,3	2,4	Mann-Whitney U test: Z=-2,796; p=0,052
chemical	2,2	0,2	1,9	2,7	2,1	2,2	2,3	
ASTU/L ref: 10-34								
psychoactive	159,3	341,8	17,0	1800,0	27,5	39,1	77,8	Mann-Whitney U test: Z=0,774; p=0,4391
chemical	88,5	255,0	14,0	1171,0	25,6	32,5	38,0	
ALTU/L ref: 10-45								
psychoactive	180,2	728,3	8,1	5229,8	19,8	27,0	54,0	Mann-Whitney U test: Z=-0,393; p=0,6945
chemical	30,3	36,3	10,8	182,0	17,0	23,8	27,8	
APU/L ref: 38-126								
psychoactive	70,6	28,0	34,0	167,4	48,0	65,4	80,2	Mann-Whitney U test: Z=-0,920; p=0,3574
chemical	60,7	15,9	32,0	91,1	52,5	63,5	68,0	



GGTU/L ref: 9-64								
psychoactive	42,6	47,2	10,7	284,9	21,2	28,0	42,5	Mann-Whitney U test: Z=-0,363; p=0,7163
chemical	39,7	25,5	10,0	103,0	19,0	34,5	61,0	
Total bilirubin $\mu\text{mol/L}$ ref: 6,8-20,5								
psychoactive	15,4	19,7	3,0	123,6	7,2	11,0	14,0	Mann-Whitney U test: Z=-0,164; p=0,8696
chemical	12,1	14,9	3,0	73,0	6,5	8,5	11,5	
Conjugbilirubin $\mu\text{mol/L}$ ref: 1,5-6,8								
psychoactive	7,3	13,2	1,5	97,4	3,4	4,9	7,4	Mann-Whitney U test: Z=0,182; p=0,8558
chemical	6,6	10,8	1,0	52,0	3,0	4,1	6,0	
CRP/L ref: upper limit 6								
psychoactive	12,7	25,0	0,1	97,9	1,2	2,3	9,0	Mann-Whitney U test: Z=0,168; p=0,8552
chemical	16,1	31,4	0,2	134,0	0,7	2,0	11,0	
AU $\mu\text{mol/L}$ ref: 150-450								
psychoactive	348,2	129,4	132,0	632,0	253,0	344,0	463,0	t-test (70)=- 1,104; p=0,2736
chemical	383,3	119,3	211,2	684,4	290,0	359,5	448,3	
LDH U/L ref: до 248								
psychoactive	474,4	679,7	134,5	3688,9	198,0	258,5	378,5	Mann-Whitney U test: Z=-0,645; p=0,5191
chemical	416,5	624,7	112,0	3021,0	208,5	259,2	349,0	
Phosphates mmol/L ref: 0,8-1,4								
psychoactive	1,1	0,5	0,0	2,8	0,9	1,1	1,3	Mann-Whitney U test: Z=-0,509; p=0,6101
chemical	1,0	0,4	0,0	1,5	0,9	1,1	1,3	

\* significantly for  $p < 0,05$

Rhabdomyolysis in our analysis was determined with a CPK value  $> 250$  U/L. In our study, the average age of patients with rhabdomyolysis acutely intoxicated with psychoactive substances is 38 years, while that of patients with rhabdomyolysis acutely with chemical substances is 47 years. Patients with rhabdomyolysis due to intoxication with chemical substances were significantly older than patients with rhabdomyolysis due to intoxication with psychoactive substances. Male sex predominates in our study in both groups, which is similar to previously reported studies.

In the Talaie study of patients acutely intoxicated with rhabdomyolysis, the average age was 32 years and 65% of patients were male. In the same study, rhabdomyolysis was diagnosed with CPK values that are 5 times the upper reference value [10]. In another study involving acute intoxicated patients in a coma with a CPK value  $> 250$  U/L, 73% of patients were male [11].

In our study in acutely intoxicated patients with psychoactive substances, the most common causative agents of rhabdomyolysis are benzodiazepines, followed by intoxication with alcohol, neuroleptics, methadone overdose, tricyclic injections, tricyclic injections, and cocaine. In patients acutely intoxicated with chemicals the most common cause of rhabdomyolysis was corrosive intoxications and pesticides, followed by carbon mon-

oxide, mushroom, gasoline, ethylene glycol and veratrum album intoxication.

The main causes of rhabdomyolysis, according to studies by Koffler et al. [12], Gabow et al. [13], and Taheri et al. [14], are the abuse of alcohol and opium. The most common cause of rhabdomyolysis, according to the study of Jankovic et al. [15], is overdose with opiates, followed by acutely intoxicated patients with pesticides, neuroleptics, anticonvulsants, ethyl alcohol and gases.

The most common cause of rhabdomyolysis according to the study of Talaie et al. [10], was opium (23.3%) followed by benzodiazepines, phenobarbital, propranolol, aluminum phosphide, alcohol and CO gas.

According to some authors, 12% of patients with rhabdomyolysis had muscle weakness, 8.33% myalgia and 29.16% myoglobinuria [14]. In our study, muscular pain was 10.9% vs. 3.8% of patients with rhabdomyolysis due to psychoactive or chemical substances. Muscle weakness and pigmented urine were observed in 13.0% vs. 10.9% of patients with psychoactive and none with chemical intoxication. Clinical symptoms muscle pain, muscle weakness and pigmented urine in our analysis are more common in the group intoxicated with psychoactive substances. These results indicate that a small percentage of patients

with rhabdomyolysis developed clinical signs suggesting potential overlooks that may occur during admission triage.

A key role in establishing diagnosis of rhabdomyolysis are biochemical findings. Increased serum CPK values, myoglobin, AST (aspartate aminotransferase), ALT alanine aminotransferase, LDH (lactate dehydrogenase), urea, creatinine, electrolyte abnormalities are common. According to our analysis, there is a significant difference between the two groups of patients with rhabdomyolysis in terms of CPK, urea and hemoglobin values on day 1 in addition to significantly higher values in the group where intoxication occurred with psychoactive substances. The mean value of CPK in patients intoxicated with psychoactive substances was  $6440.37 \pm 16293.72$  vs.  $1079.32 \pm 1218.77$  U/L.

Routine analysis of CPK as the best marker in the diagnosis of rhabdomyolysis in patients intoxicated with psychoactive or chemical substances is needed. Biochemical parameters have been studied in a small number of studies. In our study we did not find a significant difference between the two groups in terms of myoglobin, AST, ALT, creatinine, sodium, potassium and calcium. The values of myoglobin, AST, ALT, LDH were higher in patients with rhabdomyolysis after intoxication with psychoactive substances compared to those with chemical substances. These results indicate that rhabdomyolysis is more common and presents with severe clinical manifestations in patients intoxicated with psychoactive substances. Distribution of AST and ALT is throughout the body and these enzymes can be elevated during rhabdomyolysis in the absence of liver injury [16]. The study of Weibrecht et al. showed increased AST and ALT in 93.1%, vs. 75% of cases of rhabdomyolysis at  $CPK \geq 1000$  U/L [16]. These enzymes, despite their wide distribution, are used clinically mainly as markers of hepatic injury [17]. In our study in both groups patients with rhabdomyolysis had no hyperkalaemia and the sodium value was below the normal limit.

According to one study, the mean serum potassium level was  $3.8 \pm 0.3$  mg/dL and the mean serum sodium level was  $140.4 \pm 3.4$  mg/dL [18].

Urea was significantly higher in patients with psychoactive versus chemical substances. According to the study of Babak et al. the mean urea in patients with rhabdomyolysis was  $3.8 \pm 1.0$  mg/dL [18].

In our study creatinine values above  $150 \mu\text{mol/L}$  were 5 (10.9%) patients intoxicated with psychoactive substances versus 1 (3.8) patients with chemicals. In the study of Talaie et al. 12 (6.7%) had elevated creatinine values. Rhabdomyolysis in the group intoxicated with psychoactive substances more often leads to the development of acute renal injury. Rhabdomyolysis occurs in 5–25% of all cases of acute renal injury [19,20].

**Conclusion.** Rhabdomyolysis caused by psychoactive and chemical substances is associated with clinical manifestations and biochemical abnormalities. Intoxicated patients with rhabdomyolysis with chemical substances are older than those intoxicated with psychoactive substances. The values of CPK, myoglobin, AST, ALT, LDH, urea and creatinine were higher in favor of the group of intoxicated patients with rhabdomyolysis with psychoactive substances. The clinical symptoms of rhabdomyolysis are not present in all intoxicated patients, but are present in the group intoxicated with psychoactive substances. Biochemical findings are crucial in establishing the diagnosis of rhabdomyolysis. Abnormalities of biochemical findings need to be identified in order to initiate appropriate treatment immediately to prevent mortality and morbidity.

## REFERENCES

1. Ellenhorn MJ: *Ellenhorn's Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
2. Vanderholder R, Sever MS, Ereik E, et al.: Disease of the month: Rhabdomyolysis. // *J Am Soc Nephrol* 2000, 11:1553–1561.
3. Prendergast BD, George CF: Drug- induced rhabdomyolysis: Mechanisms and management. // *Postgrad Med J* 1993, 69:333–336.
4. Emadian SM, Caravati EM, Herr RD: Rhabdomyolysis: A rare adverse effect of diphenhydramine overdose. // *Am J Emerg Med* 1996, 14:574–576.
5. Mallinson RH, Goldsmith DJ, Higgins RM, Venning MC, Ackrill P. Acute swollen legs due to rhabdomyolysis: initial management as deep vein thrombosis may lead to acute renal failure. // *BMJ*. 1994;309(6965):1361-2
6. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. // *Muscle Nerve*. 2015;51(6):793–810.
7. de Oliveira LD, Diniz MT, de Fatima HS, Diniz M, Savassi-Rocha AL, Camargos ST, et al. Rhabdomyolysis after bariatric surgery by Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study. // *Obes Surg*. 2009;19(8):1102–7.
8. Alpers JP, Jones Jr LK. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis. // *Muscle Nerve*. 2010;42(4):487–91.
9. Herraiz Garcia J, Torracchi Carrasco AM, Antoli-Royo AC, et al. Rhabdomyolysis: a descriptive study of 449 patients. // *Med Clin (Barc)*. 2012;139(6):238–42.
10. Talaie H, Pajouhmand A, Abdollahi M, Panahandeh R, Emami H, et al. Rhabdomyolysis among acute human poisoning cases. // *Hum Exp Toxicol* 2007; 26(7): 55761.
11. Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM, Gheshlaghi F, Mehrzad F, Fallah Z. Admission creatine phosphokinase in acute poisoning: is it a predictive factor for the treatment outcome? // *J Pak Med Assoc* 2012; 62(3 Suppl 2): S67-70.
12. Koffler A, Friedler RM, Massry SG. Acute renal failure due to nontraumatic rhabdomyolysis. // *Ann Intern Med* 1976;85:23-28.
13. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. // *Medicine (Baltimore)* 1982;61:141-152.
14. Taheri SK, Afzali S, Torabian S. Rhabdomyolysis syndrome in alcohol, psychotropic drugs, and illicit substance poisonings. // *Iran J Toxicol* 2013;7:866-870.
15. Janković S, Jović Stojić J, Vučinić S, Perković Vukčević N, Vuković Ercegović G. Causes of rhabdomyolysis in acute poisonings // *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(11):1039–1045.
16. Weibrecht K, Dayno M, Darling C, et al. Liver aminotransferases are elevated with rhabdomyolysis in the absence of significant liver injury. // *J Med Toxicol*. 2010;6(3):294-300.
17. Ramaiah SA. Toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. // *Food Chem Toxicol*. 2007;45(9):1551-7.
18. Babak K, Mohammad A, Mazaher G, Samaneh A, Fatemeh T. Clinical and laboratory findings of rhabdomyolysis in opioid overdose patients in the intensive care unit of a poisoning center in 2014 in Iran Volume: 39, Article ID: e2017050, 4 pages <https://doi.org/10.4178/epih.e2017050>.
19. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: A systematic review. // *Ann Pharmacother*. 2013;47:90–105.
20. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. // *Muscle Nerve*. 2002;25:332–47.

SUMMARY

CLINICAL AND BIOCHEMICAL FINDINGS OF RHABDOMYOLYSIS IN ACUTE INTOXICATIONS  
WITH PSYCHOACTIVE AND CHEMICAL SUBSTANCES

<sup>1</sup>Babulovska A., <sup>1</sup>Caparoska D., <sup>2</sup>Velikj-Stefanovska V., <sup>1</sup>Simonovska N.,  
<sup>1</sup>Pereska Z., <sup>1</sup>Kostadinovski K., <sup>1</sup>Naumoski K.

<sup>1</sup>University Clinic of Toxicology, Medical Faculty, University "St. Cyril and Methodius";

<sup>2</sup>Institut of Epidemiology and Biostatistics, Medical Faculty, University "St. Cyril and Methodius", Republic of North Macedonia

The aim of the study is to identify possible differences in demographic, laboratory and clinical characteristics between patients with rhabdomyolysis due to intoxication with psychoactive and chemical substances.

The study is a cross-sectional study conducted between 1 January and 30 June 2019. All the patients included during this period were treated due to intoxication (outpatient or hospitalized) at the University Clinic of Toxicology in Skopje. The patients with rhabdomyolysis were divided in two groups according to the nature of the substance used for intoxication: a) psychoactive substances and b) a chemical substance. Rhabdomyolysis was determined with a value of CPK (creatinine phosphate kinase) >250 U/L.

Patients with rhabdomyolysis due to intoxication with chemical substances were significantly older than patients with rhabdomyolysis due to intoxication with psychoactive substances. There is a significant difference between the two groups of patients with rhabdomyolysis in terms of CPK, urea, hemoglobin values during the first day with regards to significantly higher values in the group where intoxication occurred with psychoactive substances.

Five patients with rhabdomyolysis due to intoxication with

psychoactive substances experienced muscle pain (10.9%), and one patient (3.8%) of those with rhabdomyolysis due to intoxication with chemicals, without any significant association between muscle pain and type of intoxication (Fisher exact test:  $p=0.3003$ ). Muscle weakness and pigmented urine were identified consequently in six patients (13.0%) vs. five (10.9%) of patients with psychoactive intoxication and none with chemical.

Rhabdomyolysis caused by psychoactive and chemical substances is associated with clinical manifestations and biochemical abnormalities. The values of CPK, myoglobin, AST, ALT, LDH, urea and creatinine were higher in favor of the group of intoxicated patients with rhabdomyolysis with psychoactive substances. The clinical symptoms of rhabdomyolysis are not present in all intoxicated patients, but are more present in the group intoxicated with psychoactive substances. Biochemical findings are crucial in establishing the diagnosis of rhabdomyolysis. Abnormalities of biochemical findings need to be identified in order to initiate appropriate treatment immediately to prevent mortality and morbidity.

**Keywords:** rhabdomyolysis, intoxication, psychotropic substances, chemicals substances, biochemical findings.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РАБДОМИОЛИЗОМ  
ПРИ ОСТРЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ ПСИХОАКТИВНЫМИ И ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

<sup>1</sup>Бабуловска А., <sup>1</sup>Капароска Д., <sup>2</sup>Велик-Стефановска В., <sup>1</sup>Симоновска Н., <sup>1</sup>Переска З., <sup>1</sup>Костадиновски К., <sup>1</sup>Наумоски К.

Университет "Св. Кирилл и Методия", <sup>1</sup>Университетска клиника токсикологии, медицинский факультет;

<sup>2</sup>Институт эпидемиологии и биостатистики, медицинский факультет, Республика Северная Македония

Цель исследования - выявить возможные различия демографических, лабораторных и клинических характеристик у пациентов с рабдомиолизом вследствие интоксикации психоактивными или химическими веществами. Данное кросс-секционное (межгрупповое) исследование проведено в период с 1 января по 30 июня 2019 года. Все включенные в исследование пациенты лечились амбулаторно или стационарно по поводу интоксикации в Университетской клинике токсикологии в Скопье. Пациенты с рабдомиолизом в зависимости от того, какой токсический агент был причиной интоксикации разделены на две группы: а) психоактивные вещества; б) химические вещества. Рабдомиолиз определяли при уровне креатинфосфокиназы (КФК) >250 Ед/л.

Исследование показало, что пациенты с рабдомиолизом вследствие интоксикации химическими веществами были значительно старше пациентов с рабдомиолизом вследствие интоксикации психоактивными веществами. Существует достоверная разница между двумя группами больных с рабдомиолизом по показателям КФК, мочевины, гемоглобина в течение первых суток относительно более высоких

значений в группе с интоксикацией психоактивными веществами. 5 (10,9%) пациентов с рабдомиолизом вследствие интоксикации психоактивными веществами испытывали мышечную боль, один (3,8%) пациент из группы с рабдомиолизом с интоксикацией химическими веществами (точный тест Фишера:  $P=0,3003$ ).

Мышечная слабость и пигментация мочи выявлены у 6 (13,0%) пациентов против 5 (10,9%) пациентов, соответственно, с психоактивной интоксикацией и ни у одного с химической.

Делается вывод, что рабдомиолиз, вызванный психоактивными и химическими веществами, связан с клиническими проявлениями и биохимическими нарушениями. Значения КФК, миоглобина, аспарагинаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, мочевины и креатинина были выше у интоксигированных больных с рабдомиолизом психоактивными веществами. Клинические симптомы рабдомиолиза проявляются не у всех больных с интоксикацией, хотя у лиц, находящихся в состоянии алкогольного опьянения психоактивными веществами они про-

являются в большей степени. Биохимические показатели имеют решающее значение для установления диагноза рабдомиолиза.

Выявление аномалий биохимических показателей необходимо для незамедлительного начала адекватного лечения и предотвращения заболеваемости и смертности.

### რეზიუმე

რაბდომიოლიზის მქონე პაციენტების კლინიკურ-ბიოქიმიური მახვენებლები ფსიქოპატიური და ქიმიური ნივთიერებებით მწვავე ინტოქსიკაციის პირობებში

<sup>1</sup>ა.ბაბულოვსკა, <sup>1</sup>დ.კაპაროსკა, <sup>2</sup>ვ.ველიკ-სტეფანოვსკა, <sup>1</sup>ნ.სიმონოვსკა, <sup>1</sup>ზ.პერესკა, <sup>1</sup>კ.კოსტადინოსკი, <sup>1</sup>კ.ნაუმოსკი

წმ. კირილისა და მიფოდის უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ტოქსიკოლოგიის საუნივერსიტეტო კლინიკა; უპიდემიოლოგიისა და ბიოსტატისტიკის ინსტიტუტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ჩრდილოეთ მაკედონიის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შესაძლო დემოგრაფიული, ლაბორატორიული და კლინიკური მახასიათებლების გამოვლენა პაციენტებში რაბდომიოლიზით ფსიქოპატიური ან ქიმიური ნივთიერებებით ინტოქსიკაციის შედეგად. აღნიშნული კროს-სექციური (ჯგუფთაშორისი) კვლევა ჩატარებულია 2019 წლის 1 იანვრიდან 30 ივნისამდე პერიოდში. კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტი ინტოქსიკაციის გამო ამბულატორიულ ან სტაციონარულ მკურნალობას გადიოდა სკოპიუს ტოქსიკოლოგიის საუნივერსიტეტო კლინიკაში. რაბდომიოლიზის მქონე პაციენტები, ინტოქსიკაციის გამომწვევი ტოქსიკური აგენტის მიხედვით, დაიყო ორ ჯგუფად: ა) ფსიქოპატიური ნივთიერებები, ბ) ქიმიური ნივთიერებები. რაბდომიოლიზი განისაზღვრა კრეატინფოსფოკინაზას (კფკ) დონის მიხედვით (>250 ერთ/ლ).

კვლევამ აჩვენა, რომ ქიმიური ნივთიერებებით ინტოქსიკაციით გამოწვეული რაბდომიოლიზის მქონე პაციენტები მნიშვნელოვნად მეტი ასაკის იყვნენ, ვიდრე პაციენტები რაბდომიოლიზით ფსიქოპატიური ნივთიერებებით ინტოქსიკაციის შედეგად. პაციენტების ამ ორ ჯგუფს შორის ინტოქსიკაციის პირველ დღეებში აღინიშნა სარწმუნო სხვაობა კფკ-ს, შარდოვანას, ჰემოგლობინის მახვენებლების მიხედვით; სახელობრ, ფსიქოპატიური ნივთიერებებით გამოწვეული ინტოქსიკაციის ჯგუფში ეს მახვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო. ფსიქოპატიური ნივთიერებებით გამოწვეული ინტოქსიკაციის ჯგუფში კუნთების ტკივილს განიც-

დიდა 5 (10,9%) პაციენტი, რაბდომიოლიზით ქიმიური ნივთიერებებით ინტოქსიკაციის ჯგუფში კი – ერთი (3,8%) პაციენტი, რაიმე სარწმუნო კავშირის გარეშე კუნთების ტკივილსა და ინტოქსიკაციის ტიპს შორის (ფიშერის ზუსტი ტესტი - P=0,3003). კუნთების სისუსტე და შარდის პიგმენტაცია გამოვლინდა, შესაბამისად, 6 (13,0%) და 5 (10,9%) პაციენტში ფსიქოპატიური ნივთიერებებით გამოწვეული ინტოქსიკაციის ჯგუფში და არც ერთში ქიმიური ნივთიერებებით ინტოქსიკაციის ჯგუფში.

ავტორები დაასკვნიან, რომ ფსიქოპატიური და ქიმიური ნივთიერებებით გამოწვეული რაბდომიოლიზი კორელირებს კლინიკურ გამოვლინებებსა და ბიოქიმიურ დარღვევებთან. კფკ-ს, მიოგლობინის, ასპარაგინამინოტრანსფერაზას, ალანინამინოტრანსფერაზას, ლაქტატდეჰიდროგენაზას, შარდოვანას და კრეატინინის მახვენებლები უფრო მაღალია ფსიქოპატიური ნივთიერებებით გამოწვეული რაბდომიოლიზის მქონე პაციენტებში. რაბდომიოლიზის კლინიკური სიმპტომები ინტოქსიკაციის მქონე ყველა პაციენტში არ ვლინდება, თუმცა, ფსიქოპატიური ნივთიერებებით ალკოჰოლური თრობის მქონე პირებში ისინი მეტი ხარისხითაა გამოხატული. ბიოქიმიურ მახვენებლებს გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება რაბდომიოლიზის დიაგნოსტიკაში. ბიოქიმიური მახვენებლების დარღვევების გამოვლენა აუცილებელია ადეკვატური მკურნალობის დაუყოვნებელი დაწყებისათვის, ავადობისა და სიკვდილობის თავიდან აცილებისათვის.

## RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Lobzhanidze K., Sulaqvelidze M., Tabukashvili R.

*N. Kipshidze Central University Clinic, Georgia*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents one of the most important public health challenges worldwide because of its high prevalence and related disability and mortality. The high prevalence and extensive spread of COPD is a great problem not only for developing countries, but for developed countries, as well. Herewith, COPD is the third-leading cause of death worldwide since 2016 [2,7], which arises the great problem in healthcare system in the terms of prevention and management of the diseases [1]. According to WHO COPD is reported as one of the primary causes of morbidity, mortality and global challenge in modern world.

Mortality due to disease accounts for 2.75 million cases annually and possible increase of this number is predicted in the future also. As a chronic disease COPD prone to progress for years and mortality rate is associated with disease itself as well as to its complications.

It is predicted more wide spread of the disease in the future decade due to environmental pollution and generally with prolonged lifetime of population.

According to the above mentioned the early and correct diagnosis of the COPD is the main factor that will substantially decrease morbidity, mortality rate, complications and disability in general connected with disease, as well as improve the quality of life of the patients.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is progressive and associated with abnormal inflammatory response of the lung to toxic particles or gas, is “a diseased state characterized by airflow reduction that is not fully reversible” [9].

The most precise measure for the assessment of COPD severity is forced expiratory volume per second – FEV<sub>1</sub>. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is thought to result from an accelerated decline in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) over time [6].

Decline of FEV<sub>1</sub> is one of the most unfavorable prognostic indicator in COPD that is directly associated with deterioration of lung function, frequency of disease exacerbations, as well as with increased risk of mortality [4]. Despite the importance of the issue, seeking and identification of the factors associated with the progression of FEV<sub>1</sub> decline in COPD, is still area of challenge in medicine. Active smoking and frequency of exacerbations are those predictors which reliably correlate with the dynamics of FEV<sub>1</sub> decline [8]. Although data present in literature are quite ambiguous in this regard and by itself raises questions about possible reasons of variability [5, 10, 11].

Main purpose of COPD management is reduction of the disease symptoms, prevention of exacerbation and generally interfering with the disease progression. The purpose of any scientific research is to develop management strategy that will contribute to the interfering of disease progression by the way of prevention of the disease risk factors and its exacerbations.

The purpose of the investigation was to assess the functional status of the lung in COPD patients and reveal the possible predictors that cause deterioration of these status and contribute to the more severe development, progression and exacerbation of the disease.

In order to achieve this purpose we clinically evaluated the patients with COPD.

- Gender (both male and female);
- Age (40 and 80);
- Body mass index (BMI);
- Tobacco consumption (active or ex-smoker). Ex-smoker is defined as smoking cessation 6 months prior to the visit;
- History of previous specific management of COPD;
- Presence of cardiovascular (arterial hypertension, CAD, dyslipidemia) and other comorbidities;
- COPD evaluation through MMRC, CAT questionnaires;
- Assessment grade of severity by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) criteria;
- Frequency of the disease exacerbation (exacerbations are determined as deterioration of COPD symptoms, that requires treatment with antibiotics or/and with glucocorticoids, or hospitalization).

**Material and methods.** The research was conducted at the L.T.D. “N. Kipshidze Central University Clinic”, based on the investigation and monitoring of patients with COPD. Assessment of the pulmonary functional status was done by spirometry. We were assessing stage of the disease severity using criteria provided by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [3]. There were 78 patients involved in the investigation. The demographic and clinical descriptions of patients are given in Table 1.

Statistical processing of data was implemented using SPSS22.0 software. Quantitative values are represented by the means of mean±standard deviation, comparison of quantitative values between the groups was done using t-test. Comparison of qualitative values in the groups was accomplished with the help of  $\chi^2$ -test. During investigation of risk-factors multiple regression analysis was performed. Tetrachoric tables were designed and Odds Ratio (OR) was determined, establishing 95% Confidence Intervals – 95%CI. Criterion for statistical confidence was determined as  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** Patients were divided into three groups according to FEV<sub>1</sub> value: in group 1 were patients with FEV<sub>1</sub>  $\geq 60\%$  (n=36); in group 2 patients with FEV<sub>1</sub> ranging from 50% to 60% (n=36); and in group 3 patients with FEV<sub>1</sub>  $\leq 50\%$  (n=6). In each group patients were distributed according to gender and age (Table 2 and 3).

Regarding the gender and age distribution there were not revealed statistically reliable differences between these three groups and thus they were similar according to age and sex.

The distribution of the specificity of COPD management (non-treated patients, patients treated only by SABA, and treated by using combination of inhaled corticosteroids + SABA) in the past is shown in Table 4,5.

Table 1. Demographic and clinical description of patients

Gender		
Male	50	64,10%
Female	28	35,90%
Age	61,56±10,72	
Age of initiation of COPD complaints	54,92±10,52	
COPDduration	6,64±4,05	
Smoking		
Ex-smoker	50,00	64,10%
Smoker	28,00	35,90%
Pack-years	35,21±25,72	
Smoking duration	28,45±10,77	
BMI	30,39±6,80	
Normal body weight	20	25,64%
Excess weight	18	23,08%
Obesity	40	51,28%
Treatment in anamnesis		
Was not treating	26	33,33%
Salbutamol	28	35,90%
Combination therapy	24	30,77%
Existence of exacerbation in anamnesis		
No	62	79,49%
Yes	16	20,51%
Mmrc grading		
Grade 2	42	53,85%
Grade 3	36	46,15%
Pulmonary functional questionnaire	12,36±2,78	
Arterial hypertension	70	89,74%
CAD. angina of effort	26	33,33%
Heart failure	10	12,82%
Atrial fibrillation	2	2,56%
Type 2 diabetes	16	20,51%
Dyslipidemia	38	48,72%
Chronic kidney disease	2	2,56%

Table 2. Patient distribution according to gender

	Group 1	Group 2	Group 3
Male	26 (72,22%)	18 (50,00%)	6 (100,00%)
Female	10 (27,78%)	18 (50,00%)	0 (0,00%)
p	p <sub>1-2</sub> p=0.0558 (NS) p <sub>1-3</sub> p=0.2784 (NS) p <sub>2-3</sub> 0.0881 (NS)		

Table 3. Patient distribution according to age

	Group 1	Group 2	Group 3
Age	60,94 ± 9,92	62,00 ± 12,23	62,67 ± 5,39
P	$p_{1-2} = 0.6875$ (NS) $p_{1-3} = 0.6810$ (NS) $p_{2-3} = 0.8964$ (NS)		

Table 4. Distribution of patients according to the specificity of COPD treatment in the past among the groups

Specificity of the treatment	Group 1	Group 2	Group 3
Non-treated	8 (22,22%)	18 (50,00%)	0 (0,00%)
Salbutamol	18 (50,00%)	8 (22,22%)	2 (33,33%)
Combination therapy	10 (27,78%)	10 (27,78%)	4 (66,67%)
P	$p_{2-1} = 0.0163$ $p_{1-2} = 0.0163$		

Table 5. BMI distribution between the groups

	Group 1	Group 2	Group 3
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28,45 ± 7,07	32,09 ± 6,59	31,80 ± 2,97
P	$p_{1-2} = 0.0270$ $p_{1-3} = 0.2633$ (NS) $p_{2-3} = 0.9168$ (NS)		

Table 6. Distribution of patients with body weight in the groups

	Group 1	Group 2	Group 3
Normal weight	14 (38,89%)	6 (16,67%)	0 (0,00%)
E	8 (22,22%)	8 (22,22%)	2 (33,33%)
Obesity	14 (38,89%)	22 (61,11%)	4 (66,67%)
P	Normal weight $OR_{2-1} = 0.3143$ (95% CI – 1.0556-9.5906) $p=0.0398$		

Statistically reliable deterioration of pulmonary function was revealed among patients with no treatment in the past ( $p < 0.05$ ). Patients who were treated by short-acting  $\beta$  agonists (SABA) in the past show statistically reliable mild deterioration of pulmonary function ( $FEV1 \geq 60\%$ ).

According to the correlation between the body weight and pulmonary function changes the study revealed statistically reliable connection between overweight and worsening of pulmonary function status.

Mean value of weight assessment criterion, particularly BMI in groups is shown in Fig., from which it can be clearly seen that BMI index is reliably low in the group with mild disruption in contrast to the similar index of II group.

The study results did not reveal any statistically reliable correlation between the numbers of hospitalization (number of exacerbations of COPD) in the groups (Table 7).

Table 7. Distribution of patients due to hospitalization frequency among the groups

	Group 1	Group 2	Group 3
Hospitalization due to complications	8 (22,22%)	8 (22,22%)	4 (66,67%)
P	$p=0.0756$ (NS)		

Table 8. Distribution of patients according to Mmrc grading in the groups

	Group 1	Group 2	Group 3
2	22 (61,11%)	16 (44,44%)	4 (66,67%)
3	14 (38,89%)	20 (55,56%)	2 (33,33%)
P	$p_{2-1} = 0.1586$ (NS) $p_{3-1} = 0.7956$ (NS) $p_{3-2} = 0.3238$ (NS)		

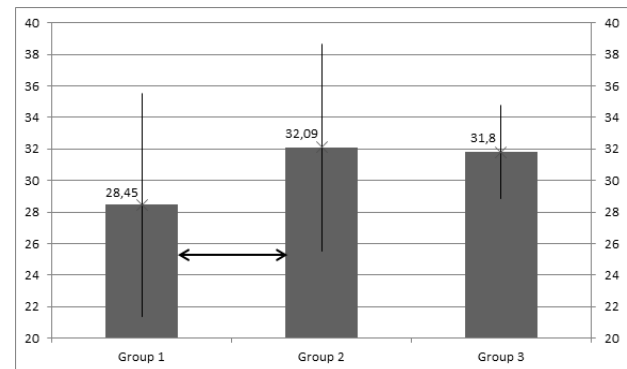


Fig. Mean values of BMI in groups

Table 9. Distribution of patients due to pulmonary functional questionnaire among the groups

	Group 1	Group 2	Group 3
Pulmonary functional questionnaire, score	12,78±2,47	11,78±3,18	13,33±0,52
P	$p_{1,2} = 0.1407$ (NS) $p_{1,3} = 0.1275$ (NS) $p_{2,3} = 0.0723$ (NS)		

There were no any significant differences by Mmrc grading and scoring indexes calculated by pulmonary functional questionnaire between the groups (Table 8).

**Conclusion.** The study results reliably show that pulmonary functional status in COPD patients is significantly determined by early diagnosis and timely started treatment. So, in any case of suspicious symptoms of COPD, especially in all cases of chronic cough it is of the strong recommendation to conduct spirometry investigation in order to timely reveal disturbed pulmonary functional status and timely start the adequate management of the disease. At the same time, the study has revealed the statistically reliable correlation between the patient's body weight and functional capacity of the lung, especially in patients with overweight and obesity we observed significant worsening of pulmonary functional status. Consequently overweight and obesity can be reviewed as risk factors that worsening the cause of the disease and can contribute tomorepoor prognosis of the disease. As a result of the above mentioned the weight correction especially and implementation of healthy lifestyle in general should become one of the priorities of healthcare system.

## REFERENCES

1. Frank E. Speizer, M.D. and James H. Ware, Ph.D., Exploring Different Phenotypes of COPD, July 9, 2015 // N Engl J Med 2015; 373:185-186
2. Gavidia M, COPD Mortality Rate Drops in Some Countries, While Total Mortality Rises, Study Finds, AJMC, Published on: November 26, 2019
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. [Accessed November 16, 2017].
4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. // N Engl J Med 2010;363:1128-1138
5. Iribarren M. R., Pérez T. A., Gómez Punter R.A, Noval A. R., Soriano J. B, Bermúdez J. A, Vázquez Espinosa E. Smoking habit in COPD patients // European Respiratory Journal 2019 54: PA4488; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4488
6. Lange P, M.D., Dr. Med. Sc., Celli B, M.D., Agustí A, M.D., Ph.D., Jensen G.B., Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease // N Engl J Med 2015; 373:111-122
7. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, López-Campos JL, et al. International trends in chronic obstructive pulmonary disease mortality, 1995–2017. // EurRespir J. [published online November 20, 2019]. doi: 10.1183/13993003.01791-2019.
8. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. // Lancet 2009;374:733-743
9. Su-Gang Gong, Wen-Lan Yang, Jin-Ming Liu, Wen-Zeng Liu, and Wei Zheng, Change in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease stage 0 patients // Int J ClinExp Med. 2015; 8(11): 21400–21406.
10. Sunmin Kim<sup>Jisun Oh</sup>, Yu-Il Kim, Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: a cross-sectional analyses, // BMC Pulmonary Medicine, Published: 03 June 2013
11. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. // N Engl J Med 2008;359:1543-1554

## SUMMARY

### RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE SEVERITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Lobzhanidze K., Sulaqvelidze M., Tabukashvili R.

N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi, Georgia

The purpose of the study was to reveal possible predictors that are associated with progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and deterioration of lung function in COPD patients.

The research was conducted at N. Kipshidze Central University Clinic. During the study we investigated 78 patients with COPD. Lung functions were measured by spirometry. The grade of severity of COPD was assessed in accordance with the criteria offered by The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD). According to FEV1 patients were stratified in three cohort groups: group 1 included patients with FEV1  $\geq 60\%$  (n=36); group 2 patients' FEV1 ranged from 50% to 60% (n=36); and group 3 consisted of patients with FEV1  $\leq 50\%$  (n=6). Results of the investigation revealed statistically significant correlation between patients' weight, specifically obesity and lung function decline. Based on study results we also may suggest that lung function in COPD patients is significantly determined by early diagnosis and respectively by early onset of disease management.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), spirometry, forced expiratory volume per second – FEV1, predictors.

## РЕЗЮМЕ

### РИСК-ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЯЖЕстью ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ

Лобжанидзе К.А., Сулаквелидзе М.Г., Табукашвили Р.И.

Центральная университетская клиника им.акад. Н. Кипшидзе, Тбилиси, Грузия

Целью исследования является определение возможных предикторов, ассоциированных с прогрессированием болезни и ухудшением функционального состояния легких у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Исследование проводилось на базе Цен-



ტრальной университетской клиники акад. Н. Кипшидзе. В исследовании участвовали 78 пациентов с ХОЗЛ. Функциональное состояние легких оценивалось с использованием спирометрии. При определении степени тяжести болезни учитывались критерии, предоставленные Глобальной инициативой по ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Контингент больных разделен на три группы: I группа объединила пациентов с  $FEV1 \leq 60\%$  ( $n=36$ ); II группа – пациентов с показателем  $FEV1$  в пределах 50-60% ( $n=36$ ); III группа – с  $FEV1 \leq 50\%$  ( $n=6$ ). Результаты исследования выявили статистически достоверную связь между весом, в частности избытком веса больных, и ухудшением функционального состояния легких. На основании полученных результатов достоверно выявлено, что ранняя диагностика болезни ХОЗЛ и своевременно начатое соответствующее лечение определяет функциональное состояние легких и более благоприятное течение болезни.

რეზიუმე

ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების მიძიე მიმდინარეობასთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორები

ქ.ლობჯანიძე, მ.სულაქველიძე, რ.თაბუკაშვილი

აკად. ნ. ყიფშიძის ცენტრალური საუნივერსიტეტო კლინიკა, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით (ფქოდ) პაციენტებში

ფილტვის ფუნქციური მანევრების შეფასება, ამ მანევრების დეტალური ანალიზი და მათი კორელაციური კავშირის ძიება იმ შესაძლო პრედიქტორებთან, რომლებიც დაავადების პროგრესირებასა და ფილტვის ფუნქციური მდგომარეობის გაუარესებას განაპირობებენ.

კვლევა ჩატარდა შპს “აკად. ნიკოლოზ ყიფშიძის ცენტრალურ საუნივერსიტეტო კლინიკის” ბაზაზე. კვლევაში ჩართული იყო ფქოდ-ით დაავადებული 78 პაციენტი, ფილტვის ფუნქციური მდგომარეობა ფასდებოდა სპირომეტრიით. დაავადების სიმძიმის სტადიის დადგენისას ხელმძღვანელობით GOLD-ის (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) მიერ მოწოდებული კრიტერიუმებით.

$FEV1$ -ის მანევრების მიხედვით საკვლევი კონტიგენტი დაიყო სამ ჯგუფად: I ჯგუფში გაერთიანდნენ პაციენტები, რომლებშიც  $FEV1$ -ის მანევრებელი იყო  $\geq 60\%$  ( $n=36$ ); II ჯგუფში გაერთიანდნენ პაციენტები, რომლებშიც  $FEV1$  მერყეობდა 50%-დან 60%-მდე ( $n=36$ ); ხოლო, III ჯგუფში გაერთიანდნენ პაციენტები, რომლებშიც  $FEV1$ -ის მანევრებელი იყო  $\leq 50\%$  ( $n=6$ ).

ჩატარებული კლინიკური კვლევის შედეგად სტატისტიკურად სარწმუნოდ გამოვლინდა კავშირი პაციენტების წონას, კერძოდ წონის სიჭარბეს და ფილტვის ფუნქციური მდგომარეობის გაუარესებას შორის. ასევე მიღებული შედეგების გათვალისწინებით, სარწმუნოდ შეიძლება ითქვას, რომ ფქოდ-ით დაავადებულ პაციენტებში ფილტვის ფუნქციურ მდგომარეობას მნიშვნელოვად განსაზღვრავს დაავადების ადრეული დიაგნოსტიკა და შესაბამისად დროულად ჩატარებული მკურნალობა.

## A CHILD WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1. DIAGNOSTIC CHALLENGES (CASE REPORT)

<sup>1</sup>Boldyreva J., <sup>1</sup>Lebedev I., <sup>2</sup>Andrejeva J., <sup>1</sup>Zakharchuk E., <sup>1</sup>Sominov A.

<sup>1</sup> Medical University of Tyumen, Russian Federation; <sup>2</sup>Klaipeda University, Lithuania

Autoimmune Polyglandular Syndrome type 1 (APS-1) is a rare monogenic autoimmune disease with sporadic autosomal recessive Mendelian inheritance. Immunity disorders in this disease are caused by the mutation of AIRE-1 gene located on chromosome 21q22.3. The highest incidence is observed in Finland, Sardinia and Iranian Jews [1-4,6].

APS-1 mostly onsets in childhood, peaking at the age of 12-15 years, but there are cases of much later onset, up to 44 years [2,4,5].

‘Major’ diagnostic manifestations of APS-1 include hypoparathyroidism (HPT), chronic mucocutaneous candidiasis (CMC), and primary hypocorticism. APS-1 could be diagnosed based on the presence of at least two of those components [4,6]. There are some additional, ‘minor’ manifestations, such as primary hypothyroidism, primary hypogonadism, type 1 diabetes mellitus, alopecia, malabsorption syndrome, chronic atrophic

gastritis, and enamel hypoplasia, which should be taken into consideration. Occurrence rates of development for both major and minor components are presented in the table below [5,9,10].

The diagnosis of HPT is confirmed by certain clinical symptoms: paresthesia of lips, fingers, hands, feet, carpopedal spasm, laryngospasm, convulsions, cataract, optic nerve edema in conjunction with hypocalcemia, hyperphosphatemia, decreased blood concentration of parathyroid hormone. 49-56% patients with HPT express antibodies to the calcium-sensitive parathyroid cell receptors. Diagnosing hypocorticism is not difficult due to typical set of symptoms: weakness, fatigue, generalized hyperpigmentation of the skin and mucous membranes, hypotension, gastrointestinal syndromes. The diagnosis is confirmed by the decrease in cortisol blood concentration, free urinal cortisol and increased levels of ACTH. Dermatological examination is necessary in case of CMC [5,7-10].

Table 1. The prevalence of diagnostic signs of PGAS

Signs	Occurrence rate, %
Hypoparathyroidism (HPT)	60-89
chronic mucocutaneous candidiasis (CMC)	80
Primary hypocorticism	60
Gonad deficiency	40-45
Alopecia	29-32
Hypothyroidism	12
Diabetes type 1	1-4

The “classical dyad” or “triad” develops gradually and manifests later during life. The disease often takes a “non-classical” or “unmarked” course. Although treatment is identical whether components occur in isolation or as part of an APS, clinicians must be alert to syndromic associations of autoimmune diseases to prevent delayed diagnosis [5,10]. Although treatment is identical despite manifestations’ occurrence in isolation or as part of an APS, clinicians must be alert to syndromic associations of autoimmune diseases to prevent delayed diagnosis.

*Case report.* The boy K. was born in 2007<sup>th</sup> from first physiological pregnancy. Both pregnancy and delivery were without complication. Weight and height of the newborn were 3379 g and 52 cm respectively. In neonatal period, physical and neuropsychological development was normal. Breastfeeding period extended up to 20 months. Additional nutrition was introduced on time. Vaccination was given on scheduled time and did not cause any complications.

Family history revealed that father had infrequent convulsions until age 3. He also suffered from affective respiratory paroxysms and otitis during first 1,5 years of life. He never presented signs of allergy.

By 2010 K. manifested following symptoms: rare periodic abdominal pain, distention, weight loss, diarrhoea after eating bread. Following symptoms were treated symptomatically.

*6 y/o:* When K. turned six, first symptoms manifested in form of cramps in limbs. The child was examined by neurologists, EEG was performed, and the clinical diagnosis was suggested: residual encephalopathy, hyperexcitability and convulsive syndromes. The following treatment was prescribed: calcium carbonate + colecalciferol and active forms of vitamin D in respective doses.

Later the same year patient had diarrhea, tetanic convulsions in the extremities and disrupted consciousness. Hypocalcemia and increase of transaminases (AST 40 U/l, ALT 43 U/l) were accessed through biochemical analysis. AST 69, ALT 61, LDG 1308, ALP 471, GGT 231 were detected during following tests. He was hospitalized one of the local town hospitals for further examination and diagnosis clarification. Anticonvulsant therapy was prescribed. However, there was little improvement. Within the next few days child developed fever, candidal oral cavity, tonic convulsions on hands and feet. According to total blood count (TBC), hyperleukocytosis was up to 24000; the blood glucose was in normal range. Generalized tonic seizures occurred soon after that while still hospitalized. Relanium injection was ineffective. Seizure was stopped after calcium injection. Patient was transferred to the central hospital in neighboring bigger city afterwards.

During his hospitalization numerous conditions were revealed: mucocutaneous candidiasis, onychomycosis, vitiligo,

gray hair, asplenism, increased levels of transaminases, hypocalcemia.

At this point the diagnosis of APS-1 was suggested.

He had been hospitalized for 14 days and was discharged with prescriptions of calcium carbonate and active forms of vitamin D.

*7 y/o:* patient’s condition had worsened again. He presented with intoxication syndrome, icterus, abdominal pain, distention, and was administered to the pediatric department of the central hospital. According to the biochemical blood analysis, there was an increase of transaminases (AST 110 U/l, ALT 108 U/l). Autoimmune hepatitis type 1 was confirmed, as well as chronic nutritional disorder and severe underweight (25% deficit). He had symptomatic tetany due to hypocalcemia. Doctors administered prednisolone and ursodeoxycholic acid. Levels of transaminases normalized. The patient was discharged from the hospital after 3 weeks with recommendations of taking ursodeoxycholic acid, prednisolone, with discontinuation after transaminase levels’ stabilization.

*8 y/o (February, 2015):* K. underwent treatment of a fungal nail.

*June, 2015:* continued health deterioration; convulsions, vomiting, rare moist cough, suppurations from the right ear. Patient used zerukal, relanium.

*July, 2015:* hospitalization to the local hospital due to further decline of health. Hypocalcemia and increased transaminase levels (AST 207 U/l, ALT 256 U/l) were revealed (I/V administration of calcium gluconate). Convulsive state was stopped by calcium-based drugs. Patient was transferred to the central hospital.

Based on those results, doctors expanded primary diagnosis of APS-1 with ‘autoimmune hepatitis of high degree of activity, hepatocellular failure’

Secondary diagnosis was: ‘Secondary immunodeficiency. Chronic bilateral mesotympanitis with incomplete remission on the left side. Acute bilateral purulent sinusitis. Malabsorption syndrome. Suspected celiac disease’. This was also based on hypocalcemic convulsions, dystrophic changes of the skin and nails, cytolysis syndrome in the biochemical blood analysis of, hepatomegaly, hypocalcemia, in CBC: hyperleukocytosis, ESR; diarrhea, flatulence, increase in levels of total and ionized blood calcium on the background of a gluten-free diet and decrease of flatulence.

After receiving proper treatment K.s’ condition improved to satisfactory, he regained appetite. He no longer experienced seizures, mesotympanitis became less severe, cough was gone, abdominal pain was relieved, total and ionized calcium levels were increased.

However, the child’s mother refused to continue treatment in hospital despite Knowing the nature and prognoses of child’s diseases.

Table 2. Examination results (July, 2015)

Type of examination	Results and interpretations
CBC	RBC. $3.95 \times 10^{12} / l$ , Hb 92 g / l – moderate anemia; absolute leukocytosis with skewing to metamyelocytes, elevated ESR, thrombocytosis
Stool examination + microbiological analysis	<i>C. Albicans</i> $10^5$ CFU were revealed through means of microbiological analysis
UA	Normal, except for hypocalciuria 0.22 mmol / l (normal range - 1.40-7.50)
Biochemical blood analysis	Increase of transaminase activity (AST 339.0 U/l, ALT 306.8 U/l), hypocalcemia (0.72 mmol/l (0.90-1.20), decrease of ceruloplasmin levels 0.25 g/l (0.15-0.30)
Hormone levels	Cortisol was less than 27.6 nmol/l (138.0-690.0),
Oral glucose tolerance test (38 g of glucose)	The “sugar curve” was normal. The fasting glucose was 5.1 mmol/l. 7.6 mmol/l by 60 minutes, 6.6 mmol/l by 120 minutes. Glucose and acetone were negative in the urine test after 120 minutes
Immunological blood analysis	IgG, IgA and antibodies to transglutaminase were normal.
X-rays	<ul style="list-style-type: none"> <li>• X-ray of the chest was normal;</li> <li>• X-ray examination of paranasal sinuses showed homogeneous shadowing in the right maxillary sinus due to thickening of its mucous membrane and liquid contained within. The horizontal level of the fluid in the left maxillary sinus was observed. The nasal mucosa was swollen;</li> <li>• According to the X-ray of wrist joints the ossification corresponded to the age of 6-7 (there were no ossification points of the distal epiphyses of the elbow bones, which should be present by the age of 8)</li> </ul>
ECG, EchoCG	Normal
USG	Hepatomegaly with diffuse changes, cholangitis
Surgeons’ consultation	No surgical pathology revealed
Otolaryngologists’ consultation	Chronic rhinitis, sinusitis and chronic bilateral mesotympanitis
Weigh	Grade 2 deficit (25% deficit)

Table 3. Examination results (May, 2016)

Type of examination	Results and interpretations
CBC	TBC: leukocytosis ( $17.4 \times 10^9 / l$ ), thrombocytosis ( $500 \times 10^9 / l$ ), monocytosis, eosinophilia, elevated ESR of 36 mm / hour
Stool examination	Steatorrhea, amilorrhea
UA	Hypocalciuria 0.20 mmol / l (normal range - 1.40-7.50), decreased phosphorus levels
Biochemical blood analysis	Hypocalcemia, glucose was 6.0 mmol / l, total protein, AST, ALT, immunoglobulin G were increased, levels of iron and ionized calcium were reduced
Fasting glucose test	3.7 mmol / l, 4.0 mmol / l. was in 120 minutes loading.
X-rays	X-ray of the chest: lung pattern was deformed due to the interstitial changes. The roots of the lungs were not expanded and consolidated. Focal pneumonia signs.
ECG, EchoCG	Normal
USG	Hepatomegaly with diffuse changes, cholangitis
Gastroenterologists’ consultation	No surgical pathology revealed

The patient was discharged with recommendations: a gluten-free diet, taking prednisolone, asparkam, phospholutgel, omeprazole, Creon, D3-tev alpha, D3 Nicomed calcium, Cortef, Ursfolk; endocrinologists’ consultation.

9 y/o (May, 2016): the patient was hospitalized again due to the worsening condition and single seizure episode. As we dis-

covered later, mother discontinued Cortef and Azathioprine because she believed they caused allergic reactions.

Unsatisfactory condition, diarrhea, acholic feces, seizure-induced spastic pain in fingers, cough were linked to diet disorder. The patient was hospitalized for further examination and treatment.

In hospital setting seizures were absent. Trusso and Khvosteka symptoms were negative. The appetite was decreased. The weight was 25 kg. Body mass index (BMI) was 14.1 kg/m<sup>2</sup>, which corresponds to weight deficit grade II (nutritional inadequacy was 25%). Skin was dark, vitiligo was present (spots on the right foot the abdomen, under scapulae, on the left knee, around the eyes, gray hair).

Hepatic palms syndrome - palmar erythema - was revealed. There was no edema of the soft tissues. There was, however, deformation of hands' terminal phalanges ('drumstick' fingers, 'watch glasses' nails).

The lymphatic nodes were small, painless, soft and elastic. Thyroid gland was normal sized during palpation. Breathing was unhindered, pulmonary sounds normal with the respiratory rate of 20 per minute.

The heart sounds were clear and rhythmic. The systolic murmur was at the apex, HR was 94 per min, BP was 100/60 mm Hg, oxygenic saturation was 98%.

The abdomen was enlarged, soft during palpation. There was slight hepatomegaly (+1 cm). The stool was white and occurred thrice a day. There was no dysuria.

Based on those results, primary diagnosis was set: 'Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (chronic candidal infection, hypoparathyroidism, vitiligo, chronic autoimmune hepatitis of moderate activity, hepatocellular insufficiency, asplenia, secondary malabsorption syndrome)'.

Secondary diagnosis: 'Hypocalcemic convulsions. Retarded physical development. Weight deficit grade II. Secondary immunodeficiency. Acute focal pneumonia.'

Patient was prescribed prednisolone, asparkam, omeprazole, pancreatin, calcium carbonate, hydrocortisone, cefepimium, mycosystem, ursodeoxycholic acid.

December, 2016: prednisolone was discontinued and azathioprine was prescribed due to the deterioration of child's condition.

The onset of APS-1 in our patient accurately fits the clinical presentation presented in literature. He had both 'major' and 'minor' components in abundance. Furthermore, they developed rather quickly: he had components of APS-1, including HPT and CMC by eighth year of his life as opposed to more common 12-15 years interval. [1,5] He also had malabsorption syndrome, autoimmune hepatitis, convulsive syndrome and other complications. Despite all those signs, he was diagnosed rather lately, and complications were often confused for the primary diagnosis. Diagnosis was not complete due to several factors. Firstly, factors that caused symptoms and

signs were not studied. Secondly, despite knowing of familial anamnesis, the causes of convulsions in the child's father were not discovered. Thirdly, as this disease is rather rare, the awareness level is rather low, which hinders correct diagnosis at early stages. Finally, diagnosis was confirmed by discovering numerous signs, while in perfect case scenario patient should undergo genetic analysis if APS-1 is suspected. We still suggest performing genetic analysis to confirm the diagnosis, although the town where patient lives might lack proper evaluation methods.

**Conclusion.** This case highlights the importance of search for other autoimmune conditions or diseases whenever one or more organ-specific autoimmune disorder is diagnosed. Long-term monitoring of such patients is crucial. Moreover, there needs to be more emphasis on patient's and parents' awareness and education about said diseases.

## REFERENCES

1. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Differential diagnostics and treatment of endocrine diseases. - M.: "Medicine", 2012.
2. Blagosklonnaya Ya.V., Babenko A.Yu., Shlyahoto E.V. Endocrinology. - SPb.: Spetslit, 2017.
3. Diseases of the endocrine system organs / Edited by Academician RAMS I.I. Internal Medicine Guide. - M.: "Medicine", 2016.
4. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology. - M.: "GEOTAR-Media", 2010.
5. Diagnosis and treatment of endocrine diseases in children and adolescents. Textbook / Edited by Professor N.P. Shabalova. - M.: Medpress-Inform, 2014.
6. Dreval A.V., Kamynina TS, Nechaeva O.A., Tishenina E.M., Orlova E.M. Polyglandular autoimmune syndrome type I // Problems of endocrinology, 2006, №5. - pp. 35-37.
7. Liss V.L. Diagnosis and treatment of endocrine diseases in children and adolescents. Textbook / Edited by N.P. Shabalova. - M.: "Medpress-inform", 2012.
8. New immunological methods for the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I // Problems of Endocrinology, 2015, №3. - pp. 43-45.
9. Guide to pediatric endocrinology / Edited by GD. Brooke, S. Brown. Translation from English edited by prof. Peterkova V.A. - M.: Geotar-Media, 2012.
10. Endocrinology / Edited by N.T. Avalanche. - M.: "Practice", 2014.

## SUMMARY

### A CHILD WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1. DIAGNOSTIC CHALLENGES (CASE REPORT)

<sup>1</sup>Boldyreva J., <sup>1</sup>Lebedev I., <sup>2</sup>Andrejeva J., <sup>1</sup>Zakharchuk E., <sup>1</sup>Sominov A.

Medical University of Tyumen, Russian Federation; <sup>2</sup>Klaipeda University, Lithuania

Autoimmune Polyglandular Syndrome type 1 (APS-1) is a rare autoimmune disorder inherited in an autosomal recessive pattern.

We present a clinical case of APS-1 in a 10-year-old child. The crux of this case was the lack of awareness to the disease and its complex flow, which resulted in complications during

treatment. The progressive nature of the disease promoted further decline in child's condition. Moreover, there was an issue with mother's compliance, resulting in spontaneous and unwarranted drug cancellation.

**Keywords:** Autoimmune polyglandular syndrome type 1, pediatric neuroendocrinology, clinical case.

РЕЗЮМЕ

РЕБЕНОК С АУТОИММУННЫМ ПОЛИЭНДОКРИННЫМ СИНДРОМОМ ТИПА 1. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

<sup>1</sup>Болдырева Ю.В., <sup>1</sup>Лебедев И.А., <sup>2</sup>Андреева Ю.В.,  
<sup>1</sup>Захарчук Е.В., <sup>1</sup>Сомин А.Б.

<sup>1</sup>Медицинский университет Тюмени, Российская Федерация; <sup>2</sup>Клайпедский университет, Литва

Представлен клинический случай - пациент 10 лет с аутоиммунным полиэндокринным синдромом первого типа.

Интерес данного наблюдения заключается в недостаточной настороженности специалистов по заболеванию и особенностям его течения, что привело к сложностям в лечении ребенка. Это, в сочетании с прогрессирующей природой заболевания способствовало дальнейшему ухудшению здоровья пациента. Ситуация также была осложнена низким комплаенсом матери ребёнка, что выражалось в самовольной отмене лечения по разным независимым от специалистов причинам. На основе анализа данного случая выделен ряд факторов, вызвавших трудности в диагностике и лечении данного пациента, авторами предложены пути их устранения.

რეზიუმე

ბავშვი I ტიპის პოლიენდოკრინული აუტოიმუნური სინდრომით - დიაგნოსტიკური სირთულეები (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

იუბოლდირევა, ი. ლებედევი, იუ. ანდრეევა, ე. ხაზარჩუკი, ა. სომინოვი

ტიუმენის სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთის ფედერაცია; კლაიპედის უნივერსიტეტი, ლიტვა

სტატიაში წარმოდგენილია კლინიკური შემთხვევის აღწერა. პაციენტი - 10 წლის ბავშვი I ტიპის პოლიენდოკრინული აუტოიმუნური სინდრომით. განსაკუთრებული ინტერესი ამ შემთხვევის ირგვლივ გამოწვეული იყო მისი მიმდინარეობის თავისებურებებით, რამაც განაპირობა ბავშვის მკურნალობაში სირთულეების განვითარება. განვითარებულმა სირთულეებმა, დაავადების პროგრესირებად ბუნებასთან ერთად, ხელი შეუწყო პაციენტის ჯანმრთელობის გაუარესებას. სიტუაცია გართულებული იყო აგრეთვე დედის დაბალი კომპლაენსით, რაც გამოიხატა მკურნალობის თვითნებით შეწყვეტაში სპეციალისტებისაგან დამოუკიდებელი სხვადასხვა მიზეზების გამო. წარმოდგენილი შემთხვევის გაანალიზების საფუძველზე სტატიის ავტორების მიერ გამოყოფილია ფაქტორები, რომლებმაც გამოიწვია სიმკვლეები აღნიშნული დაავადების დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში.

BONE REPAIR AFTER THE GLASS-CERAMICS IMPLANTATION INTO THE RATS' FEMUR DEFECT

<sup>1</sup>Shymon V., <sup>2</sup>Ashukina N., <sup>2</sup>Maltseva V., <sup>1</sup>Alfeldiy S., <sup>1</sup>Shymon M., <sup>3</sup>Savvova O., <sup>2</sup>Nikolchenko O.

<sup>1</sup>Uzhhorod National University; <sup>2</sup>Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv; <sup>3</sup>O.M. Beketov National University of Urban Economy in Kharkiv, Ukraine

The requirements for modern synthetic materials proposed for use in reconstructive orthopedics for plastic bone defects are high. Such materials should be non-toxic, biocompatible, and have physical characteristics close to bone tissue. Also important are the affinity of the chemical composition of the material with the bone matrix, and the capability for osteoconduction, osseointegration and osteoinduction [2,3,7].

Bioactive glasses are synthetic materials that dissolve in the body and form a strong bond with the bone due to the formation of a carbonate-substituted hydroxyapatite-like (HCA) layer on their surfaces. Ca and Si ions released due to the dissolution of bioglasses positively affect the osteogenic differentiation of stem cells during the bone healing [13]. Bioactive glass has been used since 1969 as a coating for endoprosthetics in orthopedics [8], as an implant in the maxillofacial surgery [20], to repair the dental enamel in dentistry [13].

A disadvantage of bioglass is the relatively high modulus of elasticity, which is overcome in the porous version of bioglass [13]. However, the synthesis of the optimal glass-ceramic material remains unresolved.

Calcium phosphate ceramics (CaPs), hydroxyapatite (HA;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) and tricalcium phosphate (TCP;  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), are the most commonly used among artificial bone substitutes in regenerative orthopedics and dentistry [5,23,28]. These materials are characterized by high osteotropic qualities. Depending on the composition, CaPs can be osteoinductors and osteoconductors. However, a recently published review indicated the limited ability of CaPs to stimulate osteogenesis and relatively low surface activity [16]. Important for the use of CaPs is the selection of the optimal proportions of its components, which will allow us to control the rate of resorption of the material, while maintaining strength in the area of implantation.

The combination of bioactive glass and CaPs in one material (calcium phosphate glass-ceramics) aims to reduce the limitations of both materials and expand the possibilities of their use in the skeleton under different loads [4,16]. However, the creation of new composite materials requires further study of the biological reaction to them and diverse studies on in-vivo models. In particular, the use of animal models with the introduction of new materials into the bone makes it possible to evaluate osseointegration and osteoconduction.

The objective is to study the response of the bone to the implantation of two glass-ceramic materials into the distal metaphysis of the femur of rats.

**Material and methods. Animals.** Thirty white 4-month-old laboratory male rats, weighing 200-260 g at the beginning of the experiments, were randomly divided into two groups for the implantation of two types of calcium silicate-phosphate glasses in the distal metaphysis of the femur. The study was approved by the institution's Bioethics Committee (Prorocol No. 184 dated 10.09.2018) in accordance with the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasburg, 1986).

**Implants.** In order to obtain experimental samples, powders of model glasses ground to the extent of residue on 063 sieve of less than 5% have been used. Specimens have been prepared by the semi-dry pressing method. They have been given a shape of cylinders of 4 mm in diameter and 10 mm high, using 2% carboxymethylcellulose solution as a temporary binder. To increase crack resistance, 5.0 mass. % of yttrium stabilized zirconia was added to the grinding glass composition. Thermal treatment of materials has been done under 750 ÷ 800 °C, depending on the composition, during 30 minutes. After thermal treatment, glass-ceramics had insignificant porosity (less than 10%), which is a consequence of sintering the narrow-fractioned glass powders with the size of the particles ≤60 μm [24]. Labelling of glass-ceramics corresponds to the model glasses they were obtained from.

Considering the above, a glass matrix has been developed based on Na<sub>2</sub>O – K<sub>2</sub>O – Li<sub>2</sub>O – CaO – ZrO<sub>2</sub> – TiO<sub>2</sub> – MgO – ZnO – Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> – SiO<sub>2</sub>, system. In this system, compositions of ASZ and BS series glasses have been selected (mass %): SiO<sub>2</sub> 47,0 ÷ 50,0; CaO 15,0÷17,0; P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 9,0÷19,0; K<sub>2</sub>O 0,0÷4,0; Na<sub>2</sub>O 4,0÷6,0; Li<sub>2</sub>O 2,0÷4,5; Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2,0 ÷ 7,7; B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 4,0÷5,3; TiO<sub>2</sub> 0,0÷1,0; ZnO 0,0÷3,0; ZrO<sub>2</sub> 0,0÷9,4; MnO<sub>2</sub> 0,0÷2,0; CaF<sub>2</sub> 0,0÷2,5; CeO<sub>2</sub> 0,0÷0,5, as well as modifying additives ΣCu<sub>2</sub>O; V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; MoO<sub>3</sub>; CoO; MgO 0,0÷1,0 with the ratio of CaO/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=1,6÷1,7 to obtain materials in used under dynamic loads.

Experimental glasses were melted under identical conditions at 1250 ÷ 1350 °C in corundum crucibles with cooling on a metal plate following later. Formation of highly viscous framework during the melting, due to high content of crystalline phase hydroxyapatite after melting, creates conditions for short-term phase separation, which allows the formation of crystallized structure with high content of crystalline phase (HA 55÷60

mass. %) upon cooling of the melt (Table). The important role of phase separation is the fact that conditions for slowing down crystal growth are created during thermal treatment. It is an important concept in creating strengthened glass-ceramic structure in model glasses during thermal treatment.

The solubility of materials using distilled water (DW) was determined. The weight loss of the samples in distilled water (W<sub>DW</sub>) determined the field of 30 days of exposure (Table). The biological effect of the materials was assessed using the extreme and model solution methods (GOST ISO 10993-14-2011) for losses in the buffer solution of citric acid (W<sub>CA</sub>) and in the buffer solution TRIS and HCl (W<sub>MS</sub>). Vickers hardness HV material and crack strength K<sub>1C</sub> of materials were determined on PMT-3 and TMV-1000 (GOST 9450-76), compressive strength and flexural strength according to GOST 25.506-85.

**Surgery.** The surgery was performed in both groups under general intramuscular anesthesia – ketamine 50 mg/kg. The skin of the left knees was shaved and treated with Betadine® solution. The linear longitudinal incision of the skin was performed along the lateral surfaces and the transcortical defects (diameter 1 mm, depth 3.0 mm) were created into the distal metaphysis of the left femur using a dental burr. Cylindrical implants (BS-11 or ASZ-5) were placed into the created defects by using a press-fit technique. The wound was treated with an antibiotic powder and sutured in layers.

Euthanasia of rats was performed 7, 14 and 30 days (5 animals in each group) after the surgery by administering a lethal dose of anesthetic (sodium thiopental, 90 mg/kg intramuscularly).

**Histological evaluation.** After sacrificing the rats, femoral bones of the rats including the implants were fixed in a solution of 10% formalin, decalcified in a 10% solution of formic acid. Then the implants were removed, distal metaphysis of the femurs were dehydrated and embedded into the paraffin. Frontal histological sections 5-6 μm (7 of each sample) thick were stained with hematoxylin and eosin (H&E) and picosirius red. The sections stained with H&E were analyzed under the light microscope BX63 (Olympus, Japan), specimens stained with Sirius red were analyzed under the light microscope BX53 (Olympus, Japan), and digital images were obtained by a digital camera DP73 (Olympus, Japan).

The percentage of bone-to-implant area (BIC%) and fibrous-tissue-to-implant area (FIC%) was measured using CellSens Dimension 1.8.1 software (Olympus, 2013). For this, on central histological sections (5 ones from each animal) the contact length (mm) of both tissue (bone or fibrous) with the implant surface was measured, then calculated as a percentage of the implant perimeter located in the bone.

Measurement results are presented as mean ± standard deviation (SD). Unpaired t-test was used to detect the effect of the observation period or material characteristics on the bone repair. IBM SPSS Statistics 20 software was used for the statistical analysis.

Table. Properties of glass-ceramics materials ASZ-5 and BS-11

Samples	Weight loss (exposure period, day)			Mechanical properties				Chemical composition features			Content of HAP, vol. %
	W <sub>DW(30)</sub>	W <sub>CA(5)</sub>	W <sub>MS(5)</sub>	HV, MPa	K <sub>1C</sub> <sup>c</sup> , MPam <sup>1/2</sup>	δ <sub>flex</sub> <sup>c</sup> , MPa	δ <sub>compr</sub> <sup>c</sup> , MPa	Content of SiO <sub>2</sub> , mass. %	Ratio CaO/P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Σ (CaO, P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ), mass. %	
BS-11	0.11	0.20	2.00	4200	2.78	160	500	50	1.6	27.7	55
ASZ-5	0.50	0.44	2.96	3800	2.80	160	400	47	1.7	27.0	60

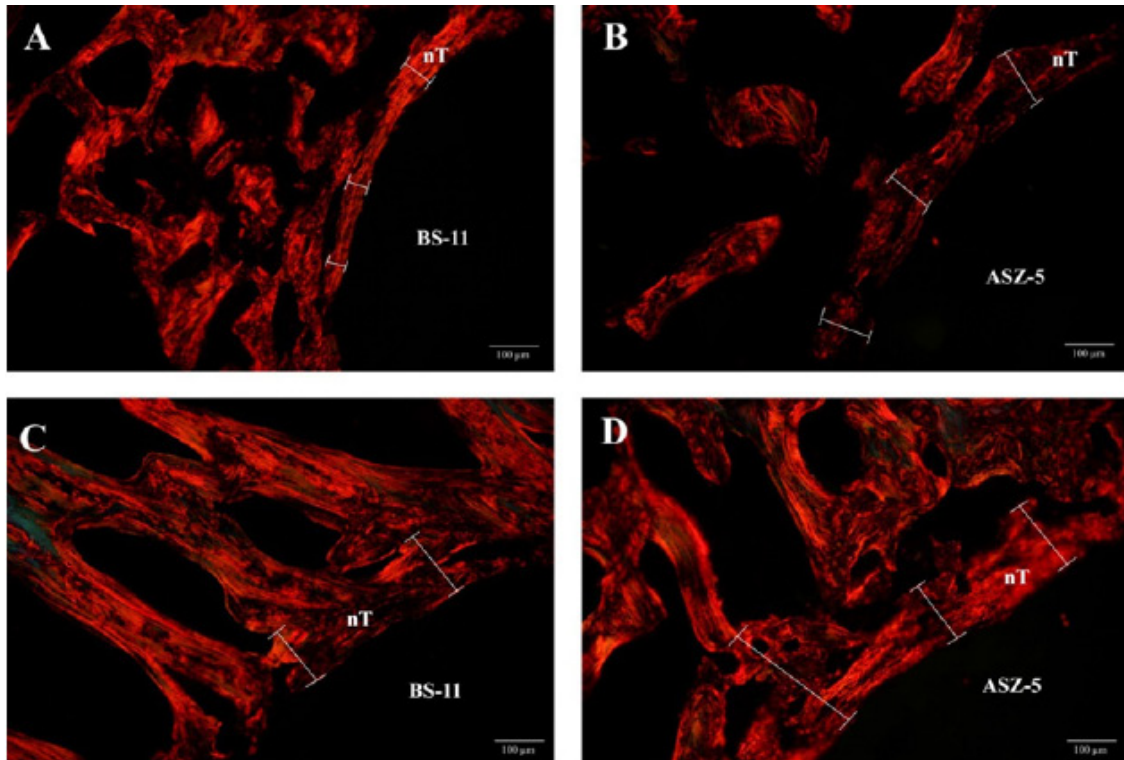


Fig. 1. Fragments of the distal femoral metaphysis of rats 7 (a, b) and 14 (c, d) days after implantation. Collagen fibers in newly formed tissues are oriented parallel to the surface of BS-11 (a, c) and ASZ-5 (b, d). Newly formed tissue (nT) is marked with lines. Picosirius red, polarized light

**Results and discussion.** Behavior of animals. Animals of both groups at all periods of observation fully loaded the limb, their motor activity, food and water intake were normal. No complications were observed.

**Implants.** After bone decalcification, the BS-11 material was easily removed in the form of a cylindrical block (as it was implanted) for the entire duration of the experiment. ASZ-5 was removed in the form of a block only 7 and 14 days after implantation. Subsequently (30 days), it was removed in the form of powder, part of it remained immured in the bone.

**Histological evaluation.** Seven days after implantation the fibrous tissue and new-formed woven bone tissue were found around both glass-ceramic materials. The density of blood ves-

sels and cells (osteoblast-like and fibroblast-like) in fibrous tissue was high. Cells were located between bundles of the collagen fibers. The collagen fibers were oriented parallel to the implant surface. They had a red glow in polarized light (Fig. 1a, b).

The density of the osteocytes in the new-formed bone trabeculae around both materials was high. Functionally active osteoblasts with eccentrically located hypochromic nuclei and developed cytoplasm were located on the outer surface of the trabeculae, which reflects the activity of reparative osteogenesis.

FIC% was greater than BIC%: BS-11 group by 2.16 times ( $p < 0.001$ ), ASZ-5 group – by 2.5 times ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2).

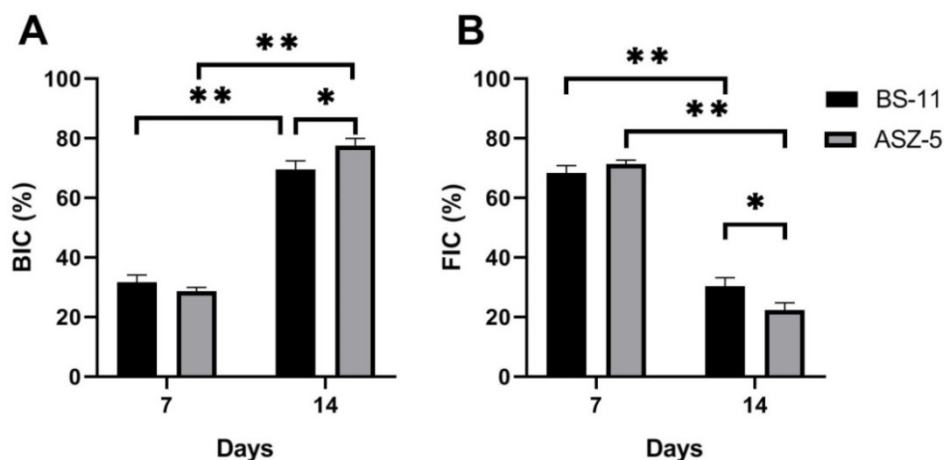


Fig. 2. BIC% (a) and FIC% (b) around glass-ceramic materials (BS-11 and ASZ-5) 7 and 14 days after implantation into distal femur metaphysis of rats. Unpaired t-test; \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$

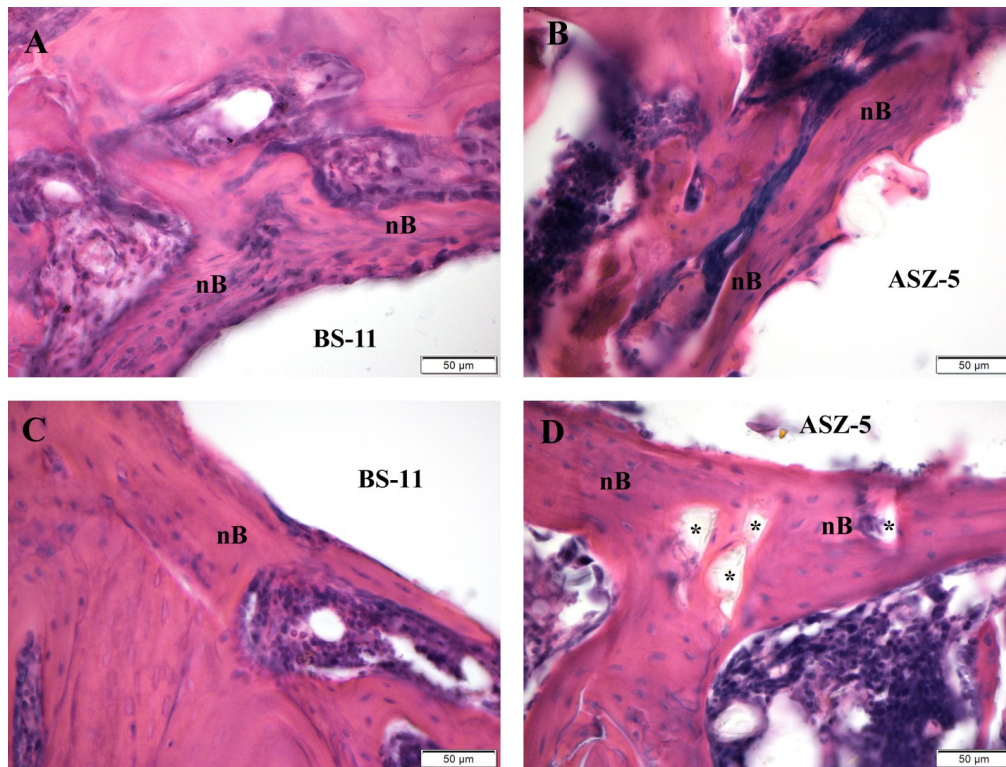


Fig. 3. Fragments of the distal femoral metaphysis of rats. New-formed woven bone (nB) 14 days after implantation (a, b) and new-formed lamellar bone 28 days after implantation (c, d) on the surfaces of BS-11 and ASZ-5. ASZ-5 microfragments (\*) are walled-up in a lamellar bone (d). H&E

Signs of inflammation were not detected in any case. In the host bone tissue (both in the trabeculae of the cancellous bone, and in the cortex) near the implantation zone, areas without cells, unmasking of cement lines, and cracks were detected. This is a common response to traumatic injury. In separation from the defect, the structure of the femur was characteristic of the norm.

*Fourteen days after implantation.* Around both implants was mainly woven bone tissue with a high density of osteocytes (Fig. 3a, b). BIC% increased compared to the previous study period: BS-11 group by 2.2 times ( $p < 0.001$ ), ASZ-5 group – by 2.71 times ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2). Despite the fact that ASZ-5 was removed after decalcification in the form of a cylindrical block for this period, on histological sections, ingrowth of the newly formed bone in its external areas was detected (Fig. 3b). The surface of the BS-11 was smoother than the surface of the ASZ-5 (Fig. 3a).

Predominantly, osteoblasts synthesized type I collagen. Similarly to 7 days after implantation, the collagen fibers were oriented parallel to the surface of glass-ceramic samples (Fig. 1c, d).

In the host bone trabeculae adjacent to the implantation zone, insignificant areas without cells were noted. The presence of an osteoid on their surface, as well as newly formed bone trabeculae in the intertrabecular spaces at a distance from the defect, indicates a reparative process. In the cortex, near the injury zone, dilated vascular channels filled with loose connective tissue were observed. The periosteum was expanded beyond the activation of the osteogenic layer.

*Thirty days after implantation.* 30 days after the surgery, the formation of lamellar bone tissue was visible around the implanted glass-ceramics (100% of the perimeter). Since no other tissue was detected along the perimeter of the implants in the area of the bone defect except for the bone tissue, histomorpho-

metric studies were not advisable for this observation period.

Trabeculae of the new-formed bone were directed along the surface of the implanted glass-ceramics materials. It was on this basis, as well as due the presence of small areas without osteocytes in the adjacent bone trabeculae, that it was possible to distinguish the newly formed bone from the host bone. The reorganization of bone regenerate was indicated by the presence of debris structures of osteons, the unevenness of cement lines (Fig. 3c, d).

It should be noted that ASZ-5 microparticles were embedded in the new-formed lamellar bone, and also were located in the red bone marrow of the intertrabecular spaces (Fig. 3d). 14 days after implantation the residues of ASZ-5 were detected on the histological preparations in the area of the bone defect. Bone tissue penetrated the external sections of ASZ-5; tissue fluid, blood cells, and stem cells were found inside. Obviously, due to bioresorption, ASZ-5 becomes permeable to cells and body fluids and is gradually destroyed by them. This, in our opinion, somewhat limits the possibility of using ASZ-5 samples in more loaded parts of the skeleton.

The creation of composites based on calcium phosphates and bioactive glasses is an actual task of modern materials science in the field of biomedicine [6,18,19,27]. It is assumed that this will allow not only to regulate the bioresorption of the material, to improve osteoconductive and osteoinductive properties, but also to increase biomechanical properties to expand the use in the areas of the skeleton with increased load [17]. However, the changes of the materials composition lead to a change in their biological activity and solubility [12,15]. This makes it necessary to conduct comprehensive studies, including animal models, to determine osteoinductive and osteoconductive properties of new materials.



In our study, it was found that during implantation of blocks (diameter 1 mm, height 2 mm) of glass-ceramic material ASZ-5 and BS-11 into the distal femur metaphysis of rats, the process of bone regeneration was not disturbed and proceeded in accordance with well-known stages. The formation of bone tissue on the surface of ASZ-5 and BS-11 on the 7th day of observation is due to their bioactivity (the ability to form chemical bonds between the surface of the material and biological tissue), osteoconductive and osteoinductive properties. Bioactive glasses are known to have high biocompatibility and can form a strong chemical bond with adjacent bone tissue in the shortest possible time due to the release of Si, Ca, P and Na ions and the formation of an interfacial layer on the surface [9]. It is to this layer that osteogenic cells are attached, which leads to the rapid formation of osteoid with its subsequent mineralization and maturation of bone structures [13]. The released Si, which was contained in ASZ-5 and BS-11, can stimulate the proliferation and differentiation of osteoblasts, promote the synthesis of collagen and proteoglycans and accelerate mineralization, especially in the early stages of reparative osteogenesis [11]. Other bioglass dissolution products (Ca, P, Na and other ions) also positively affect the osteoblast genes expression, which determines the osteoinductive properties of the material [14]. To obtain the release of critical concentrations of biologically active ions, which are necessary at certain stages of bone regeneration, at a controlled speed, is one of the main tasks in creating new bioglasses compositions [15].

In our study, it was found that the BIC% increased around ASZ-5 and BS-11 with further increase in the observation period. According to the results of a histomorphometric study, it was found that the BIC% increased around ASZ-5 by 2.71 times ( $p < 0.0001$ ) from 7 to 14 days and was 1.1 times ( $p < 0.05$ ) more compared with a group of rats where BS-11 was used for bone plastic surgery. This is due to the physicochemical properties of ASZ-5 (Table), which lead to rapid resorption. Decomposition products and ions released in the process of bioresorption from glass-ceramics can participate in the metabolism and create an alkaline environment that helps to increase the activity of osteogenic cells and, accordingly, accelerate bone repair [14]. In the cavities that were formed as a result of resorption on the surface of the implanted ASZ-5, bone formation was noted.

The composition of collagen fibers formed around ASZ-5 and BS-11 did not differ in 7 and 14 days after implantation. In polarized light, after reaction with picosirius red, red refraction was noted, this demonstrates the presence of type I collagen. Type I collagen is the most common among bone matrix proteins and occupies 95% of total bone collagen and 80% of all bone proteins [26]. In mammals its main part (300 kDa) is synthesized by fibroblasts and osteoblasts on the polyribosomes of the granular endoplasmic reticulum in the form of a high molecular weight functionally inactive precursor of type I procollagen. The precursor molecule has N-(amino-) and C-(carboxy-) terminal properties, which play an important role in the formation of three  $\alpha$ -chains [22]. After the secretion of procollagen from the cell, its final modification to tropocollagen in the intercellular matrix occurs. Tropocollagen forms an active form of collagen [21]. Bundles of tropocollagen monomers are located along collagen fibrils at a distance of 64 nm and are areas for the formation of centers of mineralization and precipitation of HA [25]. Therefore, the presence of type I collagen around implanted glass-ceramic

materials, from which calcium and phosphorus ions are gradually released, is a positive sign for bone formation.

30 days after the introduction into the bone defect, ASZ-5 samples, like BS-11, were surrounded by lamellar bone tissue. A distinctive feature of ASZ-5 was the gradual resorption, the formation of bone tissue not only on the surface of the ASZ-5, but also in the external departments, and the penetration into the internal areas of tissue fluid, poorly differentiated cells, fibroblasts. This confirms the faster biosorption of ASZ-5. It happened due to the rapid biodegradation while ASZ-5 samples could not be removed as a whole block after decalcification during the manufacture of histological preparations. 30 days after implantation, small particles of ASZ-5 material were found inside the newly formed bone trabeculae and were located in the red bone marrow, which was not observed when using BS-11. This can be explained by the higher chemical resistance of BS-11 due to the bonds of the silicon-oxygen composition.

Some authors report that an increase in the portion of HA in the composition of the osteoplastic material ensures, after implantation, the growth of new bone tissue with the formation of a chemical bond with it, whose strength is 5-7 times higher compared to using bioinert ceramics [1,11]. We saw that 30 days after implantation the newly formed lamellar bone tissue was in close contact with both ASZ-5 and BS-11.

**Conclusion.** Glass-ceramic ASZ-5 and BS-11 materials have high biocompatibility, good osteoconductive and osteoinductive properties and are incorporated into the bone. However, the rapid degradation of ASZ-5 makes it fragile, which may become a limitation for its use in loaded areas of the skeleton.

## REFERENCES

1. Abidi SS, Murtaza Q. Synthesis and characterization of nano-hydroxyapatite powder using wet chemical precipitation reaction // JMST. 2014 Apr 1;30(4):307-10. doi:10.1016/j.jmst.2013.10.011
2. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. // Eur Spine J. 2001 Oct;10Suppl 2(Suppl 2):S96-101. doi: 10.1007/s005860100282.
3. Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. // Crit Rev Biomed Eng. 2012; 40(5):363-408. doi: 10.1615/critrevbiomedeng.v40.i5.10.
4. Bellucci D, Sola A, Cannillo V. Hydroxyapatite and tricalcium phosphate composites with bioactive glass as second phase: State of the art and current applications. // J Biomed Mater Res A. 2016 Apr;104(4):1030-56. doi: 10.1002/jbm.a.35619.
5. Dorozhkin SV. Bioceramics of calcium orthophosphates. // Biomaterials. 2010 Mar;31(7):1465-85. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.050.
6. El-Ghannam AR. Advanced bioceramic composite for bone tissue engineering: design principles and structure-bioactivity relationship. // J Biomed Mater Res A. 2004 Jun 1;69(3):490-501. doi: 10.1002/jbm.a.30022
7. Farid SB. Osteoinduction, osteoconduction, and osseointegration. In Bioceramics: for Materials Science and Engineering 2019 (pp. 77-96). Publisher: Woodhead Publishing. doi:10.1016/b978-0-08-102233-7.00003-3
8. Fernandes JS, Gentile P, Pires RA, Reis RL, Hatton PV. Multifunctional bioactive glass and glass-ceramic biomaterials with antibacterial properties for repair and regeneration of bone tissue. // Acta Biomater. 2017 Sep 1;59:2-11. doi: 10.1016/j.actbio.2017.06.046.

9. Filipowska J, Pawlik J, Cholewa-Kowalska K, Tylko G, Pamula E, Niedzwiedzki L, Szuta M, Laczka M, Osyczka AM. Incorporation of sol-gel bioactive glass into PLGA improves mechanical properties and bioactivity of composite scaffolds and results in their osteoinductive properties. // *Biomed Mater*. 2014 Oct 20;9(6):065001. doi: 10.1088/1748-6041/9/6/065001.
10. Fiume E, Barberi J, Verné E, Baino F. Bioactive Glasses: From Parent 45S5 Composition to Scaffold-Assisted Tissue-Healing Therapies. // *J Funct Biomater*. 2018 Mar 16;9(1):24. doi: 10.3390/jfb9010024.
11. Gao C, Peng S, Feng P, Shuai C. Bone biomaterials and interactions with stem cells. // *Bone Res*. 2017 Dec 21;5:17059. doi: 10.1038/boneres.2017.59.
12. Guerrero-Lecuona MC, Canillas M, Pena P, Rodríguez MA, Antonio H. Different in vitro behavior of two Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> based biomaterials, a glass-ceramic and a ceramic, having the same chemical composition. // *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*. 2015 Sep 1;54(5):181-8.
13. Hench LL. The future of bioactive ceramics. // *J Mater Sci Mater Med*. 2015 Feb;26(2):86. doi: 10.1007/s10856-015-5425-3.
14. Hoppe A, Boccaccini AR. Biological Impact of Bioactive Glasses and Their Dissolution Products. // *Front Oral Biol*. 2015;17:22-32. doi: 10.1159/000381690.
15. Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. // *Biomaterials*. 2011 Apr;32(11):2757-74. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.004.
16. Karadjian M, Essers C, Tsitlakidis S, Reible B, Moghadam A, Boccaccini AR, Westhauser F. Biological Properties of Calcium Phosphate Bioactive Glass Composite Bone Substitutes: Current Experimental Evidence. // *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 14;20(2):305. doi: 10.3390/ijms20020305.
17. Kaur G, Kumar V, Baino F, Mauro JC, Pickrell G, Evans I, Bretcanu O. Mechanical properties of bioactive glasses, ceramics, glass-ceramics and composites: State-of-the-art review and future challenges // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019 Nov;104:109895. doi: 10.1016/j.msec.2019.109895
18. Miyazaki T, Ishikawa K, Shirotsuki Y, Ohtsuki C. Organic-inorganic composites designed for biomedical applications. // *Biol Pharm Bull*. 2013;36(11):1670-5. doi:10.1248/bpb.b13-00424
19. Montazerian M, Dutra Zanotto E. History and trends of bioactive glass-ceramics. // *J Biomed Mater Res A*. 2016 May;104(5):1231-49. doi:10.1002/jbm.a.35639
20. Montazerian M, Zanotto ED. Bioactive and inert dental glass-ceramics. // *J Biomed Mater Res A*. 2017 Feb;105(2):619-639. doi: 10.1002/jbm.a.35923.
21. Prockop, D. J., Sieron, A. L., & Li, S. W. (1998). Procollagen N-proteinase and procollagen C-proteinase. Two unusual metalloproteinases that are essential for procollagen processing probably have important roles in development and cell signaling. // *Matrix Biology* 16(7), 399–408. doi:10.1016/s0945-053x(98)90013-0
22. Ricard-Blum S, Ruggiero F. The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. // *Pathol Biol (Paris)*. 2005 Sep;53(7):430-42. doi: 10.1016/j.patbio.2004.12.024.
23. Samavedi S, Whittington AR, Goldstein AS. Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: a review of properties and their influence on cell behavior. // *Acta Biomater*. 2013 Sep;9(9):8037-45. doi: 10.1016/j.actbio.2013.06.014.
24. Savvova, O. V., Babich, O. V., Fesenko, O. I., & Voronov, G. K. (2018). Biologically active glass crystalline materials for medical purposes [in Ukrainian]. Kharkiv: Planet-Print LLC.
25. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. // *Annu Rev Biochem*. 2009;78:929-58. doi: 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833.
26. Zaitseva OV, Shandrenko SG, Veliky MM. Biochemical markers of bone collagen type I metabolism. // *Ukr Biochem J*. 2015 Jan-Feb;87(1):21-32. doi: 10.15407/ubj87.01.021.
27. Zarifah NA, Matori KA, Sidek HA, Wahab ZA, Salleh MM, Zainuddin N, Khiri MZ, Farhana NS, Omar NA. Effect of hydroxyapatite reinforced with 45S5 glass on physical, structural and mechanical properties. // *Procedia Chemistry*. 2016 Jan 1;19:30-7.
28. Zyman, Z., Glushko, V., Filippenko, V., Radchenko, V., & Mezentsev, V. (2004). Nonstoichiometric hydroxyapatite granules for orthopaedic applications. // *Journal of Materials Science. Materials in medicine*, 15(5), 551–558. doi:10.1023/b:jmsm.0000026099.74563.db

## SUMMARY

### BONE REPAIR AFTER THE GLASS-CERAMICS IMPLANTATION INTO THE RATS' FEMUR DEFECT

<sup>1</sup>Shymon V., <sup>2</sup>Ashukina N., <sup>3</sup>Maltseva V., <sup>1</sup>Alfeldiy S., <sup>1</sup>Shymon M., <sup>3</sup>Savvova O., <sup>2</sup>Nikolchenko O.

<sup>1</sup>*Uzhhorod National University*; <sup>2</sup>*Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv*; <sup>3</sup>*O.M. Beketov National University of Urban Economy in Kharkiv, Ukraine*

The aim is to study the bone response to the implantation of two glass-ceramic materials into the distal metaphysis of the femur of rats.

Experiment was carried out on 30 white 4-month-old laboratory male rats. Animals were randomly divided into two groups for the implantation of two types of calcium silicate-phosphate glasses (BS-11 or ASZ-5) into the defect of femur. Histology analysis was performed 7, 14 and 30 days (n=5 in each group) after the surgery. Estimate of bone-to-implant area (BIC%), fibrous-tissue-to-implant area (FIC%) and collagen distribution in polarization light was performed.

7 days after implantation the fibrous tissue and new-formed woven bone tissue were found around BS-11 and ASZ-5. After 7 days FIC% was greater than BIC%: in BS-11 group by 2.2 times (p<0.001) and in ASZ-5 group by 2.5 times (p<0.001). 14 days after implantation BIC% increased compared to 7 days: in BS-11 group by 2.2 times (p<0.001) and in ASZ-5 group by 2.7 times (p<0.001). After 30 days, the lamellar bone tissue was found around the implanted BS-11 and ASZ-5 (100% of the perimeter). ASZ-5 microparticles were embedded in the newly formed lamellar bone at 14 and 30 days after implantation. The collagen fibers were oriented parallel to the implants surface of BS-11 and ASZ-5.

Glass-ceramic ASZ-5 and BS-11 materials have high biocompatibility, good osteoconductive and osteoinductive properties and are incorporated into the bone. However, the rapid degradation of ASZ-5 makes it fragile, which may become a limitation for its use in loaded areas of the skeleton.

**Keywords:** calcium silicate-phosphate glass, bone regeneration, in vivo experiment.

РЕЗЮМЕ

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТИ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ  
СТЕКЛОКЕРАМИКИ В ДЕФЕКТ БЕДРЕННОЙ КО-  
СТИ КРЫС

<sup>1</sup>Шимон В.М., <sup>2</sup>Ашукина Н.А., <sup>3</sup>Мальцева В.Е.,  
<sup>1</sup>Алфелдний С.П., <sup>1</sup>Шимон М.В., <sup>3</sup>Саввова О.В.,  
<sup>2</sup>Никольченко О.А.

<sup>1</sup>ГВУЗ "Ужгородский национальный университет";  
<sup>2</sup>Институт патологии позвоночника и суставов им.  
проф. А. М. Ситенко Национальной академии медицин-  
ских наук Украины, Харьков; <sup>3</sup>Харьковский националь-  
ный университет городской экономики им. О.М. Беке-  
това, Украина

Цель исследования - изучить реакцию кости на имплан-  
тацию двух стеклокерамических материалов в дистальный  
метафиз бедренной кости крыс.

Эксперимент проведен на 30 белых 4-месячных лабо-  
раторных крысах-самцах. Животных методом случайной  
выборки разделили на две группы для имплантации двух  
типов кальций силико-фосфатных керамик (BS-11 и  
ASZ-5) в дефект бедренной кости. Гистологический  
анализ проводили спустя 7, 14 и 30 дней (n=5 в каж-  
дой группе) после операции. Вокруг имплантата оцени-  
вали относительную площадь костной ткани (BIC%) и  
фиброзной ткани (FIC%), распределение коллагена в по-  
ляризованном свете.

Спустя 7 дней после имплантации вокруг BS-11 и ASZ-  
5 обнаружена фиброзная ткань и новообразованная гру-  
боволокнистая костная ткань. Спустя 7 дней FIC% пре-  
вышал BIC%: группа BS-11 – в 2,2 раза (p<0,001), группа  
ASZ-5 – в 2,5 раза (p<0,001). Спустя 14 дней после им-  
плантации BIC% увеличился в сравнении с 7 днями:  
группа BS-11 – в 2,2 раза (p<0,001), группа ASZ-5 – в 2,7  
раза (p<0,001). Спустя 30 дней после операции обнару-  
жена пластинчатая костная ткань вокруг BS-11 и ASZ-5  
(100% периметра). Микрочастицы ASZ-5 были замурова-  
ны в новообразованную пластинчатую кость на 14 и 30  
сутки после имплантации. Коллагеновые волокна были  
ориентированы параллельно поверхности имплантатов  
BS-11 и ASZ-5. Стеклокерамические материалы ASZ-5  
и BS-11 характеризуются высокой биосовместимостью,  
имеют хорошие остеоиндуктивные, остеоиндуктивные  
свойства, инкорпорируются в кость. Однако быстрая де-  
градация образцов ASZ-5 делает его хрупким, что может  
стать ограничением для его использования в нагружен-  
ных участках скелета.

რეზიუმე

ძვლის რეგენერაცია მინაკერამიკის იმპლანტაციის  
შემდეგ ვირთაგვების ბარძაყის ძვლის დეფექტში

<sup>1</sup>ე. შიმონი, <sup>2</sup>ნ. აკუშინა, <sup>2</sup>ვ. მალცევა, <sup>1</sup>ს. ალფრედი, <sup>1</sup>მ. შიმონი,  
<sup>3</sup>ო. სავოვა, <sup>2</sup>ო. ნიკოლჩენკო

<sup>1</sup>უკრაინის ეროვნული უნივერსიტეტი;  
<sup>2</sup>პროფ. ა. სიტენკოს სახელობის სერხემლისა და სახ-  
სრების პათოლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა;  
<sup>3</sup>ხარკოვის ობიექტოვის სახელობის საქალაქო ეკო-  
ნომიკის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვლის რეაქციის  
შეფასება ორი მინაკერამიკული მასალის იმპლანტა-  
ციაზე ვირთაგვების ბარძაყის ძვლის დისტალურ  
მეტაფიზში.

ექსპერიმენტი ჩატარდა 4 თვის ასაკის თეთრ მამრ  
ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე (n=30). კალცი სილი-  
კურ-ფოსფატური კერამიკის ორი ტიპის (BS-11 და  
ASZ-5) იმპლანტაციისათვის ცხოველები შემთხვევი-  
თობის პრინციპით გაიყო ორ ჯგუფად. პისტოლოგი-  
ური ანალიზი ჩატარდა ოპერაციიდან 7, 14 და 30  
დღის შემდეგ (თითოეულ ჯგუფში n=5). შეფასებულ  
იქნა ძვლის ფართობი იმპლანტანტთან მიმართებით  
(BIC%), ბოჭკოვანი ქსოვილის ფართობი იმპლანტანტ-  
თან მიმართებით (FIC%) და კოლაგენის განაწილება  
პოლარიზებულ სინათლეზე.

იმპლანტაციიდან 7 დღის შემდეგ BS-11 და ASZ-5-ირ-  
ველივ აღმოჩენილია ფიბროზული ქსოვილი და ახლად-  
წარმოქმნილი უხეშბოჭკოვანი ძვლოვანი ქსოვილი. 7  
დღის შემდეგ FIC% სჭარბობდა BIC%-ს: BS-11 ჯგუფში  
– 2,2-ჯერ (p<0,001), ASZ-5 ჯგუფში - 2,5-ჯერ (p<0,001).  
იმპლანტაციიდან 14 დღის შემდეგ BIC%-მა, 7 დღის  
მონაცემებთან შედარებით, მოიმატა: BS-11 ჯგუფში –  
2,2-ჯერ (p<0,001), ASZ-5 ჯგუფში - 2,7-ჯერ (p<0,001).  
ოპერაციიდან 30 დღის შემდეგ BS-11-ს და ASZ-5-ს ირ-  
ველივ (პერიმეტრის 100%-ზე) აღმოჩნდა ფირფიტოვანი  
ძვლოვანი ქსოვილი. იმპლანტაციიდან 14 და 30 დღის  
შემდეგ ASZ-5-ის მიკრონაწილაკები ახლადწარმოქმ-  
ნილ ფირფიტოვან ძვალში იყო ჩაკირული. კოლაგენური  
ბოჭკოები ორინეტრებული იყო BS-11 და ASZ-5 იმპლან-  
ტანტების ზედაპირის პარალელურად. მინაკერამიკული  
მასალები ASZ-5 და BS-11 ხასიათდება მაღალი ბიო-  
თავსებადობით, აქვთ კარგი ოსტეოკონდუქციური და  
ოსტეოინდუქციური თვისებები, ინკორპორირდებიან  
ძვალში. თუმცა, ASZ-5-ის ნიმუშების სწრაფი დეგრადა-  
ცია მის მყიფეობას განაპირობებს, რაც ზღუდავს მის  
გამოყენებას ჩონჩხის დატვირთულ მონაკვეთებში.

## INFLUENCE OF PHYTOCOMPOSITIONS ON DYNAMICS OF CHANGE IN BASIC GLYCEMIA AND GLYCEMIA IN ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE-INDUCED DIABETES MELLITUS TYPE 2

<sup>1</sup>Kurylo Kh., <sup>1</sup>Budniak L., <sup>1</sup>Volska A., <sup>2</sup>Zablotskyy B., <sup>1</sup>Klishch I.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine;

<sup>2</sup>Ternopil National Pedagogical University V. Hnatiuk, Ukraine

Diabetes mellitus is one of the global medical, social and economic problems of today and ranked 7th place among the leading causes of mortality in most countries in the world [6,13,20]. Treatment of diabetes mellitus requires a complex approach and is based on the use of hypoglycemic agents, dietary changes, insulin therapy and decrease in absorption of glucose in the gastrointestinal system [14]. The use of modern synthetic anti-diabetic drugs is often accompanied by the development of undesirable effects: hypoglycemia and weight gain, gastrointestinal disorders, lactic acidosis, and B12-deficiency anemia, triacylglycerolemia, fluid retention, edema. The risk of adverse side effects increases with combination pharmacotherapy of diabetes mellitus [3]. Therefore, it is important to develop a new mechanism of action with fewer side effects that can reduce glycemia and insulin resistance, promote the recovery of insulin-forming function of the pancreas and eliminate the harmful effects of oxidative stress on diabetes mellitus. Studies of medicinal plants with a long history of usage, minor side effects, high tolerability, regardless of the age of patients and with hypoglycemic action are promising [8,18].

Deepa et al. found that leaves extract of *Psidium guajava*, *Syzygium cumini* and 1:1 mixture of ethanolic extract of both *Psidium guajava* and *Syzygium cumini* have anti-diabetic properties [9]. Sarjan and Yajurvedi found that the root ethanolic extract of ashwagandha improves diabetic disorders by reducing oxidative stress [17].

Such plants include a representative of the family legume (*Fabaceae*) *Galega officinalis* L. It is advisable to study *Galega officinalis* L. to determine its antidiabetic activity [7]. It is relevant to prove the effectiveness of the combined use of *Galega officinalis* L. with blueberry extract, for which hypoglycemic activity has been demonstrated and taurine, which has a positive effect on metabolic processes [4]. *Galega officinalis* L. is a plant that is suitable soil and climate conditions Ternopil region. Conducted studies have confirmed its distribution in the territory of Podillya: in floodplain meadows, along riverbanks, in wetlands among shrubs, on edges, in forest clearings, and in beech forests of Opille. The medicinal plant can be effectively cultivated in the region's agriculture. *Vaccinium myrtillus* L. is common in Polissia, in the Carpathians, in the northern forest-steppe (including in the northern and western regions of the Ternopil region).

The presence of local natural raw materials of these plants and the possibility of agricultural cultivation of *Galega officinalis* L. allows confirming the potential economic efficiency of production on their basis of drugs in the Ternopil region.

The aim of the study was to determine the effect of phyto-compositions on the dynamics of changes in basal glycemia and glycemia after glucose tolerance testing in experimental animals in streptozotocin-induced diabetes.

**Material and methods.** At the Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, a phyto-composition and its liposomal form with the code name "Galevit" with hypoglyce-

mic activity based on extracts of medicinal herb *Galega officinalis* L., *Vaccinium myrtillus* L. and taurine. The composition of the maturing phyto-composition and its lipocomposite form includes dry extract *Galega officinalis* L. – 50.0 mg, dry extract of *Vaccinium myrtillus* L. leaf – 50.0 mg, taurine – 1.4 mg. [5]. Phyto-compositions were standardized for phenolic compounds.

Experimental studies were carried out on 50 nonlinear white rat-males body weight, 180-220 g, which were kept on a standard vivarium diet in the Ternopil National Medical University. The choice for males to study is because they have the maximum sensitivity, compared with females, leading to a diabetic effect of STZ, which is used for pathological modeling [1]. Rat-males were divided into five groups of ten rats: control group; animals with type 2 diabetes mellitus; animals with type 2 diabetes mellitus, which received reference drug (Arfa combi); animals with type 2 diabetes mellitus, which received phyto-composition; animals with type 2 diabetes mellitus, which received Galevit.

The study of hypoglycemic and antidiabetic effects was performed by following the methodological recommendations of the study of new hypoglycemic agents [2]. Reference drugs of Arfa combi ("Pharmak", Ukraine, which is composed of taurine – 178 mg, bean peppermint extract – 178 mg, dry leaf extract of blueberries – 54 mg, was administered at a dose of 150 mg/kg (doses for the animals were filled with the excretion of the species stability coefficient).

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) 2 was modeled on the method of Islam S., Choi H. by means of a single intraperitoneal injection of streptozotocin solution in rats at a dose of 65 mg/kg of body weight of the animal. STZ (STZ, "Sigma", USA) was dissolved extempore and then introduced into 0.1 M citrate buffer (pH 4.5) [2,11,12].

With the aim of reducing the diabetic effect of STZ in 15 min before administration of STZ, intraperitoneally administered nicotinamide (N, "Sigma – Aldrich", USA) at a dose of 230 mg/kg [12]. Rats were on a high-calorie diet (diet with excessive saturated fat: protein – 20.0%, fat – 60.0%, carbohydrates – 20.0% of total calorie) for 12 weeks before the introduction of STZ. The control group introduced the citrate buffers. Basal glycemia was determined in dynamics: baseline level, 1, 2, 3, and 4 weeks.

All animals were randomized into 5 groups of 10 rats (Table 1): 1 – control group; 2 – animals with with T2DM; 3 – animals with diabetes mellitus, which received reference drugs (Arfa combi); 4 – STZ + N and substances received phyto-composition; 5 – STZ + N and Galevit.

The investigated phyto-compositions were administered intragastrically once a day for 28 days. The first administration of the drug began 24 hours after the inducing of T2DM. The group of animals with T2DM received a solvent – distilled water according to a similar scheme. The control group of animals received an appropriate amount of 0.1 M citrate buffer.

24 h after the last introduction of the correction drug the animals were removed from the experiment by euthanasia under sodium thiopental anesthesia.

Table 1. Distribution of experimental groups of animals with type 2 diabetes mellitus

Experimental condition of type 2 diabetes mellitus	Number of animals	Duration of prescription drug (days)	No. group
Control group	10	–	1
Type 2 diabetes mellitus (T2DM)	10	Single introduced of STZ	2
T2DM + Arfa combi	10	28	3
T2DM + Phytocomposition	10	28	4
T2DM + Galevit	10	28	5

Table 2. Dynamics of basal glycemia in rats with experimental type 2 diabetes mellitus with the introduction of phytocompositions,  $M \pm m$  (n=10)

Groups of animals	Basal glycemia, mmol/L				
	Initial data	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
Control group	5.04±0.12	5.02±0.18*	4.58±0.09	5.04±0.14	4.98±0.17
T2DM	14.16±0.24	13.21±0.54*	12.38±1.21*	10.01±0.52*	8.81±0.21*
T2DM + Arfa combi	14.36±1.10	9.21±1.21*	8.18±1.14	7.57±0.36**	6.59±0.55**
T2DM + Phytocomposition	14.21±1.21	9.85±1.36*	8.05±1.27*	7.31±0.41*	6.63±0.45*,**
T2DM + Galevit	14.11±0.64	9.09±1.87*	7.89±1.54**	5.45±0.74**,***	5.12±0.42**,***

note: \* – ( $p < 0,05$ ) compared to the control group; \*\* – ( $p < 0,05$ ) compared to group of control pathology; \*\*\* – ( $p < 0,05$ ) between the groups of animals treated phytocomposition and Galevit

The Core Principles for the Care and Use of Animals in Research adopted at the National Congress on Bioethics (Kyiv, Ukraine, 2001) and reconciled with the rules of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals, which are used for experimental [10] and other scientific purposes, the Law of Ukraine on the Protection of Animals from Cruelty [19]. Experiments on animals were approved by the Committee on Bioethics at the I. Horbachevsky Ternopil State Medical University (protocol № 41 from 03/15/2017).

Statistical processing of the results was conducted using generally accepted statistical methods, by calculating the arithmetic mean (M) and average errors (m) [15]. The reliability of the obtained results was evaluated according to the criterion of reliability of Student. The difference in probability values was  $p > 0.95$  (significance level p). Differences were deemed significant at  $p < 0.05$  [16]. To process the experimental data obtained were used «Statistica v.10.1» and «Microsoft Excel».

**Results and their discussion.** The streptozotocin model of diabetes mellitus was chosen because it is the most etiologically and pathogenetically most relevant to the disease in humans, traditionally considered to be an analog of diabetes mellitus [1].

The introduction of nicotinamide before STZ allows to protect the pancreatic beta cells from the cytotoxic action of STZ, which leads to the development of moderate and stable basal hyperglycemia, reduction of the number of insulin by 40% and absorbable insulin resistance.

In the blood of all experimental groups of animals after modeling of diabetes mellitus was observed deflection carbohydrate metabolism which was characterized by an increase in basal glycemia in comparison with an animal control group (Table 2).

With therapeutic and prophylactic administration of the investigated phytocompositions after 7 days of the study, a

gradual decrease in the level of basal glycemia was observed. Thus, in the group of animals administered the reference drug, the level of glucose decreased by 69.7%, and in the group of animals administered phytocomposition and Galevit by 74.6% and 68.8%, respectively, compared with the group of animals with T2DM.

In the second and third weeks of the study, there was a positive tendency for hyperglycemia to decrease in all animal groups, which had statistical differences from animals with T2DM only in the third week, when the condition of the animals stabilized somewhat after the administration of streptozotocin.

After administration of the herbal remedies to Arfa combi, phytocomposition and Galevit for 28 days, there was a significant decrease in the level of basal glycemia compared to the animals with T2DM by 74.8%, 75.3%, and 58.1%, respectively.

The highest hypoglycemic activity of the investigated herbal remedies was detected after 4 weeks of treatment. Compared with the untreated group, administration of the Arfa combi during this observation period reduced the level of basal glycemia by 1.34 times, the phytocomposition by 1.33 times, and Galevit by 1.72 times ( $p < 0.05$ ). In this case, the more pronounced hypoglycemic effect of Galevit compared to other herbal remedies was statistically confirmed.

It is known that chronic hyperglycemia causes a decrease in the sensitivity of the peripheral tissues to glucose and disruption of processes of its utilization this was confirmed by the results of the experiment of the oral glucose tolerance test (OGTT). After OGTT, there was a significant increase in the blood glucose level in the blood of animals with T2DM, which was saved during this test.

OGTT result, at introduction Galevit to animals, showed significant regression of glycemic levels on 30, 60, 90, and 120 min in the course of the test - on 45.5%, 36.7%, 40.0%, and 20.0%, compared to the results of animals with T2DM. Under the influ-

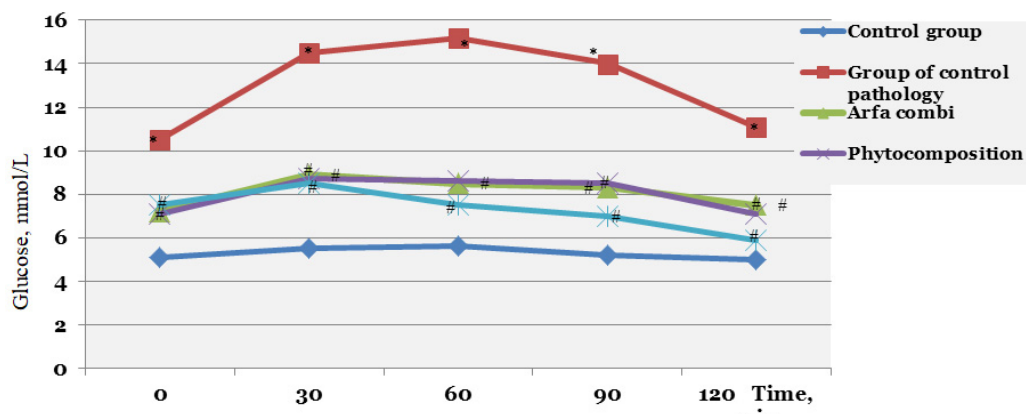


Fig. 1. Influence phytocomposition, Galevit and Arfa combi on dynamics of glycemia in OGTT in rats with experimental type 2 diabetes mellitus, n=10

note: \* – ( $p < 0,05$ ) compared to the control group; # – ( $p < 0,05$ ) compared to group of animals with T2DM

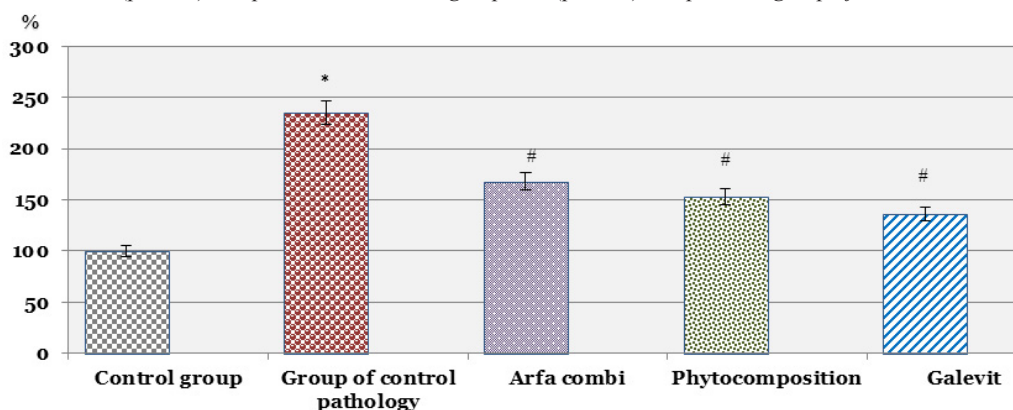


Fig. 2. Changes in the level of pyruvic acid in the serum of rats with experimental diabetes mellitus and with the introduction of the investigated herbal agents

note: \* –  $p < 0,05$  compared to the control group; # –  $p < 0,05$  compared to group of animals with T2DM

ence of Galevit, the maximal increase in glucose level, which was recorded at the 30th minute of the OGTT, was only 60.8%, which was significantly lower by 25.8% than the animals with T2DM (Fig. 1).

Changes in the level of glycemia at used Galevit on OGTT results indicate an improvement in the carbohydrate metabolism of animals. The glycemic curve under the influence of Galevit with the dynamics was close to similar in the control group and had statistically significant differences from the animals treated with phytocomposition and a reference drug of the Arfa combi. At using Galevit, Arfa combi, and phytocomposition, increasing level of glucose was statistically less than animals with T2DM but higher than the control group.

An increase in the content of pyruvic acid in serum, which is a substrate for gluconeogenesis, was indicated by impaired glucose utilization processes (Fig. 2).

According to the results obtained, this index relative to the non-drug group 1.40 times, with the use of phytocomposition - 1.54 times, and Galevit - 1.73 times ( $p < 0.05$ ). This indicates the ability of the investigated herbal remedies to positively influence the processes of glucose utilization, and given that excessive accumulation of pyruvic acid may be one of the factors of metabolic acidosis in diabetes mellitus, we can also assume the positive effect of phyto-drugs on acid-alkaline balance organisms as a whole.

The results of the studies indicate that all the investigated herbal medicines have a positive effect on the correction of carbohydrate metabolism in animals with experimental T2DM. But the greatest

protective effect was found in the conditions of treatment-and-prophylactic administration to animals of Galevit.

**Conclusions.** 1. Phytocompositions on the basis of *Galega officinalis* L. and Galevit in the conditions of therapeutic and prophylactic use in experimental type 2 diabetes mellitus contribute to the recovery of carbohydrate metabolism.

2. At the effectiveness of correction of metabolic changes, in experimental diabetes mellitus, phytocomposition based on *Galega officinalis* L. is not inferior, and liposomal form of dry extract Galevit is dominated by the reference phyto-agent Arfa combi.

3. The spectrum of metabolic activity and the effectiveness of the therapeutic and prophylactic action of the application of the liposomal form of this phytocomposition under the conditional name Galevit is more justified on the basis of pathological changes, and the development of a new antidiabetic herbal remedy is more expedient.

## REFERENCES

1. Геленова Т. И., Конопельнюк В. В., Савчук О. М., Остапченко Л. И. Відтворення експериментальної стрептозотоцин-індукованої моделі цукрового діабету 2 типу у щурів // Фізика живого. 2010; 18(3): 51-54.
2. Доклинические исследования лекарственных средств. Метод. рекомендації за ред. А. В. Стефанова. Киев: Авицена, 2001. 528 с.

3. Ежнед М. А., Грошовий Т. А., Горошко О. М. Особливості цукрознижувальної дії сухого екстракту з коренів та коренищ кульбаби лікарської залежно від дози // Фармацевтичний часопис. 2016; 1: 85-88.
4. Загайко А. Л., Войтенко Е. И., Филимоненко В. П., Колычев И. А., Кошевой О. Н. Влияние экстракта листьев черники на показатели развития экспериментального сахарного диабета 2 типа // Український біофармацевтичний журнал. 2015; 1: 43-46.
5. Курило Х. І., Кліщ І. М. Порівняльний вплив фармацевтичних засобів на основі козлятника лікарського на біохімічні показники у крові тварин з експериментальним цукровим діабетом 2 типу // Медична та клінічна хімія. 2017; 3: 35-41.
6. Тронько Н. Д., Караченцев Ю. И., Соколова Л. К., Кравчун Н. А. Актуальные аспекты инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом // Эндокринология. 2016; 21(2): 100-107.
7. Хохла М., Гачкова, Г., Сибірна, Н. Порівняння гіпоглікемічної дії водних екстрактів, суспензій якона та безалкогольної фракції екстракту галеги лікарської // Вісник Львівського університету. 2016; 73:421-428.
8. Darzuli N., Budniak L., Hroshovyi T. Selected excipients in oral solid dosage form with dry extract of *Pyrola rotundifolia* L. // International Journal of Applied Pharmaceutics. 2019; 11(6): 210-216.
9. Deepa J., Aleykutty N. A., Jyoti H. Effect of combination of two plant extracts on diabetes mellitus // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2018; 10(4): 49-52.
10. Gross D, Tolba RH. Ethics in Animal-Based Research. // Eur Surg Res. 2015; 1-2(55):43-57.
11. Islam S., Choi H. Comparative effects of dietary ginger and garlic investigated in type 2 diabetes model of rats // Journal of Medicinal Foods. 2008; 11(1): 152-159.
12. Islam S., Choi H. Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study // Pharmacology. 2007; 79: 243-249.
13. Kharroubi A. T., Darwish H. M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century // World journal of diabetes. 2015; 6(6):850-867.
14. Machry R.V., Pedroso H.U., Vasconcellos L.S., Nunes R.R., Evaldt C.A., Yunes Filho E.B., et al. Multifactorial intervention for diabetes control among older users of insulin. // Revista de Saude Publica. 2018; 52: 60.
15. Myers J. L., Well A. D. Research Design and Statistical Analysis (2<sup>nd</sup> ed.). Lawrence Erlbaum. 2003. P. 508.
16. Okeh U. Statistical problems in medical research // East African Journal of Public Health. 2009; 1(6):1-7.
17. Ozougwu J. C. Nigerian Medicinal Plants with Anti-Diabetic and Anti-Hypertensive Properties // European Journal of Medicinal Plants. – 2017. – 21(3): 1-9;
18. Sarjan H. N., Yajurvedi H. N. Efficacy of an active compound of the herb, ashwagandha in prevention of stress induced hyperglycemia // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2018; 10(10): 44-49.
19. Stoiko L., Kurylo Kh. Development of optimal technology of alcohol extract *Centaurium erythraea* Rafn. herb // Archives of the Balkan Medical Union. 2018; 53(4): 523-528.
20. Verkhovna Rada of Ukraine. The law of Ukraine on the protection of animals from cruel treatment. 2006 Jun 2. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
21. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000. Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-1053.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF PHYTOCOMPOSITIONS ON DYNAMICS OF CHANGES IN BASAL GLYCEMIA AND GLYCEMIA IN ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-NICOTINAMIDE-INDUCED DIABETES MELLITUS TYPE 2

<sup>1</sup>Kurylo Kh., <sup>1</sup>Budniak L., <sup>1</sup>Volska A., <sup>2</sup>Zablotsky B., <sup>1</sup>Klishch I.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine;

<sup>2</sup>Ternopil National Pedagogical University V. Hnatiuk, Ukraine

Diabetes mellitus is one of the global medical, social and economic problems of today. Therefore, it is important to develop a new mechanism of action with fewer side effects that can reduce glycemia and insulin resistance.

The aim of the study was to determine the effect of phytocompositions on the basis of *Galega officinalis* L. and Galevit in the conditions of therapeutic and prophylactic use in experimental type 2 diabetes mellitus contribute to the recovery of carbohydrate metabolism on the dynamics of changes in basal glycemia and glycemia after oral glucose tolerance test in animals under conditions of experimental streptozotocin diabetes.

The composition of the maturing phytocomposition and its lipocomposite form includes dry extract *Galega officinalis* L. – 50.0 mg, dry extract of *Vaccinium myrtillus* L. leaf – 50.0 mg, taurine – 1.4 mg.

Type 2 diabetes mellitus was modeled on the method of Islam S., Choi H. 50 nonlinear white rats-males body weighing 180-220 g were used for the experimental studies. All animals were randomized into 5 groups of 10 rats: 1 – control group; 2 – animals with T2DM; 3 – animals with diabetes mellitus, which received reference drugs (Arfa combi); 4 – STZ+N

and substances received phytocomposition; 5 – STZ+N and Galevit. The investigated phytocompositions were administered intragastrically once a day for 28 days, starting 24 h after induction of type 2 diabetes mellitus.

Phytocompositions on the basis of *Galega officinalis* L. and Galevit in the conditions of therapeutic and prophylactic use in experimental type 2 diabetes mellitus contribute to the recovery of carbohydrate metabolism.

At the effectiveness of correction of metabolic changes, in experimental diabetes mellitus, phytocomposition based on *Galega officinalis* L. is not inferior, and liposomal form of dry extract Galevit is dominated by the reference phyto-agent Arfa combi.

The spectrum of metabolic activity and the effectiveness of the therapeutic and prophylactic action of the application of the liposomal form of this phytocomposition under the conditional name Galevit is more justified on the basis of pathological changes, and the development of a new antidiabetic herbal remedy is more expedient.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, streptozotocin, medicinal herb *Galega officinalis* L., Galevit, glycemia.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПОЗИЦИЙ НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЙ БАЗАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ И ГЛИКЕМИИ В ОРАЛЬНОМ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОМ ТЕСТЕ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-НИКОТИНАМИД-ИНДУЦИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

<sup>1</sup>Курило К.И., <sup>1</sup>Будняк Л.И., <sup>1</sup>Вольская А.С.,  
<sup>2</sup>Заблоцкий Б.В., <sup>1</sup>Клищ И.Н.

<sup>1</sup>Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины; <sup>2</sup>Тернопольский национальный педагогический университет им. В. Гнатюка, Украина

Сахарный диабет - одна из глобальных медико-социальных и экономических проблем современности. Поэтому актуальным является разработка новых по механизму действия средств, редко вызывающих появление побочных реакций, способных снижать уровень гликемии и инсулинорезистентность.

Целью исследования явилось определение влияния фитокомпозиций на динамику изменений базальной гликемии и гликемии после проведения глюкозо-толерантного теста у животных в условиях экспериментального стрептозоточного диабета.

В состав исследуемых фитокомпозиций и ее липосомальной формы входили сухой экстракт козлятника лекарственного - 50 мг, сухой экстракт листьев черники обыкновенной - 50 мг, таурин - 1,4 мг. Сахарный диабет типа 2 моделировали по методике Islam S., Choi H. Для проведения экспериментальных исследований использовано 50 белых нелинейных половозрелых крыс-самцов массой 180-220 гр. Крысы-самцы разделены на пять групп по десять крыс: контрольная группа; животные с сахарным диабетом 2 типа; животные с сахарным диабетом 2 типа, которые получали контрольное лекарственное средство (Arfa combi); животные с сахарным диабетом 2 типа, получившие фитокомпозицию; животные с сахарным диабетом 2 типа, которые получали Галевит. Спустя 24 ч после индукции сахарного диабета типа 2 исследуемые фитокомпозиции вводили внутривенно в течение 28 дней.

Фитокомпозиции на основе козлятника лекарственного и Галевит в условиях лечебно-профилактического применения при экспериментальном сахарном диабете типа 2 способствуют восстановлению показателей углеводного обмена. По эффективности коррекции указанных метаболических сдвигов при экспериментальном сахарном диабете фитокомпозиция на основе козлятника лекарственного не уступает, а липосомальная форма сухого экстракта Галевит преобладает референс-фитосредство Арфа комби.

С учетом спектра метаболической активности и эффективности лечебно-профилактического действия при данных патологических сдвигах авторы считают целесообразным применение липосомальной формы фитокомпозиции под условным названием Галевит. Результаты проведенного исследования диктуют необходимость разработки на ее основе нового противодиабетического фитопрепарата.

## რეზიუმე

ფიტოკომპოზიციების ზეგავლენა ბაზალური გლიკემიის და გლიკემიის პერორალური გლუკოზოტოლერანტული ტესტის შემდეგ გლიკემიის ცვლილებების დინამიკაზე ვირთავებში სტრეპტოზოტოცინ-ნიკოტინამიდ-ინდუცირებული შაქრის დიაბეტი ტიპი 2-ით

<sup>1</sup>კურილო ლ.ბუდნიაკი <sup>1</sup>ავოლსკაია <sup>2</sup>ზაბლოცკი ი.კლიში

<sup>1</sup>გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპოლის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ვგნატიუკის სახ. ტერნოპოლის ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბაზალური გლიკემიის და გლუკოზოტოლერანტული ტესტის ჩატარების შემდეგ გლიკემიის დინამიკის ცვლილებებზე ფიტოკომპოზიციების გავლენის განსაზღვრა ცხოველებში ექსპერიმენტული სტრეპტოზოტოცინური დიაბეტის პირობებში.

საკვლევი ფიტოკომპოზიციების და მათი ლიპოსომური ფორმის შემადგენლობაში შედის ხბოშობილას მშრალი ექსტრაქტი - 50 მგ, მოცვის ფოთლების მშრალი ექსტრაქტი - 50 მგ, ტაურინი - 1,4 მგ.

შაქრის დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელირება განხორციელდა Islam S. და Choi H. მეთოდის გამოყენებით. ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო 50 თეთრი არახაზოვანი ზრდასრული მამრი ვირთავა წონით 180-200 გრ. ცხოველები შემთხვევითი შერჩევის მეთოდით რანდომიზირებული იყო შემდეგ ჯგუფებში: I - საკონტროლო; II - ცხოველები საკონტროლო პათოლოგიით - შაქრის დიაბეტით, რომლებიც დებულობდნენ რეფერენტულ პრეპარატს - არფა-კომბი; III - ცხოველები, რომლებიც სტრეპტოზოტოცინის და ნიკოტინამიდის ფონზე დებულობდნენ ხბოშობილას შემადგენლობით ფიტოკომპოზიციას; IV - ცხოველები, რომლებიც სტრეპტოზოტოცინის და ნიკოტინამიდის ფონზე დებულობდნენ გალევიტს. საკვლევი ფიტოკომპოზიციები შეყავდათ კუჭში 28 დღის განმავლობაში, დაწყებული შაქრის დიაბეტ ტიპი 2-ის ინდუცირებიდან 24 სთ შემდეგ. ფიტოკომპოზიციების ხბოშობილათი და გალევითი სამკურნალო-პროფილაქტიკური მიზნით გამოყენება ექსპერიმენტში შაქრის დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს უზრუნველყოფს ნახშირწყლების ცვლის აღდგენას.

მეტაბოლური ძვრების კორექციის ეფექტურობის თვალსაზრისით ფიტოკომპოზიცია ხბოშობილათი არანაკლებ ეფექტურია არფა-კომბი რეფერენს-ფიტოსაშუალებასზე, ხოლო გალევიტის მშრალი ექსტრაქტის ლიპოსომური ფორმა კი თავისი ეფექტურობით აღემატება არფა-კომბის მოქმედებას.

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორების მიერ დასაბუთებულია ფიტოკომპოზიციის ლიპოსომური ფორმის, რომელსაც პირობითად ეწოდა გალევეტი, გამოყენება შაქრის დიაბეტი ტიპი 2-ის სამკურნალოდ და მიზანშეწონილად მიაჩნიათ მის საფუძველზე ახალი დიაბეტისაწინააღმდეგო ფიტოპრეპარატის შემუშავება.



## REQUIREMENTS FOR FORMULATING EMULSIONS IN PHARMACY SETTING

Melnyk G., Yarnykh T., Yuryeva G.

*National University of Pharmacy, Ukraine*

The practice of extemporaneous medicines (EMs) preparation is widespread in many countries of the world and is an important alternative and complement to industrial medicines. EMs are used in pediatrics, geriatrics, gastroenterology, dermatology, dentistry, oncology, ophthalmology, hormone therapy, veterinary medicine, cosmetology, urology. It is known that the most common EMs are liquid dosage forms (oral emulsions, suspensions, solutions) [22, 39].

It is important to notice that extemporaneous formulas in countries of the world is very different and unique. Each country has its own national characteristics of medicines preparation in pharmacy conditions, due to the traditions, differences in facilities and development level of production. For these reasons, questions about technology of EMs does not described for some dosage forms by the European Pharmacopoeia, which harmonizes the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) and the International Pharmacopoeia [18,20,29,37,47,48].

Today, the issue of revising the standards of EMs preparation is relevant worldwide. The development of general pharmacopoeian articles and their introduction in the SPhU is the base of the methodology for justifying the technology of medicines preparation and a tool for implementing the state policy in the field of EMs quality [43-46]. At present, SPhU contains general articles for the preparation of "Extemporal drugs", "Non-sterile medicines made in pharmacies", "Soft drugs made in pharmacies", "Powders made in pharmacies", "Calculations for the manufacture of medicines in pharmacy conditions", "Suppositories and pessaries made in pharmacies" [32,34].

The purpose of our work was to substantiate and develop a project of monograph on the liquid dosage form "Emulsions made in pharmacies" for introduction to SPhU.

**Material and methods.** Studies were conducted using analysis of pharmacopoeia rules and technological approaches in different countries for pharmaceutical emulsions. It has used retrospective, logical, systematic and analytical methods.

**Results and discussion.** Recently, more scientists around the world are look to such dosage forms as emulsions, which, in addition to oral administration, can be used also for parenteral nutrition and as blood substitutes. Emulsions are also intensively used in various dosage forms for topical application: ointments, creams, aerosols, which today occupy a new level in connection with the achievements of science in the field of emulsion creation and expansion of the range of excipients [14,21,38].

For the first time, this dosage form was obtained in the XVII century, which in its composition and appearance resembled milk. The name of the new dosage form - "emulsion" (from the Latin "Emulgere" - milking, and hence "Emulsum" (plural. Emulsa) was derived from such similarity. The first description of emulsion technology from sweet almond seeds, found in the Oxford Encyclopedic Dictionary (1612). Oil emulsions made from oils using resins and gum, are mentioned in the materials of the Royal Society of England in 1674. In the Quincy Pharmacopoeia (1718) 24 formulas of emulsions, and in the Fuller Pharmacopoeia (1710) 10 emulsions with seeds of sweet almonds and oils are described. They were prepared using as an emulsifier gum-arabic and egg yolk [9, 25].

In the second half of the XIX century, the emulsion, as a dos-

age form, was characterized as follows: "emulsion is an aqueous turbid liquid consisting of oily, balsamic or resinous substances mixed with water using mucous or protein substances, and milk must be formed".

Although emulsions have been known in pharmaceutical practice for a long time, a correct understanding of their nature has only emerged when the processes occurring at the interface of the liquid/liquid phase have been studied in detail and the relationship between the emulsification process and the stability of the emulsions with the change in surface tension at the boundary of the emulsion fluid droplets has been established. The mechanism of emulsifiers action was explained by various experimentally grounded theories: viscosity, hydration, reduction of interfacial surface tension, formation of adsorption shell on the surface of the dispersed phase [5].

The therapeutic aspects of the appointment of emulsions and the prospects of this dosage form are based on certain advantages, namely:

- the ability to apply unmixed liquids in one dosage form, which is very important for the accuracy of their dosing;
- with the grinding of the oil, its free surface increases; it promotes fast action of the dissolved medicinal substances in it, and also accelerates the process of hydrolysis of fats by enzymes of the gastrointestinal tract, gives a quick therapeutic effect;
- in emulsions, it is possible to mitigate the irritant effect of certain medicinal substances on the gastric mucosa;
- it is possible to mask the unpleasant taste and odour of fatty and essential oils, pitches, balms and some medicines, facilitate the application of poorly dosed viscous oils;
- emulsions are valuable drugs in pediatric pharmacotherapy.

The negative qualities of emulsions include: not long-term stability, as they are rapidly destroyed by various factors; emulsions are a favorable environment for the development of microorganisms; the relative duration of preparation (using a technological approach, practical experience); the need to use emulsifiers for keeping the phase in a dispersed state [21,38].

The main indicators characterizing the quality of pharmaceutical emulsions are the bioavailability of medicinal substances and their storage stability (physical, chemical, microbiological). The bioavailability of medicines from emulsions is influenced by various biopharmaceutical factors, in particular: the nature of the substance (hydrophilic or lipophilic); a state of medicinal substance (in the form of solution, suspension or emulsified); phase of localization of the medicinal substance (water, oil); technology (to achieve the optimum rate of absorption of medicinal substances is possible with the use of certain technological techniques). The main problem of emulsion technology is their stabilization [26].

According to the SPhU, emulsions are characterized as follows: "Emulsion (Emulsa) is a homogeneous dosage form consisting of mutually insoluble finely dispersed liquids intended for internal, external or parenteral use"[34]. Emulsions usually appear turbid or white, since light is scattered at intervals between components in the mixture. If all light is scattered equally, the emulsion will look white. Diluted emulsions may appear slightly bluish in color, since light with a low wavelength scatters more (Tyndall effect) [3].

Table. Some commonly used emulsifying agents, their HLB values, characteristics and functions [3,11]

Chemical name	HLB	Miscible with water	Function
Oleic acid	1.6	Immiscible	Anti-foam
Sorbitan tristearate	2.1	Immiscible	Anti-foam
Ethylene glycol monostearate	2.9	Immiscible	Anti-foam
Glyceryl monostearate	3.8	Disperses with difficulty	W/O emulsifier
Sorbitan monooleate (Span 80)	4.3	Disperses with difficulty	W/O emulsifier
Sorbitan monostearate (Span 60)	4.7	Disperses with difficulty	W/O emulsifier
Sorbitan monopalmitate (Span 40)	6.7	Forms milky dispersion	W/O emulsifier
PEG-4 dilaurate	6	Forms milky dispersion	W/O emulsifier
Sucrose dipalmitate	7.4	Forms milky dispersion	W/O emulsifier
PEG-4 monooleate	8	Forms milky dispersion	W/O emulsifier
PEG-4 monolaurate	9.8	Form milky stable dispersion	O/W emulsifier
Polysorbate 85	11	Form clear dispersion	O/W emulsifier
PEG-8 monooleate	11.4	Form clear dispersion	O/W emulsifier

For the preparation of emulsions use peach, olive, sunflower, castor oils, petroleum jelly, as well as fish oil, balms and other water-immiscible liquids. Emulsions must be stabilized by emulsifiers.

Due to the fact that the emulsions are an unstable heterogeneous dispersed system, which is easily destroyed by various factors, they are only prepared for a short period.

It is known that two immiscible liquids can form two types of emulsions, depending on liquids which will be converted into the dispersed phase and dispersive medium. There are emulsions of the type oil-in-water (o/w) and water-in-oil (w/o) [5, 38].

Emulsion of the first kind (o/w) contains water as a dispersive medium and the dispersed phase is fatty oils, essential oils, balms and other hydrophobic liquids. Emulsion of the second kind (w/o) contains oil as a dispersive medium and water as the dispersed phase.

Emulsions of o/w type are used for internal or parenteral use; for external use can be applied emulsions of both types o/w and w/o.

Emulsions of type o/w are also called direct (water rinsable), and emulsions of type w/o are called reverse (leave-in water). These two types of emulsions differ significantly in their properties and conditions of preparation. In addition, there are also multiple emulsions in which a dispersed liquid in a drop of a dispersed phase is a dispersion medium. They can be w/o/w or o/w/o types.

Since emulsions are thermodynamically unstable systems, the main task is to produce aggregate-resistant emulsions by selecting the most effective emulsifier for a given combination of components [2,28].

Emulsifiers are diphilic surface-active substances (surfactants), oriented distributed at the interface between two liquids. They are conditionally classified according to the structure and properties of molecules, mechanism of action and medical purpose.

Emulsifiers always should be sufficiently high representatives of homologous series and have both hydrophilic and hydrophobic particles in the composition of the molecules, different in volume (area) of the occupied surface and balanced so that the polar part must have a strong affinity for water to stipulate sufficient solubility of the substance and strong hydration, and the hydrocarbon part must be sufficiently developed. For example, the hydrocarbon chain must be of sufficient length to ensure the formation of micelles by adhesion of hydrocarbon groups, and at higher concentrations of the solution and in the adsorption layer cause to the development of gel structures [11,42].

Fatty soaps, as well as, to varying degrees, other emulsion emulsifiers, alkaline salts of the corresponding organic acids, naphthenic soaps, tar (rosin) soaps, as well as alkyl and allyl sulphates and the corresponding sulfonic acids, both in acid form and in the form of alkaline salts, meet these requirements. In addition, cationic soaps are well known, typical representatives of which are inorganic, for example, hydrochloride, salts of the corresponding nitrogen-containing organic bases of both fatty and aromatic series. All similar soap-like substances are usually effective wetting agents, foaming agents, emulsifiers and peptizing agent. They are a great importance in pharmacy for drug technology [12].

While choosing emulsifiers for emulsions, it is necessary to take into account the mechanism of their stabilization, toxicity, pH, chemical compatibility with medicinal substances. So, non-ionic surfactants are effective over pH range of 3 to 10; cationic are effective in the pH range of 3 to 7; anionic will require a pH greater than 8. The emulsifier is added in an amount of 0.1 to 25% [38].

The surface-active properties of emulsifiers can be judged by the magnitude of the hydrophilic-lipophilic balance (HLB). HLB is the ratio of hydrophilic and hydrophobic groups in a molecule, the value of which is expressed by a certain number. So, SAS with HLB 1.5 - 3 are anti-foam agents, 3 - 6 are emulsifiers of type w/o, 7 - 9 are wetting agents, 8 - 18 are emulsifiers of type o/w, 13 - 15 are foam agents, 15-18 – solubilizers. The type of obtained emulsion can be characterized by the size of the HLB of emulsifiers (Table).

According to the theory of emulsions formation and the mechanism of the stabilizing action of emulsifiers, there were several scientific ideas. For example, phase volume theory (W. Ostwald), viscosity theory (H. N. Holmes, W. D. Child), hydration theory (R. Fischer), theory of reducing interfacial surface tension (I. Langmuir, W. D. Harkins and others). A logical continuation of the last theory is the theory of the formation of an adsorption shell on the surface of the dispersed phase (G. Clowes, W. Bancroft, etc.) [5,8].

The current principles of this theory were subsequently developed by Russian scientists (P. A. Rebinder et al.) and described the stabilizing mechanism of emulsifiers consists in the fact that, being adsorbed at the phase boundary, they reduce surface tension and accumulate on the interface, and most importantly - enveloping droplets of a dispersed substance they form an adsorption film. The film formed has mechanical strength, prevents the

formation of large particles, the coalescence of droplets into a single layer (coalescence) and provides stability to the emulsion. The school of academician R.A. Rebinder experimentally proved that the created film is the main factor in the stabilization of emulsions. Protective films may consist of one or more molecular layers of an emulsifier (mono- or multimolecular film) [5,38].

In the preparation of the emulsion while mixing of the components, the emulsifier is concentrated on the interface between two immiscible liquids. During the further technological process, the formation of the corresponding type of emulsion takes place, it depends on the type of emulsifier, which determines the values of surface tension on both sides of the formed shell created by the corresponding areas of the hydrophilic and hydrophobic parts of this surfactant [4].

For example, soaps with monovalent cations are soluble in water, but not in oil, which allows the formation of a membrane that is wetted better by water than oil. So, the surface tension on the water side is lower than on the oil side. Since the inner surface of the shell surrounding the ball is smaller than the outer, the shell tends to bend so as to envelop a drop of oil in the water. As a result, a surface with a higher surface tension is reduced to a minimum compared to a surface having a lower surface tension. On the other hand, a soap shell with divalent and trivalent cations (such soaps are colloidal soluble in oil, but not in water) is better wetted with oil than with water. In this case, the surface tension on the oil side is lower than on the water side, and the shell tends to bend so as to envelop drops of water that are in the bulk of the oil phase [38].

The interfacial layer consists of one row of molecules facing their polar part to water, and the non-polar to oil. Polar groups and hydrocarbon radicals are solvated simultaneously by the water and oil phases, and such an adsorption-solvate layer has a certain mechanical strength. The type of obtained emulsion depends on the solubility of the emulsifier in one phase or another. The dispersive medium becomes the phase in which the emulsifier predominantly dissolves. It follows that to obtain a stable emulsions of the o/w type, it is necessary to use such hydrophilic emulsifiers (with HLB 8 - 18): gums, proteins, alkaline soaps, mucus, pectin, saponins, some plant extracts, polyoxyethylene glycol esters of higher fatty alcohols, acids, spens, polysorbates, etc [6,13].

To obtain a stable emulsions w/o type, it is necessary to use oleophilic emulsifiers (with HLB 3 - 6) such as: lanolin, cholesterol derivatives, phytosterol, natural salts, cetyl alcohol, magnesium and aluminum soaps, oxidized vegetable oils, pentol, T-2 emulsifier distilled monoglycerides (MHD), other synthetic substances. These emulsifiers are used in pharmacy practice only in the manufacture of drugs for external use [13,38].

It is proved that persistent emulsions are formed by emulsifiers, which have the ability to form gelatinous or viscous films.

While emulsions preparation combined emulsifiers are used sometimes. For example, a mixture of arabian gum and tragacanth. In this case, it is possible to achieve an increase in the degree of dispersion and stability of emulsions, that is, synergism of emulsifiers is observed (one substance enhances the effect of another). However, it should be borne in mind that, depending on the properties of the emulsifier, emulsions can be destroyed, then emulsifiers act as antagonists [1,3,23,26].

If an emulsifier of the opposite type is added to emulsion o/w type, then one type of emulsion can turn into another, that is, emulsion o/w type can turn into emulsion w/o type. The same can happen with a significant excess of the emulsified phase.

This phenomenon is called phase inversion of emulsions. In this case, at first, both types of emulsions are formed, but then one system remains or prevails. To increase the stability of emulsions, emulsifiers of the opposite type are combined sometimes [5].

For example, 1% solution of calcium or aluminum chloride is added to stabilized emulsion o/w by sodium oleate. In this case, as a result of the exchange reaction, part of the sodium ions in sodium oleate is replaced by calcium or aluminum ions with the formation of an emulsifier of the opposite type. Therefore, the direct emulsion o/w type becomes an emulsion of the opposite w/o type. That is, the oil fraction in emulsion o/w type will be not pure oil, but the emulsion w/o type, evenly distributed in the aqueous phase. Due to the small amount of emulsifier of the opposite type the phase reversal is not observed here, however, the stability of such emulsions and their resistance to drying are significantly increased. A classic example of emulsions stability is milk and butter due to the presence of direct and reverse emulsifiers.

Colloidal emulsifiers used for the manufacture of pharmaceutical emulsions, as a rule, give durable films of a gel structure, the mechanical properties of which can prevent its breakthrough, necessary for coalescence.

The main requirements for the quality of emulsions are physical, chemical and microbiological stability [5,24,26,28,38]. So the physical stability of the emulsion is determined by a sufficient amount of emulsifier, namely: a certain amount of emulsifier can saturate only a certain surface. Therefore, it is necessary that for each emulsifier and oil optimum ratios are known, which would ensure a certain degree of dispersion and stability of the emulsion. The stability of the emulsion depends not only on the properties of the used emulsifier, but also on the degree of phase dispersion. The closer the density of the dispersed phase to the density of the dispersive medium, the lower the interfacial surface tension, the higher the viscosity of the dispersive medium, the more stable the emulsion.

The size of the droplets of the dispersed phase depends on the magnitude of the decrease in surface tension at the interface and on the amount of energy spent for particles grinding. Particularly greater stability of the emulsion is obtained as a result of homogenization, namely by additional energetic mechanical effect on the prepared emulsion. During homogenization, not only the dispersion of the emulsion is increase, but it becomes monodisperse cause to significantly increasing its stability.

The chemical stability of emulsions is determined by the stability of medicinal substances, the absence of chemical reactions between the ingredients of the emulsions. Chemical instability can affect the physical stability of emulsions (destruction due to saponification, oxidation, hydrolysis, constituent components, their interaction between themselves and packaging material).

For the purpose of chemical stabilization of emulsions, they are stored in a package of inert materials in a cool place, protected from light and air, antioxidants (butylhydroxytoluene, butyloxyanazole, propyl gallate, etc.) are introduced.

The microbiological stability of emulsions is an important requirement determining their quality. While emulsions preparation (as well as other dosage forms), all measures must be taken to ensure the microbial purity of medicinal substances and excipients [17,19,28,38].

*Preparation of oil emulsions in a pharmacy.* Oil emulsions are prepared by grinding of emulsifier in a mortar with emulsified liquid and water. If the emulsifier is not specified in the prescription, then the pharmacists, at their discretion select the appropriate

ate emulsifier taking into account the purpose of the emulsion, the physicochemical properties of the ingredients. It should be made allowance for certain quantities of taken emulsifier, water and oil for the proper emulsifying effect [16,26]. Peach, olive or sunflower is used if it is not indicated in the emulsion. Oil concentration is 10 %, so 10.0 g of oil for 100.0 g of emulsion, in the absence of indications. If necessary, preservatives (nipagin, nipazole, sorbic acid and others) allowed for medical use are introduced into the emulsion [21,38].

The process of oil emulsions preparation in pharmacies consists of two stages:

- obtaining the primary emulsion (base);
- dilution of the primary emulsion with the required amount of water.

*Obtaining the primary emulsion* is the most crucial moment in the emulsion preparation. If the emulsion does not obtained and large drops of oil are visible after adding of water, then such an emulsion should not be corrected. It must be prepared again.

While the primary emulsion preparation, the pharmacist must have used the certain technological methods.

An emulsifier is always adding in the mortar at first; thoroughly ground and then oil and water are added. The pestle must be rotated in a spiral with vigorous grinding of the mass all the time in one direction. Particles of oil are pulled into fibers during the movement of the pestle in a viscous medium in one direction, while they breaking, droplets are covered by the shell of emulsifier. If moving the pestle in different directions, the drawing of oil into the fibers decreases, and the balls formed in this way collide and coalesce, the dispersion process is difficult. The pestle must be held so that it collides with the walls of the mortar as much as possible. It should not only grind the emulsified mixture, but also distribute air in it. In the manufacture of the primary emulsions, it should be taking into account that very cold oils (at temperatures below 15°C) are difficult to emulsify. Solid triglycerides precipitate and cannot be converted into a fine dispersion. In such cases, the oil is slightly warmed up.

For better mixing of the ingredients of the primary emulsion, it is recommended to collect a thick mass from the walls of the mortar and pestle in the center of the mortar several times with a celluloid plate. After this, the remaining water is gradually added while stirring.

To obtain the primary emulsion, three methods can be used: continental, English and Russian. They differ in the sequence

of mixing the components and some technological approaches.

The dilution of the primary emulsion is carried out by adding in several doses the required amount of water to a given mass. If diluted too quickly by water, destruction or reversal of phases of the emulsion is possible. Therefore, the dilution of the primary emulsion is carrying out gradually with stirring. The obtained emulsion is filter, if necessary, through two layers of gauze in a bottle for dispensing and add water to a given mass. A properly prepared emulsion is a milk-like homogeneous liquid with a specific odour and taste, depending on the oil used. The composition of oil emulsions often includes medicinal substances of various chemical properties [10, 27]. The way of their introduction can affect the therapeutic activity of extemporaneous medicines. Therefore, it is necessary to take into account the properties of these substances, their concentration and quantity. In pharmacy practice, well-known rules are used for introduction medicinal substances into the composition of emulsions (Fig.).

Evaluation of the quality of emulsions is carried out in accordance with SPhU and current regulatory documents for the following criteria: the uniformity of particles of the dispersed phase, the time of stratification, heat resistance, viscosity. Shelf life is 3 days.

The uniformity of particles of the dispersed phase. The size of the particles specified by microscopy should not exceed the indicators specified in their individual monograph.

The time of stratification. Stratification of emulsions is determined using a centrifuge. The emulsion is considered stable if there is no stratification of the system in a centrifuge with 1500 r/min.

Heat resistance of emulsions. An emulsion is considered stable if there is no stratification while heating at temperature 50°C.

The viscosity of emulsions is determined by pharmacopoeia methods using special viscosity analyzers.

While storing emulsions, their uniformity as a result of settling may be destructed. During sedimentation, the particles of the dispersed phase do not merge, but are collected in the upper layers and float to the surface more easily than water. This emulsion is easily restored by active shaking. Therefore, this emulsion with signs of sedimentation is dispense, since sedimentation is a reversible process [34,38].

It is necessary to distinguish the settling process of the emulsion from the irreversible stratification process, which consists in a slow and gradual decrease of the degree of oil phase dispersion, if it is emulsion o/w type, and the aqueous phase, if it is

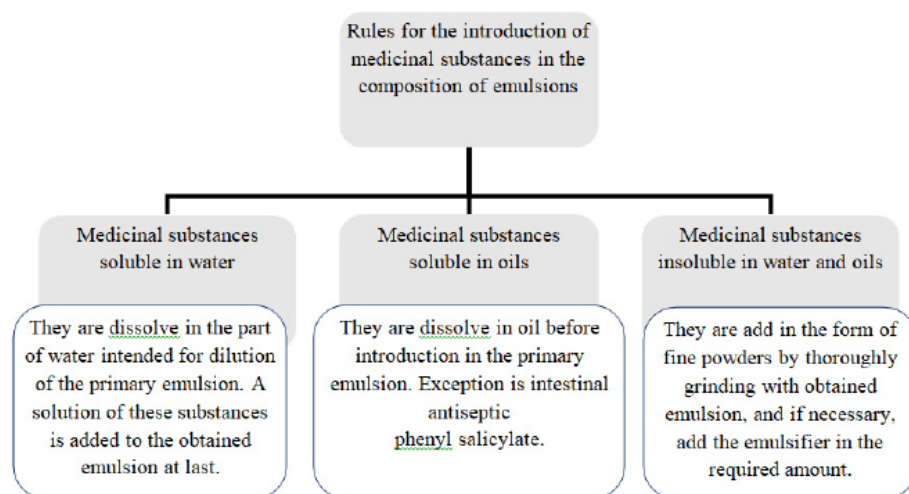


Fig. Rules of medicinal substances introduction in emulsion [38]

emulsion w/o type. While stratification, the oil balls are float to the surface at first, then they are stick together (coalescence) into a continuous mass, the liquids flake, and such emulsion cannot be restored. Stratification occurs the faster if the surface protective shell of the balls (fractions) of oil is weaker [5,8,17].

Increasing of physical stability and prolongation of the action of medicinal substances included in their composition is a main trend in the improvement of pharmaceutical emulsions. The most promising way of prolonging the action of drugs is the development of medicines based on multiple emulsions, as well as the modification of the physicochemical properties of a dispersive medium by adding hydrophilic solvents, solubilizers, etc.

To increase the stability of emulsions, it is advisable to use a complex of synthetic nonionic surfactants (o/w and w/o emulsifiers) that have a pronounced stabilizing effect [11,38].

The important role in the emulsions stabilization belongs to rational technology, which includes not only certain temperature conditions and the order of mixing of the components, but also the use of modern equipment [14,38]. Therefore, a perspective direction for the development of emulsions is the using of small-scale mechanization (dispersants, homogenizers, etc.); expanding the range of stabilizers; the introduction of instrumental methods of quality assessment.

In addition to the manufacture of emulsions in mortars, such methods are now offered: shaking in special installations, mixing with stirrers or turbine installation, crushing by ultrasound or high frequency currents.

The stability of emulsions depends on the physical stability of the system and the physical-chemical stability of the components of the emulsion. The evaluation of stability is carried out in the following directions: macroscopic examination; determination of particles size and analysis of particles number/globule size; determination of viscosity; determination of zeta potential.

While on the subject of pharmacopoeian aspects of emulsions preparation, it is necessary to say that the State Pharmacopoeia of the Union of Soviet Socialist Republics (USSR SPh, X ed.) contained the article "Emulsions for internal use" (Emulsa ad usum internum), which is describe in detail the technology of emulsions preparation from seeds (almonds, peanuts, pumpkin, etc.) and from oils (almond, peach, castor, petroleum jelly, fish oil). Regarding the preparation of emulsions from oils, the assortment of oils and emulsifiers was very insignificant. This article regulated the use of apricot or gum arabic powders, gelatose. Also, the article contained the rules for the introduction of medicinal substances into the composition of emulsions (water-soluble, fat-soluble, insoluble). Of the quality parameters, only organoleptic control was represented, which consisted in determining uniformity, odor and taste [35]. However, the number of emulsions prepared in pharmacies gradually decreased and at first they ceased to prepare seed emulsions, as later they were removed from the general article.

Later, the revised and supplemented article "Emulsions" was included in the USSR SPh, XI ed. [36]. It contained information about the second types of emulsions (o/w, w/o), as well as an expanded range of oils that can be used in the preparation of emulsions: peach, olive, sunflower, castor, petrolatum, essential oils, fish oil, balms and others liquid immiscible with water. The range of emulsifiers has been also expanded with anionic surfactants, non-ionic (polysorbate 80), hydrophilic natural (pectin), semisynthetic (methylcellulose, sodium-carboxymethylcellulose), synthetic (emulsifier T-2), and it permissible to use other surfactants and polymers approved for medical application. The introduction of preservatives into emulsions such as: nipagine, nipazol, sorbic acid and others was approved by this article.

The United State Pharmacopoeia (USP 35) contains monograph No. 1151 "Pharmaceutical dosage forms" and explains the issue of extemporaneous preparation of emulsions [41]. A separate chapter "Emulsions (Creams and Lotions)" describes only definition, requirements for preparation, packaging and labeling rules in a pharmacy.

In 2008, the SPhU was introduced in pharmacy practice. It harmonized with the European Pharmacopoeia and contained the monograph "Liquid Medicines for Oral Administration", such as: solutions, emulsions and suspensions [33, 34]. This monograph consists of sections: definition, production, testing, labeling and for the most part was relevant for the industrial production of emulsions. However, information about the choice of oil, emulsifier, as well as their calculations, quality assessment of emulsions in pharmacies was not available unfortunately.

The Pharmacopoeia of the Republic of Belarus contains the section "Extemporal Medicines", which regulates only the preparation of emulsions by mass, regardless of the concentration of substances [7, 30, 31].

The Japanese Pharmacopoeia contains a general monograph "Liquids and solutions for oral use" that provides only the definition of emulsions as a dosage form [15].

Issues of technology of some extemporaneous medicinal forms in Ukraine are solved by introducing Methodical Recommendations updated by Order of the Ministry of Health of Ukraine dated January 7, 2016 No. 398 [40]. They contain systematized extemporal formulations, which are used in modern pharmaceutical practice, a list of medicines with the definition of their physicochemical, pharmacological characteristics, incompatibilities and a reasonable method for their introduction into the dosage form. Technologies, storage and usage conditions are indicated for each medicinal forms.

Pharmacy institutions require detailed information on technologies, selection of excipients, package/storage conditions for extemporaneous dosage forms, in particular emulsions. Based on a synthesis of theoretical and experimental studies, we have developed a project of monograph "Emulsions made in pharmacies" for inclusion in SPhU for use in pharmaceutical practice. Our proposed project contains the following sections: definition (a list of emulsifiers and the rules for their calculation are given), preparation (ways of medicinal substances introduction are given), testing, packing, labeling and storage. It contains detailed information about the technology of emulsions in pharmacies and the rules for introducing into their composition medicinal substances of various physico-chemical properties.

Conclusions. The characteristics of emulsions were generalized and issues of their stabilization were considered. Basic technological approaches to the selection of emulsifiers are determined. The main pharmacopoeia aspects of the regulation of emulsions preparing in pharmacy conditions are examined using the examples of EP, USP, Japanese and the republic of Belarus Pharmacopoeia. A project of monograph "Emulsions made in pharmacies" was proposed to the SPhU for introduction in pharmaceutical practice.

## REFERENCES

1. Ajit S Narang, Sai H S. Boddun. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. Springer, 2015.
2. Alekha Dash, Somnath Singh, Justin Tolman Pharmaceuticals: Basic Principles and Application to Pharmacy Practice. Academic Press; 2013.
3. Barkat Ali Khan, Naveed Akhtar, Haji Muhammad Shoab

- Khan, Khalid Waseem, Tariq Mahmood, Akhtar Rasul, Muhammad Iqbal, Haroon Khan. Basics of pharmaceutical emulsions: A review. // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2011; 5 (25), 2715-2725.
4. Becher P. Encyclopedia of emulsion technology. New York: Marcel Decker, 1983.
5. Клейтон В. Эмульсии: их теория и техн. Применения. / Пер. с англ. Н.А. Плетеневой и др. Под ред. П. А. Ребиндера. – М.: Изд-во иностр. лит.; 1950: 680.
6. Devani M., Ashford M., Craig D.Q.M. The emulsification and solubilisation properties of polyglycolysed oils in self-emulsifying formulations. // J. Pharm. Pharmacol. 2004; 56:307–316.
7. European Pharmacopoeia 9.5. Supplement. Council of Europe; Strasbourg, France: 2018.
8. Françoise Nielloud, Gilberte Marti-Mestres Pharmaceutical Emulsions and Suspensions. New York – Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2000.
9. Fuller Thomas. Pharmacopoeia Extemporanea, London, 1710.
10. Gregory K. Webster, Robert G. Bell, J. Derek Jackson. Poorly Soluble Drugs: Dissolution and Drug Release. CRC Press; 2017.
11. Griffin W.C. Classification of surface-active agents by «HLB». J. Soc. Cosmet. Chem., 1949; 1: 311-326.
12. Hameyer P., Jenni K.R. Emulsifiers for multiple emulsions.// Cosm. Toil. 1996; 111: 39–48.
13. Harish Dureja, Dinesh Kumar. Pharmaceutical excipients: global regulatory issues. // Indonesian J Pharm. 2013; 24(4):215.
14. Jackson M. and Lowey A. Handbook of Extemporaneous Preparation. London: Pharmaceutical Press, 2010.
15. Japanese Pharmacopoeia, 17th ed., 2016.
16. Kaur G., Mehta S.K. Developments of Polysorbate (Tween) based microemulsions: Preclinical drug delivery, toxicity and antimicrobial applications. // Int. J. Pharm. 2017; 529: 134–160.
17. Md. Sahab Uddin, Abdullah Al Mamun, Nahia Akter et al Pharmacopoeial Standards and Specifications for Pharmaceutical Oral Liquid Preparations // Archives of Current Research International. 2016; 3(2): 1-12.
18. Melnik H.M., Yarnykh T.H., Rukhmakova O.A. Organization of work of a production pharmacy in modern conditions. Materials of the VIII National Congress of Pharmacists of Ukraine - Kharkiv: NFaU, 2016; 1:267.
19. Michael E. Aulton, Kevin M.G. Taylor Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines. Fourth Edition. Elsevier Health Sciences, 2013.
20. Minghetti P., Pantano D., Gennari C.G., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe.// Health Policy. 2014; 117(3):328-33.
21. Nahata M.C, Allen L.V. Extemporaneous drug formulations. // Clin Ther. 2008; 30: 2112–19.
22. Olga Kiseļova, Baiba Mauriņa, Venta Šidlovska, Jānis Zvejnīeks. The Extent of Extemporaneous Preparation and Regulatory Framework of Extemporaneous Compounding in Latvia. Medicina (Kaunas), 2019.
23. Otilia M. Y. Pharmaceutical Excipients: Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry. John Wiley & Sons; 2016.
24. Pharmaceutical stability. USP Pharmacists' Pharmacopeia. 2nd ed. – Rockville: The United State Pharmacopeia, 2008.
25. Pharmacopoeia Officinalis & Extemporanea: or a Compleat English Dispensatory, London, 1718.
26. Rajesh Krishna, Lawrence Yu. Biopharmaceutics Applications in Drug Development, Springer, 2007.
27. Ron Liu Water-Insoluble Drug Formulation, 2nd ed. Interpharm/ CRC; 2008.
28. Sjöblom J. Emulsions and emulsions stability. 2nd Ed, Sci-Tech News, 2006.
29. Соловйов О.С., Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Гудзенко О.П. Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Повідомлення І. Ретроспективний погляд на аспекти уніфікації екстемпоральної рецептури // Фармацевтичний журнал. 2014; 1: 3-21.
30. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. — Молодечно: Тип. «Победа», 2012.
31. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009.
32. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014.
33. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018.
34. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Допов. 2. – Х.: PIPEГ, 2008.
35. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд., Москва: Медицина, 1968.
36. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд., Москва: Медицина, 1990.
37. Terno I.S., Tikhonov A.I., Gryzodub A.I., Yarnykh T.G., Georgiyevskiy V.P. The State Pharmacopoeia of Ukraine in the system of quality control of extemporaneous preparations. // Pharmacom. 2005; 2/3:104-115.
38. Tykhonov O.I., Yarnykh T.G. Pharmacy Technology of Drugs. 4th ed. Vinnitsa: Nova Kniha; 2016.
39. Tykhonov O.I., Yarnykh T.H., Hrytsenko I.S., Khokhlenko N.V. Extemporal Formulation (Technology, Analysis, Application): Methodical recommendations. Kyiv: Publishing House Agency of Medical Marketing, 2016.
40. Tykhonov O.I., Yarnykh T.H., Pasichnyk M.F. Requirements for the manufacture of non-sterile medicinal products in pharmacies ST-N MOZU 42-4.5:2015. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2016.
41. United State Pharmacopoeia 42nd ed., First Supplement to USP 42–NF 37, 2018.
42. Vijay Kumar Thakur, Manju Kumari Thakur Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies. Vol 3. Biodegradable Polymers. John Wiley & Sons, 2015.
43. Yarnykh T.G, Rukhmakova O.A. Some aspects of ensuring the stability of extemporaneous drugs. // Ukrainian Medical Almanac. 2014:122-123.
44. Yarnykh T.G, Tykhonov O.I, Gryzodub A.I, Chushenko V.M, Garkavtseva O.A. Pharmacopoeial aspects of the preparation of liniments, pastes, creams and gels «ex tempore». // Pharmacom. 2009; 3:28-32.
45. Yarnykh T.G, Tykhonov O.I, Melnyk G.M, Yuryeva G.B. Pharmacopoeian aspects of suspensions preparation in pharma-

cy conditions. // Asian Journal of Pharmaceutics. 2017 (Suppl); 11(4):859-864.

46. Yarnykh T.G., Rukhmakova O.A. Peculiarities of the Technology, Quality Control, and Pharmaceutical Development of Extemporaneous Preparations for Children. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015; 49(2):122-124.

47. Yarnykh T.G., Tykhonov O.I., Garkavtseva O.A. Requirements of USP and SPhU for Pharmacy Preparation. Kharkiv: Publishing house of NUPh, 2009.

48. Yarnykh T.H., Tykhonov O.I., Rukhmakova O.A., Melnyk H.M., Dankevych O.S. Ensuring the stability of extemporal drugs – Kharkiv; 2017.

## SUMMARY

### REQUIREMENTS FOR FORMULATING EMULSIONS IN PHARMACY SETTING

Melnyk G., Yarnykh T., Yuryeva G.

*National University of Pharmacy, Ukraine*

The purpose of the study was to substantiate and develop a project of monograph on the liquid dosage form «Emulsions made in pharmacies» for introduction to State Pharmacopoeia of Ukraine. Studies were conducted using analysis of pharmacopoeia rules and technological approaches in different countries for pharmaceutical emulsions. It has used retrospective, logical, systematic and analytical methods. The characteristics of emulsions were generalized and issues of their stabilization were considered. Basic technological approaches to the

selection of emulsifiers are determined. The main pharmacopoeia aspects of the regulation of emulsions preparing in pharmacy conditions are examined using the examples of EP, USP, Japanese and the republic of Belarus Pharmacopoeia. A project of monograph “Emulsions made in pharmacies” was proposed to the SPhU for introduction in pharmaceutical practice.

**Keywords:** emulsions, technology, emulsifiers, stability, extemporal medicines.

## РЕЗЮМЕ

### ТРЕБОВАНИЯ К ТЕХНОЛОГИИ ЭМУЛЬСИЙ В АПТЕЧНЫХ УСЛОВИЯХ

Мельник Г.Н., Ярных Т.Г., Юрьева А.Б.

*Национальный фармацевтический университет, Украина*

Целью исследования явилось обоснование и разработка проекта монографии на жидкую лекарственную форму «Эмульсии, изготовленные в аптечных условиях» для введения в Государственную фармакопею Украины.

Исследования проводились на основании анализа требований фармакопеи и технологических подходов в разных странах для фармацевтических эмульсий. Использованы ретроспективные, логические, систематические и аналитические методы. Обобщены основные характеристики эмуль-

сий и рассмотрены вопросы их стабилизации. Определены основные технологические подходы к выбору эмульгаторов. Основные фармакопейные требования, регулирующие приготовление эмульсий в условиях аптек, рассмотрены на примерах Европейской Фармакопеи, Фармакопей США, Японии и Республики Беларусь. Разработанный проект монографии «Эмульсии, изготовленные в аптечных условиях» предложен для введения в Государственную фармакопею Украины и внедрения в фармацевтическую практику.

## რეზიუმე

მოთხოვნები ემულსიების ტექნოლოგიისადმი სააფთიაქო პირობებში

გ.მელნიკი, ტ.იარნიხი, ა.იურიევა

ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თხევადი სამკურნალწამლო ფორმის შესახებ მონოგრაფიის “სააფთიაქო პირობებში მომზადებული ემულსიები” პროექტის დასაბუთება და მომზადება უკრაინის სახელმწიფო ფარმაცეპეაში შეტანისათვის.

კვლევები ჩატარდა ფარმაცევტული ემულსიების მიმართ სხვადასხვა ქვეყნის ფარმაცეპეისა და ტექნოლოგიური მიდგომებისადმი მოთხოვნების ანალიზის საფუძველზე. გამოყენებულია რექტროსპექტული, ლოგიკური, სისტემატიკური და ანალიტიკური მეთოდები. განზოგადებულია ემულსიების ზოგადი

მახასიათებლები და განხილულია მათი სტაბილიზაციის საკითხები. განსაზღვრულია ძირითადი ტექნოლოგიური მიდგომები ემულგატორების შერჩევის მიმართ. სააფთიაქო პირობებში ემულსიების მომზადების სარეგულაციო ძირითადი ფარმაცეპეული მოთხოვნები განხილულია ევროპის, აშშ-ის, იაპონიის და ბელორუსის რესპუბლიკის ფარმაცეპეების მაგალითზე. შემუშავებული პროექტი მონოგრაფიისა “სააფთიაქო პირობებში მომზადებული ემულსიები” შეთავაზებულია უკრაინის სახელმწიფო ფარმაცეპეაში შესატანად და ფარმაცევტულ პრაქტიკაში დასანერგად.

## БАЙЕСОВСКАЯ ОЦЕНКА ОБЪЕМА ВЫБОРКИ ПРИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В ПОПУЛЯЦИИ

Тикарадзе Э.Т., Шарашенидзе Г.З., Саникидзе Т.В., Джапаридзе С.А., Ормоцадзе Г.Л.

Тбилисский государственный медицинский университет  
 Центр экспериментальной биомедицины им. Берташвили, Тбилиси, Грузия

Широкая распространенность хронических заболеваний, включая онкологические заболевания, их доля в показателе общей смертности населения ставит перед учеными, работающими в области естественных и медицинских наук, проблему изучения роли генома, внешней среды и взаимодействия ген-окружающей среды в этио-патогенезе этих заболеваний. Выяснение специфических и неспецифических механизмов индивидуальной и популяционной чувствительности к внешним воздействиям, разработка новых эффективных предикторов индивидуального и популяционного риска развития заболевания являются одними из приоритетных направлений современной медицины.

Методологические трудности при оценке причинно-следственных связей между уровнем стрессора и заболеваемостью населения хроническими патологиями связаны с низкими значениями риска (относительный риск колеблется между 1,2-2) развития заболевания и длительностью скрытого периода патологического процесса, что обуславливает необходимость учета многочисленных сопутствующих экзогенных или эндогенных факторов (источники систематической ошибки) и требует проведения широкомасштабных, долгосрочных и дорогостоящих исследований [8].

Вышеуказанные проблемы диктуют необходимость разработки ряда принципиально новых подходов к математическим и информационным технологиям, эпидемиологическим и биомедицинским исследованиям, что, в частности касается разработки математического аппарата и алгоритмической базы теории вероятности и математической статистики, основанной на теореме условной вероятности Байеса. Однако анализ преимуществ и ограничений Байесовского подхода не является предметом обсуждения данной статьи; следует отметить, что возможность интегрирования различных типов информации (экологической, эпидемиологической, различных биомаркеров) и результатов предшествующих исследований на единой теоретической базе (априорные знания) Байесовского формализма существенно повышает степень «убедительности» результатов и многократно уменьшает объем необходимых затрат [1,9].

В настоящей статье делается попытка проведения сравнительного анализа ключевых параметров популяционных исследований – объема выборки с использованием классического (частотного) и Байесовского подходов для оценки конкретных популяций в конкретной географической области.

**Материал и методы.** Классический подход к оценке объема выборки.

Принимается, что  $X$  – нормально распределенная случайная величина с известным стандартным отклонением ( $S$ ) и с неизвестным средним ( $M$ ):  $X \sim N(M, S)$  (1).

Требуется оценить минимальный объем выборки ( $n$ ), необходимый для оценки длины  $\alpha$ -процентного ( $\alpha\%$ ) доверительного интервала для среднего исследуемого параметра в исследуемой популяции (например, 10% от выборочного среднего). В качестве критерия принятия нулевой гипотезы ( $H_0$ ) берется условие:

$$\mu_n - \frac{L_\alpha}{2} \leq M \leq \mu_n + \frac{L_\alpha}{2} \quad (2).$$

где  $L_{95\%}$  – длина 95% доверительного интервала для  $M$ ,  $\alpha$  –  $\mu_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$  – выборочная средняя.

Так как  $\alpha\%$  доверительный интервал для  $M$  при известной дисперсии ( $S^2$ ) задается в виде,  $\left\{ \mu_n - Z_{\frac{100-\alpha}{2}} \frac{S}{\sqrt{n}} ; \mu_n + Z_{\frac{100-\alpha}{2}} \frac{S}{\sqrt{n}} \right\}$  (3).

где  $Z_{\frac{100-\alpha}{2}}$  – критическое значение  $Z$  распределения

$$\left( Z = \frac{\mu_n - m}{S/\sqrt{n}} \right),$$

и учитывая, что при  $\alpha=95\%$ ,  $Z_{\frac{100-\alpha}{2}} = 1.96$ , из неравенства (2) получаем, что  $L_{95\%} = 3.92 \frac{S}{\sqrt{n}}$ .

Отсюда следует формула для вычисления объема выборки:

$$n = S^2 \left( \frac{3.92}{L_{95\%}} \right)^2 \quad (4).$$

*Байесовский критерий оценки объема выборки.*

Согласно теореме Байеса, апостериорная функция распределения плотности вероятности среднего, при условии  $X = x_1, x_2, \dots, x_n$ , пропорциональна выражению:

$p(m|x) \propto e^{-\frac{(x-m)^2}{2s^2}} \times e^{-\frac{(\mu-m)^2}{2\sigma^2}}$  (5), где  $p(m) \propto e^{-\frac{(\mu-m)^2}{2\sigma^2}}$  отражает распределение среднего значения ( $m$ ) нормально распределенной величины  $X$  на основе ее априорных оценок (экспертные оценки популяционного среднего значения ( $\mu$ ) и дисперсии ( $\sigma^2$ )), а  $p(x|m) \propto e^{-\frac{(x-m)^2}{2s^2}}$  – вероятность  $x$ , при средней  $m$ , и дисперсии ( $S^2$ ) (функция правдоподобия).

После несложных преобразований для апостериорной функции распределения получаем:

$$P(m|\mu_n) \propto \exp \left\{ -\frac{\left[ m - \frac{s^2 \mu + n \mu_n \sigma^2}{s^2 + n \sigma^2} \right]^2}{\frac{2s^2 \sigma^2}{s^2 + n \sigma^2}} \right\}; \mu_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (6)$$

Произведя замену дисперсий точностью оценок  $\pi = 1/\sigma^2$ ,  $\rho = 1/s^2$  и подставляя в (6), получим:

$$P(m|\mu_n) \sim N \left\{ \frac{\pi \mu + n \rho \mu_n}{\pi + n \rho}; \frac{1}{\pi + n \rho} \right\} \quad (7).$$

Из формулы (7) получаем выражения для расчета длины 95% доверительного интервала и объема выборки

$$L_{95\%} = 3.92 \sqrt{\frac{1}{\pi + n \rho}} \text{ и объема выборки } n = \frac{1}{\rho} \left[ \left( \frac{3.92}{L_{95\%}} \right)^2 - \pi \right] \quad (8).$$

В качестве предварительной информации использованы результаты литературных данных [2,6,9] и наших исследований цитогенетических показателей населения Чиатурского района, проживающего в селах Хрейти, Перевиса и Ргани, характеризующихся разной степенью экологической напряженности окружающей среды [4,5]. С целью регистрации хромосомных нарушений использовали неинвазивный метод определения уровня микроядер в соскобах слизистой ротовой полости; забор осуществляли деревянным шпателем с внутренней стороны эпителия щеки и помещали его на предметное стекло [13]. Препарат фиксировали фиксатором Карнуа (смесь этанола и ледяной уксусной кислоты - 3:1); спустя 24 часа проводили гидролиз в 1-нормальной HCl в течение 30 минут



при температуре 37°C [12]. Препараты окрашивали азурином, после промывки докрашивали посредством “Fast green”.

Математический анализ результатов и графическую визуализацию результатов проводили посредством программного обеспечения STATISTICA-12, и WinBugs.

**Результаты и обсуждение.** Выбранное нами приближение Байесовской оценки объема выборки, хотя и обеспечивает простоту вычислительных процедур и ясность выкладок, однако его достоверность всецело зависит от корректности исходных допущений о виде семейства априорных и выборочных распределений и от значений их ключевых параметров – среднего и дисперсии. Исходя из изложенного, считаем целесообразным более детально рассмотреть эти вопросы.

*Выбор характеристик априорного распределения уровня микроядра в популяции.*

Микроядра (МЯ) возникают из фрагментов хромосом, которые лишены центромер и поэтому исключаются из клеточных ядер в момент деления клеток. Иными словами, они являются ацентрическими фрагментами, возникшими в результате структурных нарушений хромосом, не попавшими во вновь формирующееся ядро при делении клеток. Кроме того, они могут образовываться из хромосом, отставших в анафазе деления клетки. Таким образом, использование микроядерного теста в его классическом варианте позволит фиксировать мутации как хромосомного (делеции), так и геномного (анеуплоидии) типов, что может быть применено при ранней диагностике предраковых и злокачественных образований [3].

В настоящее время накоплен большой фактический материал в области исследования МЯ, однако наблюдается значительный разброс данных, как в пределах отдельных лабораторий, так и стран в целом, в частности базовый уровень частоты МЯ клеток варьирует в пределах 0.05–11.5 МЯ/1000 клеток [5]. Имеются противоречивые данные относительно влияния возраста и пола на частоту МЯ, в то же время выявлена статистически достоверная зависимость количества МЯ от образа жизни (курение, потребление алкоголя, диета, недостаток витаминов и качество пищи) [6]. Имеющийся обширный литературный материал о хромосомных повреждениях, выявленных МЯ-тестом в популяциях, подвергающихся воздействию различных мутагенных и канцерогенных химических или физических агентов (мышьяк, диоксин, пестициды, свинец, озон) свидетельствует о статистически значимом 3–6-кратном увеличении частоты МЯ клеток [6,10]. Особенно высокие значения хромосомных повреждений наблюдаются в периоды после воздействия ионизирующей радиации – у онкологических пациентов в течение и после лучевой терапии наблюдается 16–20-кратное увеличение частоты МЯ клеток (68 МЯ/1000 клеток) [7]. Отмечается статистически значимые изменения частоты МЯ клеток – 2–12-кратное увеличение в сравнении с контрольной группой при ряде хронических заболеваний, в частности у онкологических пациентов и в предраковых состояниях.

Суммируя вышеизложенные данные и учитывая экологическую ситуацию, демографические данные, а также долю онкологических пациентов в исследуемой нами популяции, наиболее приемлемым, перекрывающим все возможные уровни частот МЯ клеток в популяции, априорным распределением представляется нормальное (Гауссовское) распределение со средним значением  $\mu=8$  и стандартным отклонением  $\sigma=2$ .

*Выбор характеристик выборочной совокупности (оценка функции правдоподобия).*

Несмотря на то, что участвующая в данном исследовании популяция Верхне-Имеретинского региона (Чиатурского района) Грузии, этнически и этноэкологически однородна, расселена в зонах резко различающихся экологической напряженностью, оценка средней общей совокупности (жители сел Хреити, Перевиса, Ргани) значительно зависит от состава и пространственного распределения отдельных случаев, тогда как диапазон варируемости исследуемого параметра в выборочной совокупности практически не зависит от пространственного распределения и, следовательно, его дисперсию достаточно приближенно можно использовать для оценки дисперсии генеральной совокупности.

На рис.1 представлена гистограмма распределения уровня МЯ в буккальных эпителиальных клетках в выборочной когорте населения сел Хреити, Перевиса, Ргани Чиатурского района Грузии, которую создали методом случайного выбора (50 кейсов) из общего числа исследуемых лиц женского и мужского пола. Пунктирная кривая соответствует Гауссовской аппроксимации гистограммы распределения.

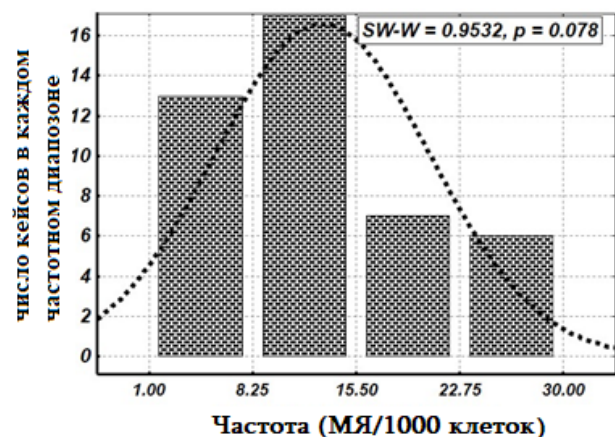


Рис. 1. Распределение частоты микроядер в буккальных эпителиальных клетках в выборочных когортах населения сел Хреити, Перевиса и Ргани Чиатурского района Грузии и его Гауссовская аппроксимация. Для тестирования на нормальность применяли критерии Шапиро-Уилка ( $SW-W=0.95$ ,  $p=0.08$ )

Из графика на рис. 1 явствует, что распределение достаточно приближенно удовлетворяет условию нормальности (сравнение с Гауссовским распределением), однако наглядно проявляется определенная асимметрия в сторону высоких показателей МЯ.

Оценка двустороннего доверительного интервала для генеральной дисперсии рассчитана с учетом Центральной предельной теоремы по критерию Фишера:

$$\frac{(n-1)S^2}{X_{1+\alpha n}^2} \leq \delta^2 \leq \frac{(n-1)S^2}{X_{1-\alpha n}^2}; S^2 = 9.5 (7.8; 10.4)$$

Числовые значения оцениваемых величин (S) и их статистическая значимость в первом приближении позволяют считать рассматриваемые выше допущения вполне корректными.

Согласно данным рис. 2 и таблицы 1, учет априорной информации привел к уменьшению разброса оценки средней

генеральной совокупности и следовательно ее неопределенности. Этот эффект отражается на длине различных вероятностных интервалов.

Например, априорный 95% вероятностный интервал (формула 3) для выборочного среднего  $\mu_n = 15 \pm 1.96 \times 1.34$  (доверительный интервал - 12.37; 17.62 ( $12.37 < \mu_n < 17.62$ ); апостериорный 95% вероятностный интервал (см. формулу 8) для  $M = 12.76 \pm 1.96 \times 1.13$  (доверительный интервал - 10.55; 14.97). Таким образом, синтез априорной оценки и предварительных выборочных данных приводит к выводу, что с вероятностью 0,95 значение средней генеральной совокупности находится между 10.55 и 14.97 ( $10.55 < M < 14.97$ ). При наблюдении выявилось, что длина 95% вероятностного интервала уменьшилась с 5.25 до 4.42; это уменьшение служит мерой «ценности», как априорной информации, так выборочных данных. При этом апостериорная точность не зависит от значения выборочной средней, а определяется только точностью (дисперсии) соответствующих распределений (формула 8).

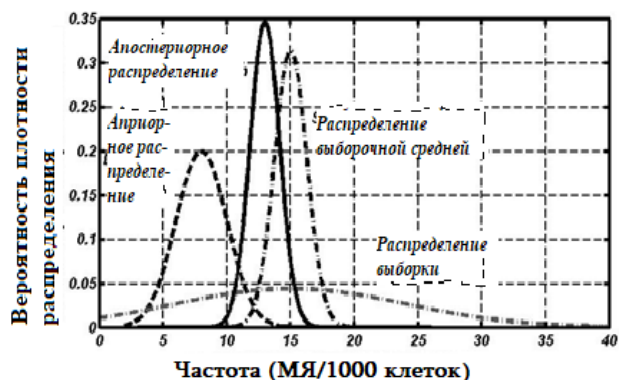


Рис. 2. Гауссовская аппроксимация распределений частот МЯ в буккальных клетках выборочных когорт сёл Хрейти, Перевиса и Ргани Чиатурского района Грузии (распределение выборки) и Байесовская априорная (априорное распределение) и апостериорная (апостериорное распределение) оценка средней при известных значениях дисперсии

Апостериорное среднее генеральной совокупности, которое является средневзвешенной суммой априорной средней и выборочной средней с точностью оценок  $\pi$  и  $\pi_r$ , соответственно, смещается в сторону значения выборочной средней и при увеличении значения  $n$  стремится к генеральной средней; при этом, скорость сходимости зависит от корректности априорных оценок. Априорные данные в любом

случае только улучшают, а не ухудшают оценку генеральной средней, следовательно, апостериорное среднее генеральной совокупности устойчиво к некорректности оценки априорной информации.

Полученная нами оценка выборочного среднего уровня МЯ буккальных клеток практически в 2 раза превышает значение среднего априорного распределения, основанного на литературных данных (таблица), что объясняется расселенностью практически 2/3 населения генеральной совокупности в зонах с высокой степенью экологической напряженности. Следовательно, уровень МЯ буккальных клеток с полным основанием можно рассматривать в качестве перспективного маркера экологической напряженности, и не только генотоксического воздействия, поскольку в рассматриваемых зонах генотоксические экологические источники опасности не фиксируются.

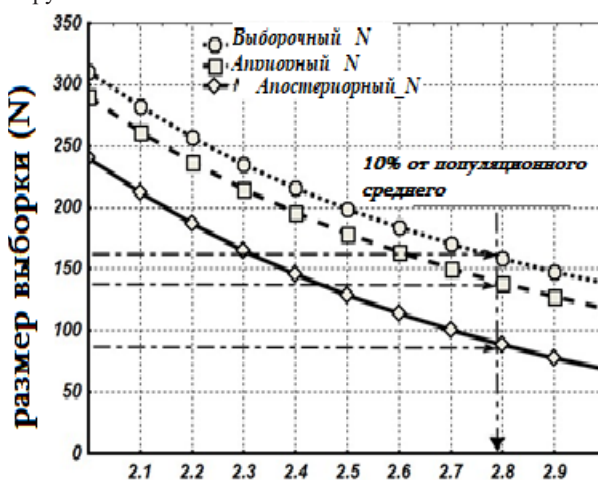


Рис. 3. Функции зависимости объема выборки от длины 95% интервала для среднего в классическом (выборочный  $N$ ), в Байесовском подходе с учетом априорной информации (априорный  $N$ ) и как априорной информации, так и данных предварительных исследований (апостериорный  $N$ )

Рассматривая полученное апостериорное распределение в качестве априорного для последующих исследований, объем выборки можно оценить с любой заданной точностью. На рис. 3 представлены функции зависимости объема выборки от длины 95% интервала для среднего в классическом (выборочный  $N$ ) в Байесовском подходе с учетом как априорной информации (априорный  $N$ ), так и результатов

Таблица. Ключевые параметры априорных, выборочных и апостериорных распределений

Количество	Значение
Среднее Выборки	15
Стандартное отклонение выборки	9,5
Стандартное отклонение среднего выборки	1.34
Точность выборочного среднего	0.75
Априорное среднее	8
Стандартное отклонение априорного среднего	2
Точность априорного среднего	0.5
Апостериорное среднее	12.76
Стандартное отклонение апостериорного среднего	1.13
Точность апостериорного среднего	0.89

предварительных исследований. Как видно, для статистически достоверной оценки 10% отклонения среднего значения генеральной совокупности (апостериорное среднее=12.76), учет априорной информации в 1,3 раза уменьшает объем выборки в сравнении с классическим подходом (формула 3), а учет выборочных данных предварительных исследований практически почти в два раза уменьшает объем выборки (рис. 3), что служит наглядным доказательством эффективности Байесовского подхода.

**Заключение.** Вышеизложенное указывает на информационную ценность учета как экспертных оценок, так и комбинации экспертных и предварительных оценок с позиции точности определения среднего для популяции значений исследуемого параметра и объема выборок. В результате такого подхода достигается практически двукратное уменьшение объема выборки и представляется возможность гибкой оптимизации планируемых процедур на предварительном этапе исследования. Необходимо указать на значительный ресурс дальнейшего увеличения точности при применении с математической точки зрения более сложной априорной функции (гамма-функция), которая позволяет более точно аппроксимировать ассиметричные функции распределения, что является целью дальнейших исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Andrew Gelman, Cosma Rohilla Shalizi, Philosophy and the practice of Bayesian statistics, *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 2013, 66, 8–38.
2. Fenech, M., and S. Bonassi. 2011. The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*, 2011, 26(1):43-49.
3. Holland Nina et al., The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research*, 2008, 659, 93–108.
4. Kvaratskhelia G., Ormotsdze G., Kverenchkhiladze R, Buleishvili M., Sharashenidze G., Sanikidze T. Screening level environmental health risk assessment by health data in some small areas of Upper Imereti (Chiatura district), *GMN*, 2017 9(270):145-152.
5. 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. *GMN* 2018; 10 (283): 97-103.
6. Martinez V, Creus A, Venegas W, Arroyo A, Beck JP, Gebel TW, et al. Micronuclei assessment in buccal cells of people environmentally exposed to arsenic in northern Chile. *Toxicol Lett* 2005; 155: 319-27.
7. Minicucci EM, et al. Cytogenetic damage in circulating lymphocytes and buccal mucosa cells of head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *J Radiat Res* 2005; 46:135-42.
8. Narayan A. Bhatt et al. Cancer biomarkers - Current perspectives, *Indian J Med Res* 132, 2010, pp 129-149.
9. Sadia, Farhana and Hossain, Syed S. Contrast of Bayesian and Classical Sample Size Determination. *Journal of Modern Applied Statistical Methods*, 2014, 13, 2, Art. 23.
10. Sareh Farhadi, Donia Sadri, Samaneh Sarshar. Micronucleus assay of Buccal mucosa: a Useful noninvasive approach in Screening of Genotoxic nuclear damage. *Adv. Biores.* 2016, 7(4), 20-29.
11. *Statistics for Bioengineering Sciences With MATLAB and WinBUGS Suppor*, Brani Vidakovic, 2011, 760 p. Springer.
12. Stich HF, StichW, Parida BB. Elevated of micronucleated cells in the buccal mucosis. *Cancer Lett.* 1982;17(2): 125-134.
13. Зедгинидзе А., Антелава М., Гагошидзе М. Влияние загрязнённой мышьяком среды на генетический аппарат детей и подростков. *Georgian Medical News* 2004; 12 (117): 59-62.

#### SUMMARY

#### BAYESIAN SAMPLE SIZE DETERMINATION FOR CYTOGENETIC STUDIES IN A POPULATION

**Tikaradze E., Sharashenidze G., Sanikidze T., Jafaridze S., Ormotsadze G.**

*Tbilisi State Medical University; Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia*

Bayesian approach for the sample size determination (SSD) and a comparison with classical (Frequentist) approach are presented.

Credible interval length estimation-type criterion was applied for the Bayesian SSD estimation in population studies of cytogenetic characteristics. The dependence of the sample size (n) on the length of the 95% Credible interval of the population mean has been estimated in the Gaussian approximation of the distribution functions with known variance and an unknown population mean. The Mean and Variance of the prior function in the Bayesian approach were estimated based on published data and the results of our previous studies. Mathematical analysis and graphical visualization of the results was carried out using the software STATISTICA-12, and WinBugs.

It is shown that the Bayesian approach achieves an almost two-fold decrease in sample size and provides the possibility of flexible optimization of the planned procedures at the preliminary stage of the study. Further increase inaccuracy of the results is expected due to a more accurate approximation of asymmetric distributions using gamma functions.

**Keywords:** Bayesian approach, frequentist approach, sample size determination, cytogenetic study.

#### РЕЗЮМЕ

#### БАЙЕСОВСКАЯ ОЦЕНКА ОБЪЕМА ВЫБОРКИ ПРИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В ПОПУЛЯЦИИ

**Тикарадзе Э.Т., Шарашенидзе Г.З., Саникидзе Т.В., Джапаридзе С.А., Ормоцадзе Г.Л.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Центр экспериментальной биомедицины им. Бериташвили, Тбилиси, Грузия*

В рамках классического (частотного) и Байесовского подходов проведена оценка объема выборки для популяционных исследований цитогенетических характеристик. Оценивались функции зависимости объема выборки (n) от 95% доверительного интервала популяционной средней в приближении нормальности функций распределения при известной дисперсии и неизвестной средней. Среднюю и дисперсию априорной функции в Байесовском подходе

оценивали на основе литературных данных и *результатов*, предшествующих исследований.

Математический анализ и графическая визуализация результатов проведена посредством программного обеспечения STATISTICA-12, и WinBugs.

Выявлено, что в Байесовском подходе достигается практически двукратное уменьшение объема выборки и предо-

ставляется возможность гибкой оптимизации планируемых процедур на предварительном этапе исследования. Намечены направления дальнейших исследований с целью увеличения точности оценок, путем применения с математической точки зрения хотя и более сложных априорных функции (гама-функция), однако позволяющих более точно аппроксимировать ассиметричные функции распределения.

### რეზიუმე

პოპულაციაში ციტოგენეტიკური კვლევებისათვის შერჩევითი ერთობლიობის მოცულობის შეფასება ბაიესის მიდგომის ბაზაზე

ე.ტიკარაძე, გ.შარაშენიძე, თ.სანიკიძე, ს.ჯაფარიძე, გ.ორმოცაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;  
ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კლასიკური (სისწორული) და ბაიესის მიდგომების ფარგლებში ჩატარდა პოპულაციაში ციტოგენეტიკურ მახასიათებელთა კვლევებისათვის შერჩევითი ერთობლიობის მოცულობების შედარებითი ანალიზი.

პოპულაციაში მახასიათებელთა განაწილების ფუნქციის ნორმალურობის, გენერალური ერთობლიობის უცნობი საშუალოსა და ცნობილი დისპერსიის მიახლოებაში გაანალიზდა შერჩევითი ერთობლიობის მოცულობის (n) დამოკიდებულება პოპულაციური საშუალოს 95% დამაჯერებლობის ინტერვალის სიდიდესზე. აპრიორული განაწილების საშუალო და დისპერსიის შეფასება განხორციელდა ლიტერატურულ მონაცემთა ანალიზისა და ჩვენს მიერ ადრეულ კვლევებში მოპოვებული შედეგების საფუძველზე.

მონაცემთა მათემატიკური დამუშავება და შედეგების გრაფიკული ვიზუალიზაცია განხორციელდა პროგრამული პაკეტების STATISTICA-12 და WinBugs გამოყენებით.

ნაჩვენებია, რომ ბაიესის მიდგომა იძლევა შერჩევითი ერთობლიობის მოცულობის პრაქტიკულად ორჯერად შემცირების შესაძლებლობას და უზრუნველყოფს დაგეგმილი პროცედურების მოქნილი ოპტიმიზაციის შესაძლებლობას. გამოიკვეთა შეფასებათა სიზუსტის შემდგომი გაზრდის პერსპექტივა, აპრიორული განაწილების გამა-ფუნქციით აპროქსიმაციის შემთხვევაში, რომელიც მათემატიკური თვალსაზრისით უფრო რთულია, მაგრამ იძლევა ასიმეტრიული განაწილებების შედარებით ზუსტი აპროქსიმირების საშუალებას.

## SELF-ASSESSED COMPETENCE IN PROVIDING CARE TO THE SEVERELY ILL PATIENTS AMONG NURSES AND RELATIVES/CAREGIVERS IN KAZAKHSTAN

<sup>1</sup>Sharapiyeva A., <sup>2</sup>Abzalova R., <sup>3</sup>Inoue K., <sup>4</sup>Hashioka S., <sup>1</sup>Zhetmekova Zh.

<sup>1</sup>Semey Medical University, Nursing department, <sup>2</sup>City Polyclinic N13, Kazakhstan;

<sup>3</sup>Kochi University, Health Service Center, Medical Sciences Cluster, Research and Education Faculty, Japan;

<sup>4</sup>Shimane University, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Japan

Nurses play a significant role in delivering healthcare services in primary care and community care settings. The past several decades have witnessed the growing demands placed on practicing nurses, which is mostly due to expanding set of required competence among nursing staff employed in public healthcare sector [6]. To encourage career development of the nursing staff, their competence levels have to be identified and enhanced. In general, competence is defined as a combination of knowledge, skills, experience and attitude. Other factors, such as performance, achievements and self-appraisal can also be applied to describe competence [5].

Although there is a number of international standards used to detail the competence framework for registered nurses [4,10], Kazakhstani practice lacks the holistic approach to defining this important issue. There is a set of tools designed to assess clinical

nursing competence, and observation-based methods are considered to be the most reliable [7]. Various strategies should be implemented for the development of nursing competence if one envisages the achievement of high-quality, sustainable community health services. Providing of care to patients with severe disorders at a community level remains one of the problematic tasks particularly in situations with a lack of specialized services.

Over the last several years many world nations have recognized the importance of nursing staff in promotion of patient education, which was accompanied by growing responsibilities. Basically, patient education involves not only teaching the practical skills but also encouragement to take up the duties. In addition to improved satisfaction with the quality of provided service, patient education has many other values, such as increased

compliance, better utilization of medical service, enhanced risk management, and a reduction in anxiety. [8,9]. In order to be an efficient health promoter, nurses need to provide accurate up-to-date information concerning the methods of care and prevention, be culturally sensitive and patient-oriented, understand the multiple determinants of health and to be committed to continue lifelong education [19].

Still, there are a number of barriers arising from the process of teaching relatives to provide medical care to their disabled or severely ill family members. Absence of medical background may cause misconceptions and reduce motivation to be involved in a patient care. At the same time, a skillful and competent nurse could play a central role in overcoming such barriers. The aim of this study is to evaluate the level of self-assessed competence of community nurses in three primary health care establishments and to identify the relatives' perception of competence needed to provide medical care to their severely ill family members.

**Material and methods.** *Characteristics of study tool and procedures.* This was a qualitative cross-sectional study based on the tool developed to measure the care competence for severely ill patients at community levels. This tool consists of 39 items grouped into three major areas: (1) socio-demographic characteristics of a nurse (caregiver); (2) provision of basic care (maintenance of patient hygiene); and (3) professional nursing procedures and manipulations. The tool could be used for self-assessment of competence by nurses and other caregivers. The ten-point Likert Scale was used to assess the level of competence in each item with value equal to 0 corresponding with "cannot perform" and the value of 10 signifying "excellent performance". The tool has been proven to possess good psychometric properties and is found to be applicable for assessing patient care competence in a range of local healthcare settings [2].

The data were collected during May-August 2017. All study participants provided consent to participate after receiving information related to the study aim and confidentiality of data collected. This study was approved by the Ethics Committee of Semey Medical University (27.04.2017; previous name: Semey State Medical University).

*Characteristics of study participants.*

*Nurses.* The random selection of primary healthcare establishment to be included into the study was applied. Out of 19 operating establishments, 3 were selected with the help of online

random number generator. All nurses working in each establishment were invited to take part in the study and 115 out of 136 agreed, which resulted in 84.6% response rate. Before the start of the data collection, one of the investigators (AS) contacted the heads of four randomly selected primary healthcare establishments and together they arranged three information sessions for nurses. At the end of each information session, the study tool was distributed to the nurses, who replied to the questions anonymously. The nurses were instructed not to seek an advice from their colleagues while completing the questionnaire.

*Relatives/caregivers.* Purposive selection of relatives/caregivers was applied in accordance with the following inclusion criteria: (1) provision of care to severely ill or disabled relative or neighbor, requiring round-the-clock medical support; (2) mature age; (3) registration at the primary healthcare establishment randomly selected for the study. A list of severely ill patients was obtained by the investigation team from the heads of three establishments. Relatives/caregivers of 76 selected patients were contacted by phone with an invitation to participate in the study. The study tool was sent by e-mail to 67 individuals who agreed to participate and 58 completed it and returned on time.

Statistical analyses were performed with the software IBM SPSS Statistics 20. Prior to performance of statistical analyses, the type of data distribution was evaluated with subsequent presentation of basic descriptive statistics, which included median, and first and third quartiles (Q1;Q3). Pearson's  $\chi^2$  test was used to study difference among the study groups. The Cronbach's alpha coefficient was utilized to measure the tool's reliability and the test was considered to be reliable at the cut-off point equal to or exceeding 0.7 [3].

A color system was developed to support the interpretation of the study findings [13]. This system is based on a fact that the tool's scores of below 6 are lower than the median level. The green color was applied to the competence that demonstrated satisfactory levels (less than 25% of respondents have scores below 6). The yellow color was proposed to signify the need in certain interventions targeted on competence development (26–50% of respondents have scores below 6), while red color was selected to underline the strong need in competence-enhancing interventions (51–75% of respondents have scores below 6). To suggest an urgent need in competence-building intervention, a black color was proposed (76–100% of respondents have scores below 6).

Table 1. Demographics of nurses studied (n=115)

Variables	Number	%	
Age	25-30	46	40.0
	31-50	64	55.7
	51 and older	5	4.3
Sex	Female	108	93.9
	Male	7	6.1
Workplace	Primary healthcare facility №6	33	28.7
	Primary healthcare facility №11	39	33.9
	Primary healthcare facility №9	43	37.4
Work experience	Less than 9 years	45	39.1
	10-20 years	43	37.4
	21-29 years	22	19.1
	More than 30 years	5	4.3
Previous education on care for the severely ill patient	Provided	35	30.4
	Absent	80	69.6

**Results and discussion. Nurses.** The demographic data of the nurses participating in the study are presented in Table 1. The age ranged from 25 to 59 years and the majority of nurses were between 31 and 50 years of age (64 nurses –55.7%). Most nurses had been working in healthcare establishments for a considerable period of time: 60.9% - for more than 10 years. The mean daily number of severely ill patients on home care was 5.95 patients per nurse (95% CI: 5.16-6.73). The minimum number of patients served by a nurse on a daily basis was 2, while the maximum number of patients served per day was 20. The mean time spent by a nurse per patient was 32.05 minutes per visit (95% CI: 30.01-34.10) ranging between minimum 15 and maximum 60 minutes.

The median scores, first and third quartiles for care competence based on nurses' self-assessment are presented in Table 2. The tool demonstrated satisfactory level of reliability as Cron-

bach's  $\alpha$  coefficients in all competence ranged between 0.71 and 0.87. This table also displays how the findings could be presented in more details with the help of a color code. Six items (26.1%) were in the green zone, eight items (34.8%) in yellow, another eight items (34.8%) in red and one item (4.3%) in black.

**Relatives/carers.** The next step of the survey was dedicated to evaluate the relatives' (caregivers) perception of competence needed to provide medical care to their severely ill family members or neighbors. The demographic data of the participating relatives/caregivers are presented in Table 3. The vast majority of respondents (65.5%) were aged between 31 and 50 years and were females (82.8%). As for the cause of severe illness or disability, about half of all the patients were suffering from end-stage cardiac disease followed by stroke-induced limb paralysis, oncology disorder requiring palliative care, and/or complications of diabetes mellitus.

Table 2. Self-assessed level of nurses' competence for care of the severely ill patient

Color code	Items	Median	Q1;Q3	Score <6 (%)	Cronbach's $\alpha$
Green	Basic hygiene (care for the patient's eyes, nose, ears, mouth; bathing)	8	7;9	22.6	0.79
Yellow	Replacing bedding and underwear	9	5;10	34.8	0.81
Yellow	Application of bedpan and urinal	6	5;8	37.4	0.78
Yellow	Cleaning external genitalia and prevention of diaper dermatitis	7	5;8	47.0	0.77
Red	Enema technique	6	5;8	57.4	0.87
Yellow	Urine specimen collection	7	5;7	37.4	0.80
Green	Blood pressure measurement	10	8;10	7.0	0.85
Green	Application of simple physiotherapy	10	7;10	10.4	0.86
Green	Instillation of eye/ear drops, application of eye ointment	10	9;10	3.5	0.86
Green	Technique of injections (intracutaneous, subcutaneous, intramuscular)	9	7;10	22.6	0.84
Green	Technique of injections (intravenous and intravenous drips)	9	7;10	22.6	0.84
Yellow	Application of a pocket inhaler, and training the patient how to use it	7	5;8	26.1	0.84
Yellow	Dialing the prescribed dose of insulin into the syringe	7	5;8	41.7	0.84
Yellow	Patient skin care, prevention and treatment of pressure ulcers	7	6;9	44.3	0.86
Yellow	Feeding a bed patient	8	6;10	41.7	0.84
Black	Stoma care	6	3;6	81.7	0.83
Red	Preparing a patient for imaging study	6	5;8	50.4	0.83
Red	First aid in sudden dyspnea	6	4;8	54.8	0.79
Red	First aid in cardiac pain	6	5;9	50.4	0.78
Red	First aid in vomiting	6	4;9	52.2	0.78
Red	Pain relief and symptomatic therapy	5	5;9	53.9	0.79
Red	Provision of psychological support to the severely ill patient	5	5;8	66.1	0.74
Red	Patient transportation	5	5;8	51.3	0.71

Color code: green color: competence has satisfactory level (less than 25% of the nurses have scores below 6); yellow color: certain intervention targeted on competence development could be applied (26–50% of nurses have scores below 6); red color: strong need in competence-enhancing interventions (51–75% of nurses have scores below 6); black color: urgent need in competence-building intervention both for nurses and managers (76–100% of nurses have scores below six)

Table 3. Demographics of relatives/carers (n=58)

Variables		Number	%
Age	25-30	8	13.8
	31-50	38	65.5
	51 and older	12	20.7
Sex	Female	48	82.8
	Male	10	17.2
Education	Higher	10	17.2
	Secondary vocational	30	51.7
	Secondary	18	31.0
Relation degree	Spouse	10	17.2
	Child	44	75.9
	Neighbor	4	6.9
Duration of care provided to the severely ill patient	Less than 12 months	32	55.2
	12-24 months	24	41.4
	More than 24 months	2	3.4
Medical education	Vocational medical school	8	13.8
	None	50	86.2

Table 4. Perception of relatives/carers' competence for provision of care to the severely ill patient

Color code	Items	Median	Q1;Q3	Score <6 (%)	Cronbach's $\alpha$
Green	Basic hygiene (care for the patient's eyes, nose, ears, mouth; bathing)	9	8;10	13.8	0.71
Red	Replacing bedding and underwear	5	5;8	69.0	0.82
Yellow	Application of bedpan and urinal	8	5;9	31.0	0.73
Green	Cleaning external genitalia and prevention of diaper dermatitis	4	4;4	24.1	0.74
Black	Enema technique	2	0;3,5	86.2	0.81
Black	Urine specimen collection	5	5;6	82.8	0.79
Red	Blood pressure measurement	5	2;10	65.5	0.74
Yellow	Application of simple physiotherapy	7	6;8	34.5	0.82
Green	Instillation of eye/ear drops, application of eye ointment	10	9;10	13.8	0.86
Black	Technique of injections (intracutaneous, subcutaneous, intramuscular)	0	0;0	79.3	0.78
Black	Technique of injections (intravenous and intravenous drips)	0	0;0	82.8	0.75
Green	Application of a pocket inhaler, and training the patient how to use it	10	7;10	17.2	0.80
Black	Dialing the prescribed dose of insulin into the syringe	0	0;5	82.8	0.85
Black	Patient skin care, prevention and treatment of pressure ulcers	4	3;5	89.7	0.82
Green	Feeding a bed patient	10	9;10	13.8	0.86
Black	Stoma care	0	0;0	96.6	0.86
Black	Preparing a patient for imaging study	5	3;6	79.3	0.89
Black	First aid in sudden dyspnea	0	0;0	89.7	0.84
Black	First aid in cardiac pain	0	0;0	89.7	0.84
Black	First aid in vomiting	0	0;0	89.7	0.89
Black	Pain relief and symptomatic therapy	0	0;2	89.7	0.78
Red	Provision of psychological support to the severely ill patient	5	3;7,25	72.4	0.85
Black	Wound cleaning and dressing	3	2;3,25	86.2	0.86
Black	Patient transportation	5	2,75;6	82.8	0.88

Color code: green color: competence has satisfactory level (less than 25% of the relatives/carers have scores below 6); yellow color: certain intervention targeted on competence development could be applied (26–50% of the relatives/carers have scores below 6); red color: strong need in competence-enhancing interventions (51–75% of the relatives/carers have scores below 6); black color: urgent need in competence-building intervention (76–100% of the relatives/carers have scores below six)

Table 4 presents the median scores along with the first and third quartile for care competences based on relatives/caregivers' self-assessment. Overall, the level of the tool's reliability could be considered as satisfactory based on Cronbach's  $\alpha$  coefficients for separate items. According to the proposed color code, five items (20.8%) were in the green zone, two items (8.3%) in yellow, three items (12.5%) in red, and fourteen items (58.3%) in black color zone.

Our time is characterized by rapid changes in healthcare sector, which places high competence demands on nursing staff [11]. Since professional requirements are constantly upgrading, the competence of nursing staff has to be periodically evaluated and improved in order to keep pace with ever changing needs. For this reason, any program designed to promote the continuing professional development should be carefully planned and well targeted [12].

Unlike the developed countries, post-Soviet countries have limited range of facilities established to provide care to patients in the end-stages of life. For this reason, most of the burden for providing such care is placed on the nearest circle, i.e. relatives and occasionally neighbors and friends [1]. Community nurses also play significant role but they are generally overloaded with other responsibilities at the workplace. Meanwhile, the number of severely ill or disabled patients in need of round-the-clock medical care and support is likely to increase in the nearest future due to growing longevity of life and modern advances in treatments of previously incurable disorders. Obviously, there is a great need to both tailor medical service focused on terminal conditions and provide quality education on palliative care at the community level.

Basically, people are likely to be more confident about the skills that they practice at a regular basis [15,18]. In our study the tasks that were performed frequently enough were associated with a satisfactory competence level, according to self-assessment. It is not surprising that nurses tend to be more confident about a broader range of competence than non-professional caregivers, since nurses deal with more diverse categories of patients. However, certain competence like feeding a bedridden patient is practiced by relatives or other caregivers more often and they perceived it to be satisfactory, in contrast with community nurses.

Our study helps to identify certain limitations in self-perceived competence level among nurses working in primary healthcare establishments. Thus, stoma care appeared to be the most problematic task, which is probably best explained by the relatively rare occurrence in their clinical practice. Other ambiguous issues involved provision of first aid in different emergency situations, such as dyspnea, cardiac pain, vomiting, and pain attack. Traditionally, these are the routine tasks for emergency care specialists and other medical professionals, who may encounter them more often [14]. There is obviously a large room for improvement in continuing training for nurses, since likelihood of emergency situations is very high when providing care to the severely ill patients. Nurses working in primary care establishments can also play a significant role in teaching and coaching non-medical professionals about providing care to the disabled or severely ill patients. This is another concern in continuing education of nurses, since they were seldom trained for this kind of duties [2]. Nurses and relatives need training, according to identified competences in mapping information.

However, it is important to bear in mind that nurses working in primary healthcare are very busy with a broad range of

clinical responsibilities [16] and are generally stressed-out, which may disturb them from effective implementation of patient education. There is a lack of international tools designed to assess competence in providing of care to severely ill patients at a community level. The Intensive and Critical Care Nursing Competence Scale [17] is most applied in intensive and emergency care settings. Although tool utilized for the purpose of this study was developed to measure care competence at a community level, it has certain limitations. Evidently, it does not cover some professional competence, such as familiarity with healthcare laws, skills related to decision-making and collaboration. Nevertheless, it is relatively compact and could be also used to measure competence level among non-professionals caregivers. This tool is most used before and after competence-enhancing interventions, and could guide healthcare managers in obtaining a clear vision of which areas require prioritization.

**Conclusions.** Self-assessment tools could be useful for evaluation of competence and for better understanding of needs in continuing education as well as areas for personal and professional development. There is a need in conducting periodic assessments at the nursing staff level, but also at the level of individual care providers, in order to inform of their current competence and to reveal and correct problematic issues.

At present, healthcare sector lacks service for people with life limiting conditions, who receive only fragmented care at the community level. In addition to infrastructure development, a set of measures has to be envisaged to improve nurses' competence levels, including promotion of patient education. This tool might be useful for outlining competence-building measures both for nursing staff and relatives/caregivers.

**Acknowledgments.** The authors would like to thank all nurses and relatives/caregivers of severely ill patients who agreed to take part in the study.

## REFERENCES

1. Введенская Е.С., Кобзева Л.Ф., Введенская И. И. Паллиативная помощь пожилым людям с запущенными онкологическими организационными проблемами// АДВ Геронтол. 2013; 26: 190-194.
2. Шарапиева А.М., Мысаев А.О., Абзалова Р.А., Иноуэ К. Самооценка уровня знаний и умений родственников по уходу за тяжелобольным пациентом// Медицинский журнал Западного Казахстана. 2018; 59: 65-70.
3. Almehrzi R.S. Coefficient Alpha and Reliability of Scale Scores// Appl Psychol Meas. 2013; 37: 438-459.
4. American Nurses Association. Nursing scope and standards of practice, 3rd edn// ANA, Silver Springs. 2015. <https://www.nursingworld.org/practice-policy/scope-of-practice/> (accessed 27 January 2019).
5. Benner P. From Novice to Expert. Excellence and Power in Clinical Nursing Practice// Menlo Park, CA: Addison-Wesley. 1984. <https://doi.org/10.1097/0000446-198412000-00025>
6. Bing-Jonsson P., Björk I.T., Hofoss D., Kirkevold M., Foss M. 2013. Instruments measuring nursing staff competence in community health care: a systematic literature review// Home Health Care Manage Pract. 2013; 25: 282-294.
7. Brosnan M., Evans W., Brosnan E., Brown G. Implementing objective structured clinical skills evaluation (OSCE) in nursing registration programmes in a centre in Ireland: a utilization focused evaluation// Nurse Educ Today. 2006; 26: 115-122.



8. Dauletyarova M., Semenova Y., Kaylubaeva G., et al. Are Women of East Kazakhstan Satisfied with the Quality of Maternity Care? Implementing the WHO Tool to Assess the Quality of Hospital Services// Iran J Public Health. 2016; 45: 729-738.
9. Dauletyarova M.A., Semenova Y.M., Kaylubaeva G., et al. Are Kazakhstani Women Satisfied with Antenatal Care? Implementing the WHO Tool to Assess the Quality of Antenatal Services// Int J Environ Res Public Health. 2018; 15: 325.
10. European Commission. Directive 2013/55/EU of the European Parliament and of the Council of 20 November 2013// Official Journal of the European Union. <http://bit.ly/2oPBxRp> (accessed 27 January 2019).
11. European Commission, Education, Audiovisual and Culture Executive Agency, (EACEA), Eurydice, 2015. The European higher education area in 2015: Bologna process implementation report. Luxembourg: Publications Office of the European Union. <http://bit.ly/2FNrh8> (accessed 19 February 2019)
12. Hauer E. Intervening with care: creating new infrastructures for learning and increasing quality of elderly care// Umeå: Umeå universitet. 2013: 69.
13. Hovland G., Kyrkjebø D., Andersen J.R., et al. Self-assessed competence among nurses working in municipal health-care services in Norway// Br J Community Nurs. 2018; 23: 162-169.
14. Istomina N., Suominen T., Razbadauskas A., et al. Competence of nurses and factors associated with it// Medicina (Kaunas). 2011; 47: 230-237.
15. Karlstedt M., Wadensten B., Fagerberg, I., et al. Is the competence of Swedish registered nurses working in municipal care of older people merely a question of age and postgraduate education// Scand J Caring Sci. 2015; 29: 307-316.
16. Karosas L.M. Nursing in Lithuania as perceived by Lithuanian nurses// Nursing Outlook. 1995: 43, 153-157.
17. Lakanmaa R.L., Suominen T., Perttilä J., et al. Graduating nursing students' basic competence in intensive and critical care nursing. J Clin Nurs. 2014; 23: 645-653.
18. O'Leary J. Comparison on self-assessed competence and experience among critical care nurses// J Nurs Manage. 2012; 20: 607-614.
19. Pantera E., Pourtier-Piotte C., Bensoussan L., et al. Patient education after amputation: Systematic review and experts' opinions// Ann Phys Rehabil Med. 2014; 57 : 143-158.

## SUMMARY

### SELF-ASSESSED COMPETENCE IN PROVIDING CARE TO THE SEVERELY ILL PATIENTS AMONG NURSES AND RELATIVES/CAREGIVERS IN KAZAKHSTAN

<sup>1</sup>Sharapiyeva A., <sup>2</sup>Abzalova R., <sup>3</sup>Inoue K., <sup>4</sup>Hashioka S., <sup>1</sup>Zhetmekova Zh.

<sup>1</sup>Semey Medical University, Nursing department, <sup>2</sup>City Polyclinic N13, Kazakhstan; <sup>3</sup>Kochi University, Health Service Center, Medical Sciences Cluster, Research and Education Faculty, Japan; <sup>4</sup>Shimane University, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Japan

The growing demands have been placed on nurses working in public healthcare system, mostly due to expanding set of required competence.

The presented cross-sectional study is aimed to investigate the level of self-assessed competence of community nurses in three primary health care establishments of Kazakhstan and to iden-

tify the relatives' perception of competence needed to provide medical care to their severely ill family members. The subjects enrolled into the study were 115 nurses employed in three primary healthcare establishments of Kazakhstan and 58 relatives/caregivers registered at the same establishments. Stoma care appeared to be the most problematic task for nurses in addition to providing of the first aid in different emergency situations, such as dyspnea, cardiac pain, vomiting, and pain attack. Relatives/caregivers reported satisfactory levels of such competence as feeding a bedridden patient, maintenance of basic hygiene, performing a simple physical therapy and instillation of eye/ear drops.

Our results could be useful for healthcare managers in obtaining a clear vision of which educational areas require prioritization and guide public health interventions to overcome the identified problems.

**Keywords:** nurses, relatives/carers, competence, educational needs.

## РЕЗЮМЕ

### САМООЦЕНКА КОМПЕТЕНТНОСТИ СРЕДИ МЕДСЕСТЕР И РОДСТВЕННИКОВ/ОПЕКУНОВ, УХАЖИВАЮЩИХ ЗА ТЯЖЕЛО БОЛЬНЫМИ ПАЦИЕНТАМИ В КАЗАХСТАНЕ

<sup>1</sup>Шарапиева А.М., <sup>2</sup>Абзалова Р.А., <sup>3</sup>Иноуэ К., <sup>4</sup>Хашикока С., <sup>1</sup>Жетмекова Ж.Т.

<sup>1</sup>Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», кафедра сестринского дела; <sup>2</sup>Городская поликлиника №13, Нур-Султан, Казахстан; <sup>3</sup>Университет Кочи, Центр медицинского обслуживания, Научно-образовательный факультет, кластер медицинских наук; <sup>4</sup>Университет Шиманэ, медицинский факультет, кафедра психиатрии, Япония

Растущие требования, предъявляемые к медицинским сестрам, работающим в сфере здравоохранения, связаны с расширением необходимых компетенций. Представленное поперечное исследование направлено на изучение уровня самооценки компетентности медицинских сестер в трех учреждениях первичной медико-санитарной помощи Казахстана и оценки знаний и навыков родственников, необходимых для оказания медицинской помощи своим тяжело больным членам семьи.

В исследование включены 115 медсестер, работающих в трех учреждениях первичной медицинской помощи Казахстана, и 58 родственников/опекунов, зарегистрированных в тех же учреждениях. Уход за стомой был самым проблемным навыком для медсестер, так же как и оказание первой помощи в различных чрезвычайных ситуациях, таких как одышка, боль в сердце, рвота и приступ боли. Родственники/опекуны сообщили об удовлетворительных уровнях компетенций, таких как кормление лежачего больного, соблюдение основных правил гигиены, применение простых физиотерапевтических процедур и закапывание глазных/ушных капель.

Полученные результаты могут быть полезны для менеджеров системы здравоохранения для формирования четкого представления о том, какие области образования требуют приоритизации и определения направлений общественного здравоохранения для преодоления выявленных проблем.

რეზიუმე

მძიმედ დაავადებული პაციენტების მომვლელი მედიკოსებისა და ნათესავების/მეურვეების კომპეტენტურობის თვითშეფასება ყაზახეთში

<sup>1</sup>ა.შარაპიევა, <sup>2</sup>რ.აბზალოვა, <sup>3</sup>კ.ინოი, <sup>4</sup>ს.ხაშიოკა, <sup>1</sup>ჟ.ჟეტმეკოვა

<sup>1</sup>სემეის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მედიკოსების საქმიანობის კათედრა; <sup>2</sup>ქალაქის პოლიკლინიკა №13, ნურსულტანი, ყაზახეთი; <sup>3</sup>კონის უნივერსიტეტი, სამედიცინო მომსახურების ცენტრი, სამეცნიერო-სასწავლო ფაკულტეტი, სამედიცინო მეცნიერებათა კლასტერი; <sup>4</sup>შიმანეს უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, ფსიქიატრიის კათედრა, იაპონია

ჯანდაცვის სფეროში მომუშავე მედიკოსებში მოთხოვნების ზრდა მათი აუცილებელი კომპეტენციის გაფართოებასთანაა დაკავშირებული. წარმოდგენილ ჯვარედინ კვლევაში შესწავლილია ექთნების კომპეტენტურობის თვითშეფასება ყაზახეთის პირველადი სამედიცინო-სანიტარიული დახმარების სამ

დაწესებულებაში და ნათესავების ცოდნისა და უნარების თვითშეფასება სამედიცინო დახმარების გაწევის თვალსაზრისით ოჯახის მძიმედ დაავადებული წევრისათვის. კვლევაში ჩართული იყო ყაზახეთის პირველადი სამედიცინო-სანიტარიული დახმარების სამ დაწესებულებაში მომუშავე 115 მედიკოსი და ამავე დაწესებულებებში დარეგისტრირებული 58 ნათესავი/მეურვე. მედიკოსებისათვის ყველაზე პრობლემური იყო სტომის მოვლა, ასევე, პირველი სამედიცინო დახმარების გაწევა სხვადასხვა საგანგებო სიტუაციაში, მაგალითად, ქოშინი, ტკივილი გულის მიდამოში, დეზინება და ტკივილის შეტევა. ნათესავებმა/მეურვეებმა აღნიშნეს კომპეტენციის დამაკმაყოფილებელი დონე ისეთ საკითხებში, როგორცაა მწოლიარე ავადმყოფის კვება, პიგენის ძირითადი წესების დაცვა, მარტივი ფიზიოთერაპიული პროცედურების გამოყენება და თვალის/ყურის წვეთების ჩაწვევა.

კვლევის შედეგები სასარგებლო შეიძლება იყოს ჯანდაცვის სისტემის მენეჯერებისათვის მკაფიო წარმოდგენის შექმნისათვის განათლების სფეროების პრიორიტეტიზებისა და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ძირითადი მიმართულებების განსაზღვრისათვის გამოვლენილი პრობლემების დაძლევის მიზნით.

## ОТДЕЛЬНЫЕ ПРАВОВЫЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА ЖИЗНЬ И ЭВТАНАЗИЮ

<sup>1</sup>Крайник Г.С., <sup>2</sup>Семенхин И.В., <sup>2</sup>Сидоренко О.А.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт изучения проблем преступности им. акад. В.В. Сташиса Национальной академии правовых наук Украины; <sup>2</sup>Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Усилия многочисленных правительственных и неправительственных организаций направлены на повышение эффективности и усовершенствование механизма реализации и защиты права каждого человека на жизнь. Такое значительное внимание общественных и государственных институций обусловлено тем, что подавляющее большинство демократически развитых стран и международное сообщество в лице Организации Объединенных Наций считают жизнь, здоровье, свободу, достоинство человека высшими ценностями современных обществ. Украина присоединилась к числу таких стран в 1999 году, когда решением Конституционного суда Украины была отменена смертная казнь [22]. Международные акты о правах человека, законодательство Украины, Грузии признают право на жизнь фундаментальным и неотъемлемым правом каждого физического лица, возлагая на государство обязанность уважать, гарантировать и предпринимать необходимые меры для его защиты.

По мнению некоторых авторов, каждый человек вправе произвольно распоряжаться своей жизнью – подвергать её риску (в том числе неоправданному), свободно принимать решение относительно лишения себя жизни самостоятельно либо с помощью других лиц. В попытках правового и этического обоснования приемлемости эвтаназии в научный оборот ими был введен термин «право на смерть»,

который зачастую рассматривается в смысловом единстве с правом человека на жизнь [33-35]. Тем не менее, во многих современных государствах, в том числе в странах с устойчивыми либерально-демократическими традициями, эвтаназия запрещена, а действия третьих лиц, так или иначе направленные на преждевременный уход из жизни неизлечимо больных (оказание содействия при совершении самоубийства и/или умерщвление человека по его инициативе), являются уголовно наказуемыми. Однако даже в странах, где эвтаназия официально легализована, предписанные законодательством процедуры (условия, способы) ее осуществления существенно неодинаковы, что свидетельствует об отсутствии универсального общепризнанного подхода к решению соответствующих вопросов. Комитет Совета Европы по биоэтике провел фундаментальное исследование, результаты которого отображены в документе «Вопросы и ответы по эвтаназии» от 20 января 2003 г. В документе отмечено, что четкие подходы к определению самого понятия эвтаназии и разграничению эвтаназии на данный момент не выработаны [29]. Эвтаназию на сегодняшний день принято относить к так называемым «открытым моральным проблемам» [1].

На протяжении всей истории человечества соответствующие проблемы решались по-разному: в странах, где сильны

религиозные традиции, наблюдается крайне негативное отношение к эвтаназии. В своем недавнем выступлении Папа Римский Франциск призвал уважать ценности каждой человеческой жизни и противостоять культуре смерти, отмечая, что «современные представления об эвтаназии основываются не на стремлении обеспечить личную свободу индивида, как это может показаться на первый взгляд, а скорее на утилитарном подходе к человеческой жизни. Если у человека нет шансов на улучшение состояния здоровья, возможности избежать боли и страданий, то дальнейшее существование по сути считается нецелесообразным или рассматривается с точки зрения материальных затрат, сопряженных с его поддержанием. Усилия же, направленные на поддержку больных на всех стадиях болезни посредством предоставления соответствующей паллиативной помощи, являются более важными, гуманными с точки зрения признания ценности каждого человека и его жизни» [17]. В связи с этим сложно представить, чтобы даже в отдаленном будущем, например, в Италии (тем более в Ватикане) будет легализована эвтаназия. Как представляется, универсальных решений этих проблем в условиях существующего культурного многообразия выработать не удастся – т.е. решений, которые могут быть приемлемы для всех народов и культур.

Считаем, что соответствующие вопросы - главный из них: является ли эвтаназия правомерной? следует решать на уровне национальных законодательств с учетом существующих традиций, мировоззренческих, культурно-духовных доминант социума и других факторов.

Проведённое исследование является актуальным с точки зрения необходимости усовершенствования механизма реализации и защиты отдельных прав и свобод человека в Украине. Рассмотрены правовые, медицинские, этические аспекты права на жизнь и эвтаназию. Сделан вывод относительно возможности легализации эвтаназии в Украине.

Значимые с теоретической и практической точки зрения вопросы, касающиеся содержания, условий, форм и способов реализации, защиты права на жизнь, являются предметом многочисленных научных исследований. Среди них можно выделить работы О.А. Мирошниченко, А.В. Петришина, С.Д. Порошук, П.М. Рабиновича [14,23,28,31,32]. Эвтаназия, которую принято определять как «умышленное лишение жизни человека, страдающего неизлечимой болезнью, с целью прекращения его страданий» [2], на сегодняшний день является междисциплинарным предметом исследований, «общей территорией» для юриспруденции, философии, социологии, теологии, медицинской этики.

Цель исследования – разработать пути решения вопросов защиты прав человека, в частности прав и свобод лиц, страдающих от смертельных и неизлечимых заболеваний и определить и обосновать возможности усовершенствования законодательства об эвтаназии.

**Материал и методы.** Проанализирован опыт Украины и зарубежных стран о изучаемом вопросе, использованы методы: сравнительно-правовой, статистический, индукции, анализа, синтеза, экстраполяции.

**Результаты и обсуждение.** Первым международным документом, в котором чётко закреплено право каждого человека на жизнь, является Всеобщая декларация прав человека, принятая ООН в 1948 году [6]. Положение декларации о том, что каждый человек имеет право на жизнь, на свободу и на личную неприкосновенность, является всеобщим стандартом, общепризнанной нормой международного права в сфере прав человека, которую должны уважать

и соблюдать все государства. Соответствующее положение отображено в Международном пакте о гражданских и политических правах 1966 года, согласно которому введены четкие ограничения на применения смертной казни [13]. Протоколом № 13 к Конвенции о защите прав человека и основных свобод смертная казнь как вид наказания отменена без каких-либо исключений [7]. На уровне правовой доктрины право на жизнь признается высшей ценностью, фундаментальным неимущественным правом человека [10-12,14,15,18,20,21,23,28].

Согласно Конституции Украины, право на жизнь является неотъемлемым (ст. 27), неотчуждаемым и нерушимым (ст. 21). Право на жизнь принадлежит человеку от рождения и защищается государством [9]. Лишение человека жизни государством вследствие применения смертной казни как вида наказания, даже в пределах положений, определенных законом, является отменой неотъемлемого права человека на жизнь, не соответствующим Конституции Украины [22]. В соответствии со ст. 10 Конституции Грузии, жизнь и физическая неприкосновенность человека охраняется законом, смертная казнь запрещена [8].

На современном этапе практика законодательного определения содержания права человека на жизнь и его защиту, прежде всего, судебную, является неоднородной; многие решения ЕСПЧ по делам против Украины относительно нарушения права на жизнь [24-26] свидетельствуют о недостаточном уровне его научного изучения и практической реализации, недостаточной эффективности существующего механизма реализации и защиты прав и свобод человека. Одной из основных проблем относительно нарушения Украиной своих обязательств в рамках ст. 2 Конвенции о защите прав человека и основных свобод 1950 г. (далее – Конвенция) [7] является продолжительность и неэффективность расследования. Так, в деле «Арская против Украины» (Case of Arskaya v. Ukraine) Европейский суд по правам человека (далее – ЕСПЧ) признал, что: 1) имело место нарушение процессуального аспекта ст. 2 Конвенции – государство Украина не обеспечило необходимые средства юридической защиты, позволяющие устанавливать факты, привлекать виновных лиц к ответственности за противоправное посягательство на жизнь человека (расследование причин смерти сына заявительницы продолжалось с апреля 2001 г. по август 2008 г., было неоправданно длительным; неоднократное возвращение дела на дополнительное расследование свидетельствует о серьезных недостатках уголовного расследования); 2) государство Украина не выполнило позитивное обязательство относительно создания необходимых правовых основ для охраны жизни пациентов – не было обеспечено соответствующее законодательство в сфере здравоохранения. Внутреннее расследование, инициированное Министерством охраны здоровья, установило, что медицинский персонал не осуществил необходимых организационных и процедурных мероприятий относительно погибшего пациента. Пациент не был обеспечен специализированной реанимационной помощью, поскольку в больнице, куда он был госпитализирован, таковая не предоставлялась. В тоже время, в соответствии с действующими на тот момент юридическими правилами, он не мог быть переведен в отделение интенсивной терапии в другую больницу. Ситуация с наличием неоправданно длительных сроков расследования и неоднократным возвращением дел на дополнительное расследование свидетельствует о серьезных недостатках уголовного процессуального законодательства

Украины, что влияет на расследования уголовных дел. Это, в свою очередь, требует внесения изменений в Уголовный процессуальный кодекс Украины.

Ст. 2 Конвенции (ратифицирована Украиной в 1997 г., Грузией в 1999 г.) гласит, что право каждого человека на жизнь охраняется законом. Никто не может быть умышленно лишен жизни иначе как во исполнение смертного приговора, вынесенного судом за совершение преступления, в отношении которого законом предусмотрено такое наказание [7]. Конвенция обязывает государства не только воздерживаться от преднамеренного и незаконного лишения жизни, но и принимать надлежащие меры для обеспечения защиты жизни людей, в том числе путем введения в действие эффективных уголовно-правовых норм, направленных на удержание человека от совершения преступлений против личности. Анализ прецедентной практики ЕСПЧ свидетельствует, что Суд не рассматривает право на [достойную] смерть как составляющую часть права на жизнь, которое защищается ст. 2 Конвенции. Соответствующая позиция отображена в решении Суда по делу «Притти против Соединенного королевства» (Case of Pretty v. The United Kingdom), рассматривавшегося в 2002 г. Согласно заявления Д. Притти, страдающей неизлечимым прогрессирующим заболеванием (боковой амиотрофический склероз), которое привело к параличу, отказ правоохранительных органов дать обязательство не подвергать ее мужа судебному преследованию в случае, если тот поможет ей совершить самоубийство (такие действия являются уголовно наказуемыми в соответствии со ст. 2 Закона «О самоубийствах» 1961 г.) ущемляли ее права, предусмотренные Конвенцией. ЕСПЧ пришел к выводу, что статья 2 Конвенции не затрагивает вопросов, имеющих отношение к качеству жизни или к тому, как человек ей распоряжается. При толковании этой статьи Конвенции нельзя, не искажая ее содержания, прийти к выводу, что она наделяет человека диаметрально противоположным правом — правом на смерть; не может она и создавать право на самоопределение, то есть предоставлять человеку возможность принять решение умереть, а не жить. ЕСПЧ отметил, что из статьи 2 Конвенции нельзя вывести права на смерть — ни от руки третьего лица, ни с помощью какого-либо органа государственной власти. Нормы Конвенции никому не дают право требовать от государств, ее ратифицировавших, разрешение или облегчение смерти неизлечимо больных людей. В этом деле не была доказана справедливость предположения того, что если Соединенное Королевство не разрешит оказывать содействие при совершении самоубийства, нарушит свои обязательства по статье 2 Конвенции [19]. Иными словами, на государства, ратифицировавших Конвенцию, не возлагается юридическая обязанность гарантировать и защищать так называемое «право на смерть». В то же время нет и веских оснований считать, что узаконение государствами спокойной и легкой смерти является прямым нарушением норм Конвенции. В вопросах легализации эвтаназии (определения условий, порядка осуществления) решающее значение фактически приобретает принцип признания права и практики конкретных стран, которые по своему усмотрению регулируют соответствующие отношения, что позволяет пересмотр законодательно закрепленного в Украине запрета на эвтаназию.

Среди учёных есть как сторонники, так и противники эвтаназии. Например, М. Малеина [11] полагает, что в законе должна быть разрешена и активная, и пассивная эвтаназия.

Не каждый имеет силы лежать парализованным, чувствуя постоянные острые боли. Поэтому решение об эвтаназии должно приниматься самим пациентом. Вопрос - стоит ли жизнь продолжать, ни одно человеческое существо не может решить за другое. Поэтому на момент принятия решения гражданин должен быть дееспособным, не страдать какой-либо болезнью, сопровождающейся навязчивыми идеями о смерти. Согласно М. Малеина [11], если пациент находится в бессознательном состоянии и ранее не оформил должным образом своего согласия на эвтаназию, то соответствующие меры не могут применяться. В. Глушков считает легализацию эвтаназии в нашем обществе неосуществимой, поскольку эта идея не имеет под собой этических оснований [3]. По мнению О. Мирошниченко, только контролируемые процедуры и четко определённые правила применения эвтаназии позволят конец произвольной системе, существующей в странах Европы [12].

Анализ законодательства и судебной практики свидетельствует, что во многих странах пассивная эвтаназия – прекращение врачами по требованию неизлечимо больного человека поддерживающей терапии – считается законной. Например, в решении по делу Airedale NHS Trust v. Bland (1993) Апелляционным судом Соединенного Королевства указывается, что принцип самоопределения требует уважения желаний больного человека. Если совершеннолетнее лицо, способное ясно мыслить, не соглашается на уход или лечение, с помощью которых наступление его смерти может или должно быть отсрочено, врачи должны выполнить это желание. В данном случае принцип неприкосновенности человеческой жизни должен уступить место принципу самоопределения [30]. Соответствующий подход подтвержден в решении по делу Ms B. v. an NHS Hospital (2002). Апелляционный суд установил, что действия медицинских работников, направленные на принудительное поддержание жизни заявительницы с помощью аппарата искусственной вентиляции легких, вопреки ее осознанному и настойчивому требованию не препятствовать течению естественного процесса умирания, является противозаконным вторжением в ее частную жизнь и нарушает принцип самоопределения [5]. Соответствующий подход также отображен в прецедентной практике ЕСПЧ. Так, в решении по делу «Притти против Соединенного королевства» отмечено, что оказание медицинской помощи совершеннолетнему пациенту, находившемуся в ясном рассудке, без его согласия, является серьезным посягательством на физическую неприкосновенность личности и нарушает право человека на уважение его личной жизни, защищаемое ст. 8 Конвенции [19]. Данный принцип является общепризнанным в медицинской этике. В Декларации об эвтаназии, принятой 39-ой Всемирной Медицинской Ассамблеей в 1987 году, указано, что «акт преднамеренного лишения жизни пациента, даже по просьбе самого пациента или его близких родственников, является неэтичным. Это не освобождает врача от принятия во внимание желания больного, чтобы природные процессы умирания шли своим ходом в заключительной фазе заболевания» [4].

В соответствии со ст. 52 Основ законодательства Украины об охране здоровья, медицинским работникам запрещается осуществление эвтаназии – умышленного ускорения смерти или умерщвление неизлечимо больного с целью прекращения его страданий [16]. Гражданский кодекс Украины (ст. 281) запрещает удовлетворять просьбу физического лица о прекращении его жизни. В

Украине согласие потерпевшего на лишение его жизни не рассматривается как обстоятельство, исключая преступность деяния. Активная эвтаназия квалифицируется в настоящее время как умышленное убийство, ответственность за которое предусмотрена ст. 115 Уголовного кодекса Украины. Мотив сострадания в данном случае может быть по усмотрению суда учтен как смягчающее наказание обстоятельство. Предоставление медицинскими работниками информации и/или средств (препаратов), необходимых для совершения самоубийства, может квалифицироваться как доведение до самоубийства и является уголовно наказуемым деянием в соответствии со ст. 120 Уголовного кодекса Украины (доведение лица до самоубийства или до покушения на самоубийство, что является следствием жестокого с ним обращения, шантажа, систематического унижения его человеческого достоинства или систематического противоправного принуждения к действиям, которые противоречат его воле, склонение к самоубийству, а также других действий, способствующих совершению самоубийств). Такое законодательное решение существенно нарушает право неизлечимо больных людей на достойную смерть.

Для лиц, страдающих смертельными и неизлечимыми заболеваниями (боковой амиотрофический склероз, терминальные стадии онкологических заболеваний), жизнь из блага фактически превращается в тягость. Известно, что паллиативная помощь далеко не во всех случаях является эффективной, не всегда дает возможность человеку провести последний период жизни, избежав мучений и унижительного положения. Мы убеждены, что в таких случаях никто не имеет ни морального, ни юридического права обязать физическое лицо проводить последние дни своей жизни, испытывая постоянные физические и психологические страдания и теряя человеческое достоинство. В то же время участие врачей в умышленном ускорении смерти или умерщвлении неизлечимо больных людей с целью прекращения страданий не может считаться обязательной составляющей их профессиональной деятельности. Подобные действия могут противоречить религиозным и/или моральным убеждениям медицинских работников, которые в таких случаях следует обязательно учитывать и уважать. Иными словами, участие в осуществлении эвтаназии следует рассматривать исключительно как добровольный акт медицинского работника, которому должна быть обеспечена возможность отказаться от таких действий без риска быть привлеченным к дисциплинарной или уголовной ответственности.

В некоторых зарубежных странах согласие или просьба потерпевшего признается обстоятельством, смягчающим ответственность. Например, согласно пункту 1 ст. 150 УК Республики Польша, убийство человека по его просьбе и под влиянием сострадания к нему относится к привилегированному виду убийства и предусматривает наказание в виде лишения свободы от 3 месяцев до 5 лет. Пункт 2 ст. 150: «В исключительных случаях суд может применить чрезвычайное смягчение наказания или даже отступить от его назначения». Часть 3 ст. 143 УК Королевства Испании предусматривает «лишением свободы на срок от шести до десяти лет наказывается лицо, содействие которого привело к наступлению смерти другого лица» [27].

Случаи ухода из жизни неизлечимо больных людей посредством добровольной активной эвтаназии, самоубийства с помощью врача, пассивной эвтаназии являются далеко не

единичными в медицинской практике тех государств, где такие действия являются уголовно наказуемыми. Подготовка и осуществление подобных действий происходит в условиях секретности и отсутствия какого-либо внешнего контроля, соблюдения порядка и процедур, что характерно и для украинских реалий. Такой подход следует считать неприемлемым, так как сопряжен с реальными рисками всевозможных злоупотреблений, в том числе со стороны родственников неизлечимо больных лиц и медицинских работников. В то же время уголовные и дисциплинарные санкции в отношении последних применяются крайне редко. Действующие нормативные запреты эвтаназии фактически не действуют, создавая лишь видимость правового регулирования. Такой разительный разрыв между требованиями закона и фактическим положением дел вряд ли можно считать допустимым, если официальные власти хотят сохранить уважение к верховенству права. Чтобы вывести соответствующую практику из серой зоны неопределенности и минимизировать злоупотребления путем установления строгих и прозрачных процедур, механизмов и критериев, в Нидерландах и Бельгии в 2002 году приняты законы, позволяющие медицинским работникам, удовлетворяющих просьбу пациентов о добровольной активной эвтаназии или самоубийстве с помощью врача, избежать уголовного преследования. По нашему мнению, такой подход является целесообразным, его следует в будущем применить в Украине.

Предлагаем: 1) сформулировать ст. 52 Закона Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении» в следующей редакции: «Медицинским работникам разрешается осуществлять эвтаназию – умышленное ускорение смерти или умерщвление неизлечимо больного с целью прекращения его страданий при наличии его согласия и заключения комиссии, состоящей не менее чем из трех врачей, по неизлечимости болезни, которая вызывает существенные физические муки (страдания) больного»; 2) исключить из Гражданского кодекса Украины норму, запрещающую удовлетворять просьбу физического лица о прекращении его жизни; 3) с целью установления строгих и прозрачных процедур, механизмов и критериев осуществления эвтаназии разработать и ввести в законодательное поле Украины специальный закон об эвтаназии.

#### **Выводы.**

С целью лучшей защиты права человека на жизнь улучшения реализации ст. 2 Конвенции о защите прав человека и основоположных свобод, а также уменьшения количества решений ЕСПЧ против Украины, предлагаем избегать неоправданно длительных сроков расследования причин смерти граждан, что требует отображения в Уголовном процессуальном кодексе Украины.

Авторы считают целесообразным внести дополнение в ст. 52 Закона Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении»: «Медицинским работникам разрешается осуществлять эвтаназию – умышленное ускорение смерти или умерщвление неизлечимо больного с целью прекращения его страданий при наличии его согласия и заключения комиссии, состоящей не менее чем из трех врачей по неизлечимости болезни, которая вызывает существенные физические муки (страдания) больного».

Для установления строгих и прозрачных процедур, механизмов и критериев осуществления эвтаназии, а также реализации права на жизнь предлагается разработать и ввести в законодательное поле Украины специальный закон об эвтаназии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Апресян Р. Г. Проблемы прикладной этики. <https://fil.wikireading.ru/63776>
2. Глушков В.О., Гришук В.К. Эвтаназия. Велика юридична енциклопедія у 20 томах. Том 17. Кримінальне право / редкол. В.Я Тацій (голова), В.І.Борисов (заст. голови) та ін.; Нац. акад. прав. наук України; Ін-т держави і права ім. В.М. Корецького НАН України; Нац. юрид. ун-т ім. Ярослава Мудрого. Харків: Право, 2017. 1064 с. С. 180–183.
3. Глушков В.А. Проблемы уголовно-правовой ответственности за общественно опасные деяния в сфере медицинского обслуживания: автореф. дис. ... докт. юрид. наук: 12.00.08. Киев: Киевский национальный ун-т им. Тараса Шевченка, 1990. 38 с.
4. Декларация об эвтаназии. Принята 39-й Всемирной медицинской ассамблеей. Мадрид, Испания, 1987 г. / [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_329](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_329)
5. Дело «мисс Б.». Как ей разрешили умереть. Тема дня. 2002. 30 апреля.
6. Загальна декларація прав людини від 10 грудня 1948 р. / [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_015](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015)
7. Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод від 4 листопада 1950 р. Конвенцію ратифіковано Україною (Закон № 475/97-ВР від 17.07.1997; дата набрання чинності для України 11.09.1997). / [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_004](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_004).
8. Конституция Грузии от 24 августа 1995 года / <https://matsne.gov.ge/ru/document/view/30346?publication=35>
9. Конституція України від 28 червня 1996 р. № 254к/96-ВР. Відомості Верховної Ради України. 1996. № 30. Ст. 141.
10. Кузьменко Я. П. Право на життя як природне право людини: теоретико-правовий аналіз. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія право. Вип. 46. Том 1. 2017, 15–18.
11. Малейна М.Н. Личные неимущественные права граждан: понятие, осуществление, защита. 2 изд., испр. и доп. Москва : МЗ–Пресс, 2001, 70–71.
12. Мирошниченко О. А. Эвтаназия – проблема международно-правового и национально-правового регулирования Проблемы законности: Респ. міжвідомчий наук. збірник / Відп. ред. В.Я. Тацій. Харків: Нац. юрид. акад. України, 2004. Вип. 65, 194–201.
13. Міжнародний пакт про громадянські і політичні права від 16 грудня 1966 р. (ратифіковано Указом Президії Верховної Ради Української РСР № 2148-VIII від 19.10.1973). / [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_043](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_043).
14. Мірошниченко О. А. Право людини на життя (теорія та практика міжнародного співробітництва): автореф. дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.11 – міжнародне право. Харків: Національна юридична академія імені Ярослава Мудрого, 2005. 20 с.
15. Нагорная И.И. Уголовно-правовая охрана жизни и здоровья человека при оказании медицинских услуг (на примере России, США и Франции): дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.08. Москва: Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 2013. 324.
16. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19 листопада 1992р. 2801-ХІІ. Відомості Верховної Ради України. 1993. № 4. Ст. 19. / <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
17. Папа до онкологів: шанувати цінність кожної людини й протистояти культурі смерті. <http://catholicnews.org.ua/papa-do-onkologiv-shanuvati-cinnist-kozhnoyi-lyudini-y-protistoyati-kulturi-smerti>.
18. Подковенко Т.О., Бобер С.Ю. Право на життя як найвища цінність. Порівняльно-аналітичне право. 2016. № 3, 34–38.
19. Практика Європейського суду з прав людини. Рішення. Коментарі. 2002. № 2. 183 с.
20. Пунда О.О. Право на життя. Вісник Хмельницького інституту регіонального управління та права: Науковий часопис. 2003. № 2 (6) / Хмельниц. ін-т регіон. упр. та права. 2003, 58–64.
21. Річко О. Право на життя. / <https://helsinki.org.ua/pravo-na-zhyttya-o-richko/>
22. Рішення Конституційного Суду України у справі за конституційним поданням 51 народного депутата України щодо відповідності Конституції України (конституційності) положень статей 24, 58, 59, 60, 93, 190-1 Кримінального кодексу України в частині, що передбачає смертну кару як вид покарання від 29 грудня 1999 року № 11-рп/1999 / <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v011p710-99>.
23. Слома В. М. Право на життя як особисте немайнове право фізичної особи. Юридичний вісник. № 1 (22). 2012, 77–81.
24. Справа «Арская проти України» (case of «Arskaya v. Ukraine»). Заява № 45076/05. Рішення Європейського суду з прав людини від 5 грудня 2013 р. / <https://minjust.gov.ua/m/stattya-2-pravo-na-jittya-4198>.
25. Справа «Барсукови проти України» (case of «Barsukov v. Ukraine»). Заява № 23081/07. Рішення Європейського суду з прав людини від 26 лютого 2015 р. / <https://minjust.gov.ua/m/stattya-2-pravo-na-jittya-4198>
26. Справа «Андреева проти України» (case of «Andreyeva v. Ukraine»). Заява № 24385/10. Рішення Європейського суду з прав людини від 29 січня 2019 р. / <https://minjust.gov.ua/m/stattya-2-pravo-na-jittya-4198>.
27. Станіч В.С. Кримінальний кодекс Королівства Іспанія / під ред. В.Л. Менчинського. Київ : ОВК, 2017. 284 с.
28. Федорова А.Л. Право на життя як невід'ємне природне право людини. Актуальні проблеми міжнародних відносин. Випуск 83. Частина 2. 2009, 43–49.
29. Answers euthanasia questionnaire. Committee on Bioethics. Council of Europe. 20 of January, 2003.
30. Airedale National Health Service Trust v Bland, [1993] 1 All ER 864.
31. Петришин О.В. Право як соціальне явище: особливості юридичного підходу. Проблеми філософії права. 2006–2007. Том IV-V. С. 73–83.
32. Рабінович П.М. Конституційне забезпечення прав людини і громадянина в Україні: основні напрямки удосконалення. Наукові праці Одеської національної юридичної академії. Одеса: Юрид. л-ра. 2008. Т. 7. С. 94–101.
33. Дмитриев Ю.А., Шленева Е.В. Право человека в Российской Федерации на осуществление эвтаназии. Государство и право. 2000. № 11, 48–56.
34. Красиков А.Н. Преступления против жизни человека на жизнь: в аспектах de lege lata и de lege ferenda. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1999. 220 с.
35. Антоненко М.М. Эвтаназия как разновидность убийства в головном праве России): дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.08. Калининград: Балтийский федеральный университет имени Иммуила Канта, 2018. 253 с.

## SUMMARY

### SEPARATE LEGAL AND MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF THE REALIZATION OF THE RIGHT TO LIFE AND EUTHANASIA IN UKRAINE

<sup>1</sup>Krainyk H., <sup>2</sup>Semenikhin I., <sup>2</sup>Sydorenko O.

<sup>1</sup>Academician Stashis Scientific Research Institute for the Study of Crime Problems National Academy of Law Sciences of Ukraine; <sup>2</sup>Yaroslav Mudry National Law University, Kharkiv, Ukraine

In order to better protect the human right to life, to improve the implementation of Art. 2 of the European Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms, as well as the reduction of the number of judgments of the European Court of Human Rights against Ukraine, we propose avoid unjustifiably lengthy investigations into the causes of death of citizens and provide specialized resuscitation assistance to all who need it.

Share Art. 52 of the Law of Ukraine "Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care" the following wording: "Medical workers are allowed to euthanize - intentionally accelerating the death or death of a terminally ill patient in order to end his or her suffering, subject to his consent and the conclusion of the commission, which is not less than of three doctors on the incurability of a disease that causes significant physical pain (suffering) for the patient".

**Keywords:** the right to life, abortion, transplantation of human organs and other anatomical materials.

## РЕЗЮМЕ

### ОТДЕЛЬНЫЕ ПРАВОВЫЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВА НА ЖИЗНЬ И ЭВТАНАЗИЮ В УКРАИНЕ

<sup>1</sup>Крайник Г.С., <sup>2</sup>Семенихин И.В., <sup>2</sup>Сидоренко О.А.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт изучения проблем преступности им. акад. В.В. Сташиса Национальной академии правовых наук Украины; <sup>2</sup>Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Цель исследования – разработать научно обоснованные пути решения вопросов защиты прав человека в Украине, в частности прав и свобод лиц, страдающих от смертельных и неизлечимых заболеваний и определить возможности усовершенствования законодательства об эвтаназии.

В статье проанализирован опыт Украины и зарубежных стран, использованы сравнительно-правовой и статисти-

ческий методы, методы индукции, анализа, синтеза, экстраполяции.

На основании анализа и синтеза исследованного материала, авторы считают целесообразным внести изменения в ст. 52 Закона Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении», в частности внести дополнение - «Медицинским работникам разрешается осуществлять эвтаназию – умышленное ускорение смерти или умерщвление неизлечимо больного с целью прекращения его страданий при наличии его согласия и заключения комиссии, состоящей не менее чем из трех врачей по неизлечимости болезни, которая вызывает существенные физические муки (страдания) больного».

## რეზიუმე

სიცოცხლის უფლების რეალიზებისა და ევთანაზიის ცალკეული სამართლებრივი და სამედიცინო-სოციალური ასპექტები უკრაინაში

<sup>1</sup>გ.კრაინიკი, <sup>2</sup>ი.სემენიხინი, <sup>2</sup>ო.სიდორენკო

<sup>1</sup>აკად. ვ.სტაშისის სახელობის დანაშაულის პრობლემების შესწავლის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, სამართლებრივ მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, უკრაინა; <sup>2</sup>იაროსლავ მუდრის სახელობის ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მეცნიერულად დასაბუთებული გზების შემუშავება უკრაინაში ადამიანის უფლებათა დაცვის საკითხებთან მიმართებით, კერძოდ, სასიკვდილო ან უნკურნებელი სენით დაავადებული ადამიანების უფლებებისა და თავისუფლებების შესახებ, ასევე, ევთანაზიის შესახებ კანონმდებლობის სრულყოფის შესაძლებლობების განსაზღვრა.

სტატიაში გაანალიზებულია უკრაინისა და საზღვარგარეთის ქვეყნების გამოცდილება, გამოყენებულია შედარებით-სამართლებრივი, სტატისტიკური, ინდუქციის, ანალიზის, სინთეზის და ექსტრაპოლაციის მეთოდები.

გამოკვლეული მასალის ანალიზისა და სინთეზის საფუძველზე ავტორები მიზანშეწონილად მიიჩნევენ დამატების შეტანას კანონის “უკრაინის კანონმდებლობის საფუძვლები ჯანმრთელობის დაცვის შესახებ” მ. 52-ში, კერძოდ, “მედიცინის მუშაკებს ეძლევათ უფლება განახორციელონ ევთანაზია – უნკურნებელი ავადმყოფის სიკვდილის შეგნებული დაქარება ან მოკვდინება მისი ტანჯვის შეწყვეტის მიზნით ამ უკანასკნელის თანხმობის და არაუმცირეს სამი ექიმისაგან შემდგარი კომისიის დასკვნის არსებობის შემთხვევაში დაავადების განუკურნებლობის შესახებ, რომელიც იწვევს ავადმყოფის ფიზიკურ ტანჯვას”.

## КОНСТИТУЦИОННЫЕ ОСНОВЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРАВА ЧЕЛОВЕКА НА ЗДОРОВЬЕ: СРАВНИТЕЛЬНО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

<sup>1</sup>Шевченко А.Е., <sup>1</sup>Кудин С.В., <sup>2</sup>Светличний А.П., <sup>3</sup>Коротун Е.Н., <sup>4</sup>Загуменная Ю.А.

<sup>1</sup>Университет государственной фискальной службы Украины; <sup>2</sup>Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины; <sup>3</sup>Научно-исследовательский институт публичного права;

<sup>4</sup>Харьковский национальный университет внутренних дел, Украина

Существенное ухудшение экологической ситуации и состояния окружающей природной среды в Украине в последней четверти XX в. - начале XXI в. связаны с комплексом проблем: авариями техногенного характера (например, авария на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 г.), загрязнением атмосферного воздуха путем отбросов промышленных отходов и увеличения использования автотранспортных средств, ухудшением экологического состояния водных ресурсов, в совокупности с ухудшением качества употребляемых продуктов питания, ведением нездорового образа жизни (особенно среди молодежи), неудовлетворительной ситуацией в сфере здравоохранения – привело к росту количества заболеваний (онкологические заболевания, туберкулез) и сокращению продолжительности жизни среди украинцев. По состоянию на май 2018 г. она является самой низкой в Европе, средний возраст женщин составляет 77 лет, мужчин – 67 [21]. В проекте Концепции построения новой национальной системы здравоохранения Украины указывается, что Украина имеет один из худших показателей среди систем здравоохранения в европейском регионе и находится на втором месте по уровню смертности (14,9 на 1000 населения), которая увеличилась на 12,7% за последние 20 лет, тогда как в Европейском Союзе (далее – ЕС) этот показатель уменьшился на 6,7%. При этом 1/4 от общей смертности составляет смертность среди трудоспособного населения (а для мужчин это 1/3 всех смертей) [16].

В целом, отмечается ухудшение демографической ситуации. В настоящее время речь идет не только об ее улучшении, сколько о сохранении генофонда нации, что влияет на национальную безопасность государства, так как создание действенного механизма защиты прав человека является залогом минимизации угроз для национальной безопасности Украины, что особенно актуально в нынешних условиях.

Вышеизложенное актуализирует решения проблемы обеспечения права человека на здоровье, в первую очередь – на конституционном уровне, а также создание действенного механизма его реализации. Так, в разделе II Основного закона Украины закреплены природные, политические, социальные, экономические, культурные, семейные, экологические, информационные и другие права и свободы человека и гражданина в Украине [27]. При этом стремление Украины вступить в ЕС, свидетельством чего является подписание Соглашения об ассоциации между Украиной и ЕС 21.03.2014 и 27.07.2014 г., в которой закреплено, что «сотрудничество в сфере юстиции, свободы и безопасности будет происходить на основе принципа уважения прав человека и основных свобод» (ст. 14) [22], накладывает свой отпечаток и на необходимость обращения к опыту закрепления конституционных принципов обеспечения права человека на здоровье в странах, принадлежащих к ЕС.

В этом контексте целесообразно осуществить сравнительный анализ конституционных принципов обеспечения права человека на здоровье в Украине, Чешской и Польской

Республиках (далее – Польша, Чехия). Основанием выбора конституций этих стран является то, что они, во-первых, как и Украина, долгое время находились в советской политико-правовой системе, во-вторых, не только присоединились к условиям Маастрихтского договора о создании ЕС 1992 г., но и являются одними из последовательных сторонников вступления Украины в ЕС, в-третьих, эти государства объединены давними историческими отношениями дружбы и сотрудничества, а в правовой сфере – взаимной рецепцией норм законодательства, их адаптацией к местным условиям.

Целью исследования явилось на основе компаративно-правового исследования определить общие и отличительные черты конституционного обеспечения права человека на здоровье в Украине, Чехии и Польше.

Основной задачей является обобщение опыта Чехии и Польши, и с учетом этого опыта разработать пути совершенствования конституционного законодательства Украины в этой сфере.

**Материал и методы.** В ходе исследования использовались общенаучные и специальные методы исследования:

– диалектический метод направлен на доведение целостности конституционных принципов обеспечения права на здоровье человека, возможности их постоянного развития как результат перманентного наполнения действующего конституционного законодательства Украины новыми инновационными предложениями;

– методы анализа и синтеза, позволяющие определить сущность права на здоровье человека в системе охраны здоровья;

– метод герменевтики использован для авторской и критической интерпретации содержания научных трудов ученых, в которых в той или иной степени содержатся исследования конституционных принципов обеспечения права на здоровье человека в Украине, Польше и Чехии;

– системный метод для исследования сущности конституционных принципов обеспечения права на здоровье человека в Украине, Польше и Чехии, имеющих свои структурные и логически связанные между собой элементы;

– функциональный метод - для выявления места и значения каждого из элементов конституционных основ обеспечения права на здоровье человека в Украине, Польше и Чехии;

– компаративно-сравнительный метод - для выявления общих и отличительных особенностей конституционно-правового закрепления права на здоровье человека в Украине, Польше и Чехии.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно статье 3 Конституции Украины 1996 г., «Человек, его жизнь и здоровье, честь и достоинство, неприкосновенность и безопасность признаются в Украине наивысшей социальной ценностью. Права и свободы человека и их гарантии определяют содержание и направленность деятельности государства. Государство отвечает перед человеком за свою деятельность. Утверждение и обеспечение прав и свобод человека является главной обязанностью государства» [7].



Из данного основополагающего принципа закономерно вытекает логика построения приоритетных функций государства, стратегических и тактических целей его деятельности. Поэтому права и свободы человека и гражданина закреплены в разделе II Основного закона Украины. А их конституционное закрепление как наивысшей ценности и соответствие международным нормам права является признаком демократического государства. При этом неотъемлемым и незабываемым правом каждого человека выступает право на охрану здоровья [19].

Поскольку право на здоровье относится к группе неотъемлемых прав человека, то закономерно, что законодатель уделит внимание его конституционному обеспечению уже в первых статьях раздела II Конституции. Так, в ч. 3 ст. 27 отмечается, что «Каждый имеет право защищать свою жизнь и здоровье, жизнь и здоровье других людей от противоправных посягательств». Хотя ст. 28 непосредственно не раскрывает содержания права на здоровье, однако юридический анализ ее текста свидетельствует о стремлении государства обеспечить это право: «Никто не может быть подвергнут пыткам, жестокому, бесчеловечному или унижающему его достоинство обращению или наказанию. Ни один человек без его добровольного согласия не может быть подвергнут медицинским, научным или иным опытам (чч. 2 и 3) [7].

С правом на здоровье тесно связаны и другие права, т.е. они логично дополняют или раскрывают содержание права на здоровье, в частности в ч. 1-3 ст. 49 приведено, что «Каждый имеет право на охрану здоровья, медицинскую помощь и медицинское страхование. Охрана здоровья обеспечивается государственным финансированием соответствующих социально-экономических, медико-санитарных и оздоровительно-профилактических программ. Государство создает условия для эффективного и доступного для всех граждан медицинского обслуживания. В государственных и коммунальных учреждениях здравоохранения медицинская помощь предоставляется бесплатно; существующая сеть таких учреждений не может быть сокращена. Государство способствует развитию лечебных учреждений всех форм собственности» [7].

Существует Решение Конституционного Суда Украины от 29 мая 2002 года № 10-рп/2002 по делу о конституционном представлении 53 народных депутатов Украины относительно официального толкования положения ч. 3 ст. 49 Конституции Украины «в государственных и коммунальных учреждениях здравоохранения медицинская помощь предоставляется бесплатно» (дело о бесплатной медицинской помощи). В этом решении указано, что положение ч. 3 ст. 49 Конституции Украины следует понимать так, что «в государственных и коммунальных учреждениях здравоохранения медицинская помощь предоставляется всем гражданам независимо от ее объема и без предварительного, текущего или последующего их расчета за предоставление такой помощи» [17]. Данное решение является значимым, так как определяет обязанность государственных и коммунальных (муниципальных) учреждений здравоохранения безусловно оказывать медицинскую помощь на безвозмездной основе.

С правом на здоровье связано и закрепленное в ст. 50 Конституции Украины право каждого на безопасную для жизни и здоровья окружающую среду и на возмещение причиненного нарушением этого права вреда. Кроме того, ч. 2 ст. 50 определяет, что «каждому гарантируется право свободного

доступа к информации о состоянии окружающей среды, о качестве пищевых продуктов и предметов быта, а также право на ее распространение. Такая информация никем не может быть засекречена» [7].

Право человека на здоровье закреплено и в других нормативно-правовых актах, которые по своему характеру являются конституционными, поскольку детализируют соответствующие статьи Конституции. Таковыми являются Закон Украины «Основы законодательства Украины об охране здоровья» [12]; Закон Украины «Об обеспечении санитарного и эпидемиологического благополучия населения» [14].

На первый взгляд конституционное обеспечение права человека на здоровье в Украине является адекватным. Так, в украинской юридической литературе выделяются (исходя из текста соответствующих законов) такие права граждан в сфере здравоохранения как доступность на профилактические меры, на информацию, на согласие, на свободу выбора, на конфиденциальность, на безопасность, на индивидуальный подход к лечению, на подачу жалоб, на возмещение вреда [13].

Однако некоторые украинские ученые и юристы-практики небезосновательно обращают внимание на существенные пробелы в четкости определения отдельных понятий и терминов, содержащихся в законодательстве (включая и Конституцию Украины), которые должны раскрывать сущность конституционных основ обеспечения права на здоровье человека, а также на необходимость обновления действующего конституционного законодательства в условиях проведения в Украине медицинской реформы, начатой в 2017 году, что, в свою очередь, влияет как на аутентичное толкование органами государственной власти, местного самоуправления, судебными учреждениями соответствующих нормативных предписаний, так и на беспрепятственную реализацию гражданами Украины своих законных прав.

Таковыми пробелами являются: отсутствие четкого разграничения содержания права на охрану здоровья и на медицинскую помощь [20]; недостаточная определенность разницы в понятиях «медицинская помощь» и «медицинская услуга», а также отсутствие урегулирования вопросов предоставления безвозмездной или платной медицинской помощи таким группам субъектов как иностранцы [1,25]; нечеткость дефиниции «государственное управление здравоохранением» и «общественное здоровье», а также отсутствие в действующей конституционно-правовой базе некоторых значимых понятий, например, «единое медицинское пространство» [9]; несовершенство и несоответствие новым реалиям жизни конституционно-правового закрепления гарантий реализации права человека на здоровье [10]; медлительность совершенствования нормативно-правового закрепления этапов проведения медицинской реформы в Украине [18]; несовершенство дефиниций «активная эвтаназия» и «пассивная добровольная эвтаназия» [24]; несоответствие конституционного права на охрану здоровья и медицинскую помощь в Украине основным международно-правовым стандартам, поскольку в международных договорах, участником которых является Украина, это право рассматривается гораздо шире, и включает в себя социальное благополучие человека [26].

В украинской научной литературе указанные проблемы предлагается решить путем формулирования авторских дефиниций таких понятий как «право на охрану здоро-

вья», «право на медицинскую помощь», «медицинская услуга», «единое медицинское пространство», а также усовершенствования конституционно-правового закрепления гарантий реализации права человека на здоровье. Позитивным является тот факт, что ученые обосновывают свою позицию необходимостью привлечения внимания к международному и европейскому опыту конституционного закрепления права человека на здоровье.

На необходимости учитывать опыт стран ЕС базируются и основные положения различных проектов органов государственной власти и управления, независимых общественных организаций и нормативно-правовых документов, которые должны определять фундаментальные принципы построения охраны здоровья человека в Украине, в частности проект концепции построения новой национальной системы здравоохранения Украины, представленный МОЗ Украины 07.08.2014 года, Национальная стратегия построения новой системы здравоохранения в Украине на период 2015–2025 гг., разработанная Стратегической совещательной группой по вопросам реформирования системы здравоохранения в Украине, которая создана Приказом МОЗ Украины №522 от 24.07.2014 года, Постановление Верховной Рады Украины «О Рекомендациях парламентских слушаний на тему: «О реформе здравоохранения в Украине» от 21.04.2016 года, Концепция построения новой национальной системы здравоохранения Украины, анонсированная Независимой экспертной платформой «ПРО S VITA» 08.11.2017 г. [8,11,15,16].

В связи с вышеуказанным уместно обратить внимание на положения, которые закрепляют право на здоровье в конституциях Польши и Чехии. Как и в Конституции Украины, в Конституции Польши от 2 апреля 1997 года утверждается принцип заботы государства за незыблемость прав и свобод граждан. Это следует из ст. 5: «Польская Республика стоит на страже независимости и неприкосновенности своей территории, обеспечивает свободу и права человека и гражданина, безопасность граждан, стоит на страже национального наследия, а также обеспечивает охрану окружающей среды, руководствуясь принципом сбалансированного развития» [6]. Из этого положения следует, что в Конституции Польши, как и в Конституции Украины, свободы, права и обязанности человека и гражданина помещены в разделе II.

Необходимо обратить внимание, что как в Конституции Украины, так и в Конституции Польши, право на здоровье прямо не определено, однако юридический анализ ее текста указывает на попытку государства обеспечить это право. Так, в ст. 39 указывается, что «никто не может быть подвергнут научным опытам, включая медицинские, без свободно выраженного согласия», а в ст. 40, – «никто не может быть подвергнут пыткам, жестокому, бесчеловечному или унижительному обращению и наказанию. Запрещается применение телесных наказаний» [6].

Особенностью Польской Конституции является то, что в ней просматривается позиция государства по закреплению типологизации прав и свобод человека и гражданина. Так, право на здоровье отнесено к подразделу «Личные свободы и права», а право на охрану здоровья помещено в подраздел «Экономические, социальные и культурные свободы и права». При этом в Конституции Польши норма о праве на охрану здоровья указана более четко, особенно в части обязанностей государства заботиться об обеспечении этого права и обязательства государства заботиться о здоровье

малообеспеченных слоев населения. Так, в ст. 68 указано, что «1. Каждый имеет право на охрану здоровья. 2. Гражданам независимо от их материального положения публичная власть обеспечивает равный доступ к медицинской помощи, финансируемой за счет публичных средств. Условия и объем оказания медицинской помощи определяются законом. 3. Публичная власть обязана особенно заботиться о здоровье детей, беременных женщин, лиц с физическими и умственными недостатками и лиц пожилого возраста. 4. Публичная власть обязана бороться с эпидемическими заболеваниями и предупреждать негативные для здоровья последствия ухудшения состояния окружающей среды. 5. Публичная власть поддерживает развитие физической культуры, особенно среди детей и молодежи» [6].

Четко прописаны также обязанности государства по обеспечению охраны окружающей среды, в частности, в ст. 74 указано, что «1. Публичная власть осуществляет политику, обеспечивающую нынешнему и будущим поколениям экологическую безопасность. 2. Охрана окружающей среды является обязанностью публичной власти. 3. Каждый имеет право на информацию о состоянии окружающей среды и о его охране. 4. Публичная власть поддерживает действия граждан, направленные на охрану окружающей среды и улучшение его состояния» [6].

Конституция Чешской Республики от 16 декабря 1992 года является специфической в том смысле, что в ней отсутствует, как и в других «традиционных» конституциях, раздел о правах, свободах и обязанностях человека и гражданина. Это можно объяснить тем, что Конституция фактически состоит из двух конституционных актов: самой Конституции и Хартии основных прав и свобод от 9 января 1991 года, которая является составной частью Конституции в соответствии со ст. 3 [5].

Структура указанной Хартии аналогична разделу о свободе, правах и обязанностях человека и гражданина Конституции Польши. Она также построена по принципу типологизации прав и свобод, а с Конституцией Польши и Украины ее объединяет формальная неопределенность понятия «право на здоровье». Тем не менее, как и в двух указанных конституциях, в Хартии содержится попытка государства обеспечить это право. Так, в п. 2 ст. 7 (раздел I «Основные права и свободы человека») главы II «Права и основные свободы человека») отмечается, что «никто не может быть подвергнут пытке, жестокому, бесчеловечному или унижающему обращению либо наказанию» [5].

Как и в Конституции Польши, в Хартии право на охрану здоровья помещено в главу II «Экономические, социальные и культурные права» и четко прописаны права незащищенных слоев населения, в частности согласно ст. 31 «Каждый имеет право на охрану здоровья. На основе общественного страхования граждане имеют право на бесплатное медицинское обслуживание и на медицинское пособие на условиях, установленных законом», п. 1 и 2 ст. 29 «Женщины, молодежь и лица с нарушениями здоровья имеют право на повышенную охрану здоровья в процессе труда и особые условия труда»; «Молодежь и лица с нарушениями здоровья имеют право на особую защиту в трудовых отношениях и на помощь в овладении профессией» [5].

В Хартии, как в Конституции Украины и Польши, зафиксировано стремление государства обеспечить право человека и гражданина на безопасную окружающую природную среду, в частности в п. 1 и 2 указывается, что «каждый имеет право на благоприятную окружающую среду» и «каждый

имеет право на своевременную и полную информацию о состоянии окружающей среды и природных ресурсов» [5].

*Состояние здравоохранения в Польской и Чешской Республиках.* Крах в конце 80-х годов XX ст. «социалистического лагеря», принятие Конституции Польши и Чехии ознаменовали ряд существенных изменений в сфере охраны здоровья граждан этих государств. В первую очередь, это связано с рядом проведенных реформ в медицинской отрасли, а такой опыт полезен и для Украины, в которой отход от «модели Семашко» (финансирование только за счет налогообложения, жесткая централизация, полное бесплатное медицинское обслуживание), в отличие от наших соседей, происходит только с 2017 г.

*Опыт Польской Республики.* Реформа в сфере охраны здоровья человека и гражданина в этом государстве проведена в течение 1997–2003 гг. Так, в 1997 г. принят Закон о всеобщем медицинском страховании и создана Система социального медицинского страхования и 17 фондов медицинского страхования; в 2003 г. эти фонды заменены Народным фондом здравоохранения, который финансируется за счет государственного бюджета (система Бевериджа). В настоящее время почти 98% населения охвачено системой социального медицинского страхования (SHI), которое является обязательным для большинства граждан [23].

Как отмечают специалисты, «Польша построила финансирование медицины по принципу солидарного обязательного медицинского страхования. Плательщиком за медицинские услуги и лекарства выступает Национальный фонд здравоохранения, наполнение которого происходит через индивидуальные налоговые отчисления. Их осуществляют, в первую очередь, работники и предприниматели и даже лица, получающие пособие по безработице, обязаны делать такие отчисления» [3]. Ясно, что отчисления указанных субъектов по своей денежной массе различны. Однако согласно Конституции Польши, доступ к медицинским услугам, предоставляемым государственными медицинскими учреждениями, является одинаковым для всех. В Польше все больничные учреждения разделены на три типа: государственные (как правило, крупные и средние), частные, и принадлежащие органам местного самоуправления.

Значимой проблемой, решение которой является актуальной и для Украины, является дилемма: дальнейшая централизация (советская модель) или децентрализация всей системы здравоохранения. В Польше государственное управление системы здравоохранения соответствует общепринятым нормам ЕС о желаемой децентрализации такого управления. Поэтому «управление системой здравоохранения разделено между Министерством здравоохранения, Народным фондом здоровья и органами местного самоуправления. Министерство здравоохранения устанавливает национальную политику и предоставляет финансирование долгосрочных целей в сфере здравоохранения. Народный Фонд Здоровья осуществляет распределение финансирования между застрахованным населением. Местные органы власти несут ответственность за предоставление местных услуг в сфере здравоохранения, больницы и оплату услуг и организации врачей» [23].

Как известно, любая реформа проводится не ради самой реформы, а для улучшения жизни граждан. Опыт Польши, несмотря на существующие проблемы, в реформировании сферы здравоохранения достаточно показателен: например, в 2009 г. общая продолжительность жизни составила 80%,

мужчин – 71,6% (в Украине 77% и 67%, соответственно).

*Опыт Чешской Республики.* Система здравоохранения в Чехии подобна польской, основывается на принципах децентрализации системы здравоохранения и обязательного медицинского страхования (модель Бисмарка), осуществлено в 1991 г. на основании принятого Закона о всеобщем медицинском страховании и Закона о фонде всеобщего медицинского страхования). В Чехии, как и в Польше в конце 80-х – начале 90-х годов XX в. произошла приватизация многих заведений оказания медицинских услуг населению. Однако это не означало отмену бесплатной медицинской помощи, так как ст. 31 Хартии основных прав и свобод от 9 января 1991 г. определяет, что такая помощь осуществляется за счет средств общественного страхования.

Как и в Польше, финансирование медицинской сферы осуществляется по принципу солидарного обязательного медицинского страхования. Система здравоохранения «финансируется путем осуществления взносов физическими лицами и работодателями. На конец 2011 г. насчитывалось 8 фондов общественного медицинского страхования, которые являются своеобразными юридическими образованиями со статусом общественного, неприбыльного лица; но такие организации независимы от государства и имеют собственные бюджеты. Ставки обязательных взносов на общественное медицинское страхование определены в законодательстве. Государство платит взносы всех экономически неактивных граждан, включая безработных, пенсионеров, детей, студентов и женщин в декретном отпуске, которые вместе составляют более половины всего населения. Любое лицо с постоянным местом жительства в Чехии имеет право на медицинское страхование» [4].

Организация управления системой здравоохранения аналогична созданной в Польше. Так, «централизованное управление отраслью проводит министерство здравоохранения, обеспечивающее единое управление государственной системой охраны здоровья и выдает регулирующие нормативно-правовые акты, обязательные для исполнения. Вторым участником процесса оказания медицинской помощи в Чехии являются фонды медицинского страхования; наибольший среди них – Фонд всеобщего медицинского страхования, основателем и гарантом деятельности которого является государство» [2]. Наконец, третьим участником является «широкая сеть учреждений охраны здоровья, имеющая несколько форм собственности: частная (амбулаторная медицинская помощь – самостоятельно практикующие врачи и их объединения – поликлиники, центры первичной помощи); государственная – стационарная медицинская помощь (больницы, университетские клиники)» [2].

**Выводы.** 1. Конституционное обеспечение права на здоровье человека в Украине содержится не только в Основном законе, но и в ряде конституционно-правовых актов. Проведенный анализ соответствующих норм свидетельствует о несовершенстве терминологии, отражающей указанное право. Ряд пробелов содержится как в Конституции Украины, так и в Законах Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении», «Об обеспечении санитарного и эпидемиологического благополучия населения».

Проблемами являются также отсутствие постоянной Концепции построения новой национальной системы здравоохранения Украины, медлительность проведения медицинской реформы, начатой только в 2017 г., и отказ от советской централизованной системы управления охраной здоровья населения.

2. Конституции Украины, Польши и Чехии имеют общие черты по формулировке конституционных основ обеспечения права человека на здоровье: принцип заботы государства за незыблемостью прав и свобод граждан, попытка государства сформулировать право человека на здоровье и связанное с ним право на охрану здоровья, в целом – единство терминологии («право на охрану здоровья», «медицинская помощь», «охрана окружающей среды», «безопасная для здоровья окружающая среда», «финансирование за счет публичных средств», «бесплатное медицинское обслуживание», «общественное страхование», «медицинское страхование»).

В Конституции Польши и Чехии прослеживается стремление типологизировать права и свободы человека и гражданина, а в Конституции Чехии – выделить права и свободы человека в отдельный конституционно-правовой документ, закрепить обязанность государства заботиться об охране здоровья человека и гражданина (можно сравнить: в Конституции Украины закреплено, что «государство создает условия», «государство способствует», а в Конституции Польши – «обязанность публичной власти», «публичная власть обеспечивает», «публична власть обязана»). Не менее значимым является и стремление государства взять на себя обязанность заботиться о здоровье незащищенных или малообеспеченных по тем или иным причинам слоев населения (женщины, в том числе и беременные, дети, молодежь, пожилые лица с нарушением здоровья, также лица с физическими и умственными недостатками).

3. Опыт Польши и Чехии в сфере здравоохранения свидетельствует о необходимости:

– осуществить типологизацию на конституционном уровне прав и свобод человека и гражданина, выделить блок, который касается права человека на здоровье (или в Конституции, или через принятие отдельного акта, например, Основного Закона о правах и свободах человека и гражданина в Украине, предварительно проведя всеукраинский референдум по этому вопросу);

– закрепить в Конституции Украины обязанность государства заботиться об охране здоровья человека и гражданина с соответствующей терминологией (употреблять такие термины как «обязанность», «обязана», а не «способствует» и «создает»);

– внести изменения в Закон Украины «Основы законодательства Украины о здравоохранении» в части детального определения понятий и терминов, отражающих все аспекты права на здоровье человека;

– принять Закон Украины «О децентрализации системы здравоохранения в Украине», в котором четко прописать принципиальные положения об обязательном общественном медицинском страховании (в перспективе – ввести специальный «медицинский налог»). При этом незыблемой нормой следует установить предоставление бесплатных медицинских услуг в государственных и коммунальных (муниципальных) учреждениях здравоохранения на основе равенства всех граждан Украины, иностранцев, апатридов или бипатридов, беженцев, лиц, обратившихся за предоставлением политического убежища, перемещенных лиц.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников М. Конституційне закріплення права на охорону здоров'я. Порівняльний аналіз конституційної практики. ВКВ ATTORNEYS AT LAW. 01.12.2011. URL: [http://bkb-law.com.ua/index.php?option=com\\_content&view=article](http://bkb-law.com.ua/index.php?option=com_content&view=article)

&id=86%3A2011-12-01-10-48-52&catid=34%3A2011-10-13-20-35-14&Itemid=101&lang=ru

2. Бодян М.В. Система охорони здоров'я в Чеській Республіці. URL: <https://WWW.MIF-UA.COM/ARCHIVE/ARTICLE/38604>

3. Даневич Б. Медицинская реформа: полезный опыт Польши для Украины. Українська правда. 17.10.2017. URL: <https://www.pravda.com.ua/rus/columns/2017/10/17/7158694/>

4. Достал О. Міжнародний досвід реформування первинної медичної допомоги у Чехії. Український медичний часопис. 15.12.2011. URL: <https://www.umj.com.ua/article/22698/mizhnarodnij-dosvid-reformuvannya-pervinnoi-medichnoi-dopomogi-chexiya>

5. Конституция Чехии (Чешской Республики) от 16 декабря 1992 года. URL: <https://czholding.ru/about-cz/konstitucija-chehii/>

6. Конституція Польської Республіки (з передмовою Володимира Шаповала). Київ: Москаленко О.М., 2018. 84 с.

7. Конституція України від 28 червня 1996 року № 254к/96-ВР. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254k/96-vp/>

8. Концепція побудови нової національної системи охорони здоров'я України, анонсована Незалежною експертною платформою «ПРО S VITA». Укрінформ. 08.11.2017 року. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-presshall/2335458-nova-nacionalna-sistema-ohoroni-zdorova-ukraini-konceptsiya-vid-pro-s-vita.html>

9. Лещенко В.В., Радиш Я.Ф. Права людини на життя та охорону здоров'я – методологічна основа державного управління здоров'ям охоронною сферою: вступ до проблеми. Державне управління: теорія та практика. 2014. № 1. С. 104–113.

10. Назарко Ю.В. Гарантії реалізації права на охорону здоров'я в Україні та країнах Європейського Союзу. Юридичний часопис Національної академії внутрішніх справ. 2018. № 1 (15). С. 405–418.

11. Національна стратегія побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015–2025 років, розроблена Стратегічною дорадчою групою з питань реформування системи охорони здоров'я в Україні. Київ. 2014. URL: [https://healthsag.org.ua/wp-content/uploads/2014/11/Projekt-Strategiyi-reformi\\_OZ.pdf](https://healthsag.org.ua/wp-content/uploads/2014/11/Projekt-Strategiyi-reformi_OZ.pdf)

12. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 № 2801-XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>

13. Права людини в сфері охорони здоров'я та форми їх захисту. Офіційний сайт м. Коростень. URL: <http://korosten-rada.gov.ua/sotsialny-rozvitok/ohorona-zdorovya/tsentralna-miska-likarnya/prava-lyudini-v-sferi-ohoroni-zdorovya/>

14. Про забезпечення санітарного та епідеміологічного благополуччя населення: Закон України від 24.02.1994 № 4004-XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4004-12>

15. Про Рекомендації парламентських слухань на тему: «Про реформу охорони здоров'я в Україні»: Постанова Верховної Ради України від 21.04.2016 № 1338-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1338-19>

16. Проект Концепції побудови нової національної системи охорони здоров'я України від 07.08.2014 року. URL: <http://oblzdrav.mk.gov.ua/index.php/gromadska-rada/obgovorennya/6220-kontseptsiya-pobudovi-novojinatsionalnoji-sistemi-okhoroni-zdorov-ya-ukrajini>

17. Рішення Конституційного Суду України у справі за конституційним поданням 53 народних депутатів України щодо офіційного тлумачення положення частини третьої

статті 49 Конституції України «у державних і комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно» (справа про безоплатну медичну допомогу) від 29.05.2002 № 10-рп/2002. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v010p710-02#n54>

18. Роханський А. Права людини в галузі охорони здоров'я. Українська Гельсінкська спілка з прав людини. 07.03.2017. URL: <https://helsinki.org.ua/prava-lyudyny-v-haluzi-ohorony-zdorov-ya-a-rohanskyj/>

19. Руснак Л.М. Адміністративно-правове забезпечення права на охорону здоров'я в Україні: дис. ... канд. юрид. наук. Київ, 2016. 207 с.

20. Скалецька З.С. Співвідношення права на охорону здоров'я та права на медичну допомогу. Наукові записки НаУКМА. Юридичні науки. 2009. Том. 90. С. 91–93.

21. Тривалість життя українців все ще найнижча в Європі – соціолог. Радіо Свобода. 29.05.2018. URL: <https://www.radiosvoboda.org/a/29256907.html>

22. Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони від 27 червня 2014 р. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984\\_011](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_011)

23. Чмель О., Пустовойт Д., Шмігель А. Аналіз системи охорони здоров'я в Польщі. Сучасні економічні дослідження. 2018. № 1. Вип. 1. С. 13–20.

24. Шамич О.М. Співвідношення права людини на охорону здоров'я і права на життя в Україні. Актуальні проблеми навчання та виховання людей з особливими потребами. 2015. № 12. С. 219–233.

25. Швець Ю. Зміст конституційного права особи на охорону здоров'я. Підприємництво, господарство і право. 2017. №8. С.135–138.

26. Шекера О.Г. Конституційні основи охорони здоров'я громадян в Україні. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2013. № 22 (4). С. 526–533.

27. Anatolii Shevchenko, Olena Kalhanova, Serhii Kudin & Olena Kravchenko. Guarantees of realization of the rights and freedoms of the person in the national legal system: teaching technique. Asia Life Sciences. The Asian International Journal of Life Sciences. Supplement 21(2) 2019. S. 535–548.

## SUMMARY

### CONSTITUTIONAL BASES OF ENSURING THE HUMAN RIGHT TO HEALTH: COMPARATIVE LEGAL ASPECT

<sup>1</sup>Shevchenko A., <sup>1</sup>Kydin S., <sup>2</sup>Svitlychnyy O., <sup>3</sup>Korotun O., <sup>4</sup>Zahumenna Yu.

<sup>1</sup>University of the State Fiscal Service of Ukraine, Irpin; <sup>2</sup>National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine; <sup>3</sup>Naukovo-Doslidnyy Instytut Publichnoho Prava; <sup>4</sup>Kharkiv National University of Internal Affairs, Ukraine

The objective of the article is to identify common and distinctive features of the constitutional provision of human right to health in Ukraine, the Czech Republic and the Republic of Poland on the basis of a comparative and legal study. The main task is to summarize the experience of the Czech Republic and the Republic of Poland, and taking it into account – to determine the directions of improving the constitutional legislation of Ukraine

in this area. It has been established that the constitutional provision of human right to health in Ukraine is contained both in the Basic Law and in a number of constitutional and legal acts, and the conducted analysis of the relevant norms confirms the imperfection of the concepts and terms' definitions that should reflect the said right. The author has defined that the problems in the health care sector in Ukraine are: lack of a sustainable Concept of building a new national health care system, the slow pace of medical reform started only in 2017, and refusal from the Soviet centralized system of public health management.

It has been found out that the Constitutions of Ukraine, the Republic of Poland and the Czech Republic have common features regarding the formulation of constitutional principles of ensuring human rights to health. At the same time, it has been found out that the experience of organizing the health care system in the Republic of Poland and the Czech Republic requires amendments to the constitutional and legal acts of Ukraine, which would aim at a clearer formulation of the definitions of the basic concepts and terms determining human right to health, the formation of decentralized health care system that would be in line with the basic principles of the EU policy in the health care sector.

**Keywords:** human right to health, right to health care, Constitution of Ukraine, Constitution of the Polish Republic, Constitution of the Czech Republic.

## РЕЗЮМЕ

### КОНСТИТУЦИОННЫЕ ОСНОВЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРАВА ЧЕЛОВЕКА НА ЗДОРОВЬЕ: СРАВНИТЕЛЬНО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

<sup>1</sup>Шевченко А.Е., <sup>1</sup>Кудин С.В., <sup>2</sup>Светличный А.П., <sup>3</sup>Коротун Е.Н., <sup>4</sup>Загуменная Ю.А.

<sup>1</sup>Университет государственной фискальной службы Украины; <sup>2</sup>Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины; <sup>3</sup>Научно-исследовательский институт публичного права; <sup>4</sup>Харьковский национальный университет внутренних дел, Украина

Целью статьи является на основе компаративно-правового исследования общих и отличительных черт конституционного обеспечения определить права человека на здоровье в Украине, Чешской и Польской Республиках. Задача – на основании анализа опыта Чехии и Польши в этом направлении наметить пути совершенствования конституционного законодательства Украины в этой сфере. Установлено, что конституционное обеспечение права на здоровье человека в Украине содержится не только в Основном законе, но и в ряде конституционно-правовых актов; проведенный анализ соответствующих норм выявил несовершенство дефиниций понятий и терминов, которые должны отражать указанное право. Установлено, что проблемами в сфере здравоохранения в Украине являются: отсутствие постоянной Концепции построения новой национальной системы здравоохранения, медлительность проведения медицинской реформы, которая началась только в 2017 г., и отказ от советской централизованной системы управления охраной здоровья населения.

Установлено, что Конституции Украины, Польской и Чешской Республик имеют общие черты относительно формулировки конституционных принципов обеспечения права человека на здоровье. Выявлено, что опыт организа-

ции системы здравоохранения в Польше и Чехии диктует необходимость внесения изменений в конституционно-правовые акты Украины, которые следует направить на более четкую формулировку дефиниций основных понятий и терминов, определяющих право на здоровье человека, формирование децентрализованной системы здравоохранения, отвечающей основным принципам политики ЕС в сфере здравоохранения.

რეზიუმე

ადამიანის ჯანმრთელობის უფლების უზრუნველყოფის კონსტიტუციური საფუძვლები: შედარებით-სამართლებრივი ასპექტი

<sup>1</sup>ა.შევეჩენკო, <sup>1</sup>ს.კუდინი, <sup>2</sup>ა.სევეტლინი, <sup>3</sup>ე.კოროტუნი, <sup>4</sup>ი.ზავუმენაია

<sup>1</sup>უკრაინის ფისკალური სამსახურის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>უკრაინის ბიორესურსებისა და ბუნების გამოყენების ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>საჯარო სამართლის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი; <sup>4</sup>ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა შედარებით-სამართლებრივი კვლევის საფუძველზე ადამიანის ჯანმრთელობის უფლების კონსტიტუციური უზრუნველყოფის ზოგადი და განმასხვავებელი ნიშნების გამოვლენა უკრაინაში, ჩეხეთის რესპუბლიკასა და პოლონეთის რესპუბლიკაში. ძირითად ამოცანას შეადგენდა ჩეხეთის და პოლონეთის გამოცდილების განზოგადება

და ამის გათვალისწინებით – უკრაინის საკონსტიტუციო კანონმდებლობის სრულყოფის მიმართულებების განსაზღვრა ამ სფეროში. დადგენილია, რომ უკრაინაში ადამიანის ჯანმრთელობის უფლების კონსტიტუციური უზრუნველყოფა ასახულია არამარტო ძირითად კანონში, არამედ რიგ კონსტიტუციურ-სამართლებრივ აქტებშიც; შესაბამისი ნორმების ანალიზი კი მიუთითებს დეფინიციებისა და ტერმინების არასრულყოფილების შესახებ, რომელთაც აღნიშნული სამართლებრივი დოკუმენტაცია უნდა მოიცავდეს. გამოვლენილია, რომ უკრაინაში ჯანმრთელობის დაცვის სფეროს პრობლემებს წარმოადგენს: ჯანმრთელობის დაცვის ახალი ეროვნული სისტემის აგების მუდმივი კონცეფციის არარსებობა, 2017 წელს დაწყებული სამედიცინო რეფორმის გატარების და მოსახლეობის ჯანმრთელობის დაცვის მართვის საბჭოთა ცენტრალიზებული სისტემაზე უარის თქმის გაჭიანურება.

დადგენილია, რომ უკრაინის, ჩეხეთის და პოლონეთის რესპუბლიკების კონსტიტუციებს აქვთ საერთო ნიშნები ადამიანის ჯანმრთელობის უფლების დაცვის კონსტიტუციური პრინციპების ფორმულირების თვალსაზრისით. ამასთან, გამოვლინდა, რომ პოლონეთსა და ჩეხეთში ჯანმრთელობის დაცვის სისტემის ორგანიზების გამოცდილება მოითხოვს ცვლილებების შეტანას უკრაინის კონსტიტუციურ-სამართლებრივ აქტებში, რომლებიც მიმართული იქნება ადამიანის ჯანმრთელობის უფლების განმსაზღვრელი ძირითადი ცნებებისა და ტერმინების დეფინიციების უფრო მკაფიო ფორმულირებაზე, ჯანდაცვის სფეროში ევროკავშირის პოლიტიკის ძირითადი პრინციპების შესაბამისი დეცენტრალიზებული სისტემის ფორმირებაზე.

## PROFESSIONAL ACTIVITY OF MEDICAL LAWYER

<sup>1</sup>Zaborovskyy V., <sup>1</sup>Buletsa S., <sup>1</sup>Bysaga Yu., <sup>1</sup>Manzyuk V., <sup>2</sup>Lenher Ya.

<sup>1</sup>State Higher Education Institution «Uzhhorod National University»; <sup>2</sup>Luts National Technical University, Ukraine

The activity of a lawyer is one of the basic elements of the mechanism of ensuring the rights, freedoms and legitimate interests of a person. This is due to the fact that the responsibility of the lawyer and the bar as a whole is to ensure each person's constitutional right to professional legal assistance. Such right, in turn, is being considered as a legal guarantee of the fulfillment of all other rights and freedoms of a person, on which his or her confidence in the existence of a reliable mechanism for their protection, in ensuring proper access to justice, depends. One of such constitutional rights of a person, to ensure the relevant implementation of which the legal activity of the bar is directed, is the right of everyone to health care, medical care and health insurance (Article 49 of the Constitution of Ukraine).

Therefore, the proper implementation of the mentioned above constitutional right of a person is first of all connected with the professional activity of a lawyer. This is due to the large number of litigation, including civil law in the medical field, which carries an increased risk of harming the life and health of the individual. Considering the significant differences in the professional practice of the lawyer and the doctor, but at the same time the intertwining in many cases of their fields of activity, as well as the fact that the procedure of establishing the guilt of doctors and other healthcare professionals is inherently complex, the role of the medical lawyer plays an important role which, in addition to legal, would also have a certain set of medical knowledge.

Problems of the professional activity of a lawyer in the medical field, as well as other aspects of the interaction of doctors and lawyers, were the subject of research of a number of scientists, among which, Afanasieva K., Barinov Ye., Veliezhev S., Halovits P., Demidova Ye., Elers A., Zabava B., Zvezdina O., Ivantsova A., Kozlov S., Martin J., Moissak S., Mokhov O., Rezepkin O., Stilman M., Sukhoverkhova Ye., Trubek L., Tykhomyrov O., Trunov I. and others. At the same time, the legal status and specificity of the medical lawyer's professional activity remained virtually out of the scientists' attention.

The aim of this article is a complex research of the theoretical and legal aspects in the context of defining ways of interaction between the professions of the lawyer and the doctor, in order to justify the need to assist a medical lawyer and to reveal the main features of his professional activity.

The methodological basis of the research consists of different methods of scientific knowledge. Thus, in conducting the study, a comparative legal method was used to compare the features of legal regulation of medical lawyer's activity in Ukraine and other countries. Using the system-complex method, both common and distinguishing features of the profession of the lawyer and the doctor were investigated. Based on the dialectical method, it is concluded that there are significant differences in the professional activity of the lawyer and the doctor, and in many cases the interweaving of their spheres of activity, which leads to the existence of certain ways of interaction between them. Other methods were used in the work, in particular: formal-logical, dogmatic, analysis and synthesis.

Disclosure of the peculiarities of the legal position of the medical lawyer determines, first of all, the need to find out the relation between the professions of the lawyer and the doctor. These professions have a number of similarities, the main one is that both lawyers and doctors provide care, not service). The problem of differentiating between the terms "legal aid" and "legal service" in the context of a lawyer's professional activity was the subject of our separate scientific research, where we came to the conclusion that it was necessary to differentiate them legal situation - object of assistance); the subject of the grant (assistance is provided by a person with special professional status, that is, a lawyer); the mechanism of implementation and the scope of legal regulation (securing and guaranteeing the constitutional right to professional legal assistance); result-oriented (a lawyer may only provide a specific outcome when providing legal aid, but in no way can it be guaranteed); and the nature of the activity in which they are pursued (advocacy is an independent professional activity, which by its nature is not entrepreneurial and devoid of commercial component) [1].

The specificity of the assistance provided by both the lawyer and the doctor is that it should provide every person in a difficult life situation, and as Ye.V. Oreshyn, the doctor and the lawyer have no right to refuse help, guided by any other moral ideas, since providing medical and, accordingly, legal aid is their duty [17]. The specifics of assistance, which in both cases must be accompanied by compliance with the regime of secrecy, is also performed by a lawyer and a doctor of a socially significant function in the course of his professional activity. As I.L. Trunov rightly notes, if the doctor is responsible for the patient's health, then the lawyer can influence the whole further life of the person - fate, profession, well-being etc [24].

At the same time, the specificity of each of these professions causes significant differences in the professional activity of the lawyer and the doctor. The fundamental differences in educational training, as noted by scientists, also form sharply contrasting

differences in each profession [33]. J. Martin and M.D. Stillman show the examples of such differences, and point out that lawyer, in essence, learn to look at the black and white situation and see the gray, and doctors learn to find the black and white from the gray situation. This is due to the fact that lawyers quickly learn to apply competitive methods, using facts to expose the gray spheres of disputes that are consistent with their arguments, because in the legal world, lawyers learn to work with fuzzy standards such as "beyond reasonable doubt" and "more like than not." Whereas, by contrast, physicians use scientific methods to enter symptoms into a particular diagnosis and then define the remedies, they work in clear clinical ways - with predefined goals and objectivity [30]. This distinction is compounded by the complex professional terminology used primarily by doctors, which in some way impedes direct communication between them and lawyers. An obstacle to such communication between lawyers and doctors is the fundamental misunderstanding of each other's methods, values and roles, which may be manifested, for example, by the various goals they set out to achieve. Yes, lawyers usually work to protect the autonomy and freedom of their clients, while doctors seek to take care of their patients' health. And while these are often interrelated, they can have conflicting goals (for example, if you are being forced into a hospital by a lawyer for involuntary hospitalization, which is a patient of a particular doctor [31]).

On the one hand, the significant differences in the professional activity of the lawyer and the doctor, and on the other - the intertwining in many cases of their field of activity, cause the existence of certain ways of interaction between them. We agree with L. Trubek, B. Zabava, and P. Halovitz, who say that professionals are increasingly aware of the fact, that collaboration with other professions can better serve clients and improve outcomes, as limited resources can lead to improved patient / client service, when professions working together can more effectively solve problems than could be done by professions working alone. They rightly point out that such interaction between professions can create a "window", in which each profession can redefine its own professional roles and help another one to form (and change) its own view on its profession and their role in it [29].

The need for a medical lawyer is, in particular, as A. Elers points out, that there are now a very large number of lawsuits in court to compensate for the harm to human health by doctors [24]. The need for a medical lawyer, ie a lawyer who possesses medical knowledge, is also related to the specifics of the subject matter of such claims, namely the right to health care (health is perceived as an intangible benefit that is the subject of civil rights, the right to which is absolute and inalienable and difficult to assess, including for reduction [10]). According to Art. 6 of Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care [18], every citizen of Ukraine has the right to health care, which includes, including the right to compensation for harm caused to health and the right of a patient undergoing hospital treatment in a health care institution on admission to him, including a lawyer.

The activity of a medical lawyer should also take into account that some subjects of law, as noted by K.G. Afanasieva, are characterized by increased vulnerability, since they are confronted with a much stronger party in legal relations, and therefore their rights can be violated especially easily, which indicates the need for special legal protection. She refers patients to such subjects as they usually do not have any professional knowledge of the medical field, trusting doctors with information about their private sphere, the unauthorized distribution of which can cause them significant harm, as well as such invaluable benefits such

as life and health and have limited ability to exercise their rights independently and protect them [6]. In this case, proving the guilt of a doctor, nursing staff or medical facility is too complicated, so an experienced specialist, such as a medical lawyer with specialized knowledge and qualifications, is required to solve complex medical cases [13].

At the same time, the field of medical jurisprudence, as O.V. Tykhomyrov rightly points out, proved to be unsecured either methodically or organizationally, and, in fact, became a platform for self-proclamation, since anyone can declare himself a medical lawyer, medical lawyer or specialist in medical law, not to mention patient advocate. As a result, medical jurisprudence, as he notes, became practiced by doctors, general practitioners and even neither those nor others but businessmen from outside [22]. As a result, "the medical vision of law prevailed, not the legal vision of medicine. Therefore, every doctor began to consider himself to be a great expert in medical law. And even if such doctors began to receive a law education, then, while maintaining a medical vision of law and continuing to work in a medical specialty, they did not become lawyers (since they did not work as such)" [9].

The expediency of a lawyer's professional activity in providing legal assistance to a person in the field of health care is disclosed primarily as a result of research into the ways in which the lawyer and the doctor interact. Undoubtedly, the most common way of interaction of these professions in the field of jurisprudence is to involve the last specialist (usually forensic expert) to provide expert opinion, counseling, etc. At the same time, this way of interaction does not always make it possible to provide professional legal assistance. This is due to the fact that Ye.Kh. Barinov and O.V. Tykhomyrov, a legal analysis of the domestic situation, even a road accident does not require knowledge similar to those without which a legal analysis of the circumstances of providing medical assistance is impossible, and for this it is not enough to enlist the support of professional medical experts, whose opinion does not replace the legal qualification of the action. They argue their position that neither medical nor civil and criminal cases are resolved not in the medical field, but in the legal field, and the medical vision of the legal situation is clearly not enough [9]. We fully share the stated position of scientists, because proper legal qualification of a particular activity, in particular in the field of health care, requires the professional activity of a lawyer, first of all, a lawyer, who must have some medical knowledge.

The field of activity of a medical lawyer is multidimensional and is primarily subject to "the practice of personal injury, medical malpractice and health care legislation" [26]. Such activity involves, in particular, the filing of medical claims and other claims regarding fraudulent actions by physicians and require both knowledge of medical laws and standards, principles governing ethical and professional conduct in the field of medicine, and awareness of the medical lawyer in several other areas of law, who may also be the subject of medical claims (insurance law, personal injury law, contract law, and medical malpractice law) [28].

In general, «medical disputes», as scientists rightly point out, are characterized by the peculiarities of tort due to the commodity-non-commodity duality of medical aid, when its consumer part is subject to legal principles, and professional (medical care) - to the rules of medicine, and causing harm (harm) health damage due to defects in the provision of medical care, due to the failure to provide information on the nature of the impact of such care on health and harm that is of a non-medical na-

ture) [7]. Today, the main area of activity of a medical lawyer is claims for compensation for damage to the patient's health. In order to receive such compensation, a lawyer must first of all prove that there was a medical error in the physician's activity which resulted in the harm to the patient's health (there will be a causal link between the wrongful conduct of the doctor and the harm to the patient). Therefore, the lawyer, as noted by A.V. Ivantsova and Ye.Ye. Demydov, first of all, it must be proved that the harm caused to the victim is a consequence of the unlawful behavior (action or inactivity) of the health care provider, and did not occur for other reasons, for example, due to the individual characteristics of the patient's body [3]. In addition, it is necessary to take into account that the doctor is not responsible for the health of the patient in case of refusal of the latter from medical prescriptions or violation by the patient of the regime established for him part 4 Article 34 of Basics of the Ukrainian legislation on health care [18].

This has led to the fact that in modern practice in the case of «medical» disputes more and more often forensic expert studies are designed to resolve the issue of the presence (or absence) of a cause-and-effect relationship between the actions of medical personnel and subsequent adverse effects, and also to determine the type of such connection [14]. Such expertise, which are still considered as "medical expertise", are considered by scientists as the most controversial and time-consuming [21]. Controversy of such expertise is manifested primarily due to the inconsistency of experts' findings with legal and medical criteria, namely: lack of substantiation of expert opinions, attempt to provide legal assessment of the investigated facts, providing answers to the questions posed to the expert in case of insufficiency of materials submitted for examination, contradictions expert conclusions that result in the widespread use of medical terminology (generalizations of judgment) that do not allows to evaluate the validity of conclusions, the use of incorrect formulations that allow for different decisions in the case, etc. [8]. But in order to find such a discrepancy, a lawyer must analyze the expert's opinion through the lens of its completeness and scientific validity, which clearly requires him / her to possess a certain amount of medical knowledge. So, analyzing the quality and full conclusions of the expert, as noted by S. M. Kozlov and S. I. Veli-zhev, the lawyer should pay attention to: the sufficiency of the use of the materials presented to the expert; the use of a variety of complementary research methods and techniques necessary to answer the questions correctly; the presence in the conclusion of the answers to all questions; the completeness of the description of the expert's work that is relevant to the conclusions [15].

Unfortunately, in many cases, the shortcomings in conducting such forensics are due to incorrect formulation of the questions that the expert must answer. Thus, the reason for the shortcomings and the low informativeness of expert opinions on cases of harm to health in the provision of medical services, according to a number of scientists, is incorrect (without taking into account the specific nature of the activity, the circumstances of the case, and sometimes the views of the parties) the formulation of issues - usually extremely excessive, repetitive and incomprehensible in the intended purpose - an expert who disorients the latter in the needs of a specific legal procedure [8]. Therefore, in order to fully implement the position of the case when considering the question of the appointment of the court's examination and the subsequent use of its results, the lawyer himself must have a certain set of special knowledge in order to competently, and most importantly, precisely in accordance with the purpose of proof, formulate the question before the expert [11].



It should be noted that the involvement of an expert medical expert is not limited to cases of forensic examination, compensation for damage to the health of the patient, medical and social and health insurance examinations are conducted, cases and quality of medical care are known, etc. There are also widespread cases of use by a medical lawyer and services of specialists, in particular: when acquainting and receiving things and documents from other persons (first of all, to prevent mistakes in the collection (detection, fixing, removal) of objects that may later become tangible evidence); when deciding issues related to the examination (to justify the need for appointment and examination; filing a request for the appointment of additional and re-examination; when selecting samples for examination, etc.) [2]. Therefore, the use of expert services by experts and specialists first of all when considering cases for compensation for damage to the health of the patient, on the one hand, significantly expands his capabilities in the aspect of obtaining evidential information, and on the other - requires special knowledge not only of such persons in the field of medical care. assistance, but usually requires some experience and, better, a narrow specialization and the lawyer himself, which allows you to more thoroughly analyze all the intricacies of the expert activity and provide your client nt qualified legal assistance.

Although compensation for damage to a patient's health constitutes the lion's share of the professional practice of a medical lawyer, counseling his client (a patient in a healthcare facility) before starting to provide assistance (for example, in the case of surgical intervention, concluding a contract with medical center for the provision of certain medical services, etc.). Such counseling has a kind of preventive function and is a rather complicated type of advocacy, since medical contracts, like any other treaty, require the conscious will of the parties, which is quite difficult given the medical terminology (the lawyer must make sure that the client actually agreed and understood all the inherent risks of the complex medical procedure that would apply to him [27]).

The need for professional assistance of a medical lawyer is typical not only for patients but also for the doctor and the medical institution as a whole. Unfortunately, in the vast majority of cases, practice is a one-sided way of providing such assistance. Thus, O.M. Rezepkin and O.S. Zviezdina note that human rights defenders do not place recommendations on their sites not on how to help their potential principals (doctors or patients) to reach a legitimate and just decision, but how to bring a civil or criminal liability to the doctor, although more doctors problems in the legal field than in patients [19]. The problem is that, on the one hand, the qualification of acting as a medical mistake is complicated by itself, and on the other hand, the point of view is "if a medical mistake is made, then there are already grounds for bringing a doctor to justice. This approach is complicated by the fact that, as a rule, the investigator does not delve into the intricacies of medical practice, medical deontology, does not analyze the case law in this category of cases. All this leads to wrong legal qualification of actions» [13]. The advocate's activity to protect and represent the interests of a physician should also be aimed at preventing the latter from being involved in the process, as A. Elers notes, if the process still happens, the physician's image is significantly reduced, even though 2/3 of the processes are won by doctors [24].

The provision of medical facilities is a large part of the activity of a medical lawyer. Lawyers in medical organizations, as O.A. Mokhov notes, are involved not so much in "contract work" (preparation of draft contracts and their approval with other units, as well as counterparties, consideration of proposals

coming from counterparties, control over the fulfillment of contract terms), as a claim (pre-trial) and court settlement disputes arising between the organization and its customers, counterparties, and patients (their relatives). The scientist notes that lawyer can involve legal entities in the provision of legal services both on an ongoing basis and in the implementation of certain legally significant actions, represent the interests of the subject in a particular legal conflict, and draws attention to the benefits of attracting lawyers for them decisions [16] (disclosed in the context of the peculiarities of the lawyer's rights, duties, guarantees and responsibilities as structural elements of his legal status [12]). Also important is the involvement of a medical lawyer on ethics committees, which are established in many health care facilities as an alternative to judicial review of ethical and moral decisions [25].

One of the areas of activity of a medical lawyer is to perform the function of a defender in criminal proceedings, first of all, in order to provide protection to persons for whom coercive measures of a medical nature are envisaged or the question of their application is being decided. According to paragraph 5 of Part 2 of Art. 52 of the CPC of Ukraine, it is obligatory for the defender to participate since the establishment of the fact that a person has a mental illness or other information that raises doubts about his or her conviction. The obligatory participation of a lawyer in such categories of cases is related to the need for the proper protection of the rights and freedoms of people who have committed a socially dangerous act in a state of insanity or have become ill with mental illness after committing a crime, as Ye. V. Sukhoverkhova stated, are often unable to perceive and evaluate the environment properly, unable to understand and manage the actual nature and social dangers of their actions [21]. As a result, criminal proceedings for the application of compulsory measures of a medical nature (Chapter 59 of the CPC of Ukraine) have a number of features aimed at providing additional guarantees for the protection of the rights of such persons, among which the obligatory participation of the defender, who must possess the appropriate qualification, is a prominent one. The activity of a medical lawyer should be directed to "establish circumstances relating to the presence, degree and nature of a person's mental disorder and his / her social dangers" that may facilitate the client's selection of preventive measures not related to imprisonment; severe or avoid any unlawful use of compulsory medical measures against him. The activity of a medical lawyer in criminal proceedings is not limited only to his involvement in the application of compulsory medical measures to the client, and to assist in the exercise of the right to medical assistance, first of all, to persons serving sentences and who are in custody. Thus, although the Procedure of interaction of health care institutions of the State Penal Enforcement Service of Ukraine with health care facilities for people in custody [5] regulates the issue of medical care to persons in custody in a very detailed way, we agree with statement S.M. Moisaak, who draws attention to the declarative nature and overwhelming inappropriateness of its implementation, despite the fact that the violation of the rights to medical care of such persons should be regarded not as a simple violation of human rights, but as torture or inhuman or degrading treatment [4].

Given the specifics of the medical profession's professional activity, as well as the particularities of certain types of proceedings, including civil litigation, in our opinion, such a lawyer and other entities (litigants) who are highly vulnerable (eg, in cases of solicitation) need legal assistance psychiatric help in compulsory order, recognition of a person incapacitated, etc.).

In this case, a positive experience is the United States, where the medical-legal partnership that was founded at Boston Medical Center in 1993 is developing rapidly. To date, according to the National Center for Medical-Legal Partnerships (<https://medical-legalpartnership.org/partnerships/>), there are more than 300 medical-legal partnerships in the 46 participating states, including 146 legal aid agencies and 53 law firms schools. The activities of such partnerships are aimed at improving the health and well-being of low-income citizens and other vulnerable sections of the population by meeting their legal needs and facilitating the removal of legal barriers to health care [29].

Finding out the relationship between the professions of lawyer and doctor indicates the presence of a number of common features (the professional activity of each of them is to provide exactly (not service) to any person who is in a difficult life situation, the provision of which is accompanied by compliance with the regime of preservation secrecy and the fulfillment of a socially important function in society), as well as significant differences (fundamental differences in training, deepen and complex professional terminology, which is used nowadays doctors and fundamentally different methods, tools used them).

On the one hand, the significant differences in the professional activity of the lawyer and the doctor, and on the other - the intertwining in many cases of their field of activity, causes the existence of certain ways of interaction between them. The most common way of interacting these professions in the field of jurisprudence is to involve a specialist doctor (usually a forensic expert) to provide an expert opinion, to consult first and foremost with a view to addressing the presence (or absence) of a causal link between the actions of medical staff and subsequent consequences for the health of his patient.

The use of expert and specialist services by a lawyer, first and foremost, when considering cases for compensation for damage to a patient's health, on the one hand, significantly expands his / her possibilities in the aspect of obtaining evidential information, and on the other - requires special knowledge not only of such persons in the field of medical care, but it usually requires some experience and, more preferably, a narrow specialization and a lawyer himself, which allows him to more thoroughly analyze all the subtleties of expert activity and provide his client qualified legal assistance (from the stage of appointment of the examination to the examination of its findings in court).

An important role in the professional work of a medical lawyer is played by counselling his client (a patient in a medical institution) before beginning to provide care, which performs a kind of preventive function and is a rather complex type of advocacy, given first of all the specificity of medical activity.

The need for professional assistance of a medical lawyer is characteristic not only for patients but also for the doctor (first of all, in case of considering the case of bringing to civil or criminal liability of the doctor for a medical mistake made by him), and the medical institution as a whole (carrying out «contract work», participation in pre-trial (including ethics committees) and litigation on disputes that arise between a healthcare organization and its clients, in particular patients and their relatives. An important role plays a lawyer to provide legal assistance to participants of the trial, which are characterized by high vulnerability (those for which the expected application of compulsory medical measures, custody, etc.).

A medical lawyer is a natural person who performs professional activities in the protection, representation and provision of other legal assistance to a client (in particular, a patient, a doctor, a medical institution, socially vulnerable groups of the

population) in need of possession of medical knowledge (laws in the field of medicine, standards governing ethical and professional conduct of physicians, etc.), as well as his / her awareness in a number of other areas of law, which may also be the subject of lawsuits or other claims in the field of health care.

## REFERENCES

1. Заборовський В.В. Співвідношення понять «правова допомога» та «правова послуга» в аспекті визначення сутності професійної діяльності адвоката. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Право. 2016;40,Т. 2: 131-137.
2. Орешин Е.В. К вопросу о сущности и признаках адвокатской деятельности применительно к обязанности адвоката принимать поручения. 2017;12:282-288.
3. Трунов И.Л. Что делать с противоправным воспрепятствованием деятельности адвоката. Адвокат. 2005;12: С. 11.
4. Retkin R., Brandfield J., Lawton E., Zuckerman B., DeFrancesco D. Lawyers and doctors working together – a formidable team. The Health Lawyer. 2007; Vol. 20, Num. 1:33-36.
5. Martin J. Stillman, A Difference of Degrees, JAMA. 2003; Sept. 3:1135-1136.
6. Peter D. Jacobson, Gregg M. Bloch. Improving Relations between Attorneys and Physicians, JAMA. 2005; Oct. 26:2083-2084.
7. Louise G. Trubek, Barbara Zabawa, Paula Galowitz. Transformations in Health Law Practice: The Intersections of Changes in Health Care and Legal Workplaces. Indiana health law review. 2015; Vol. 12, № 1:183-226.
8. Элср А. Долг разъяснения с точки зрения адвоката. Современное медицинское право в России и за рубежом: сб. науч. тр. / ред.: О.Л. Дубовик, Ю.С. Пивоваров. М.: ИНИОН, 2003.192-197.
9. Баринов Е.Х. Судебно-медицинская экспертиза в гражданском судопроизводстве по медицинским делам: монография. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Издательство Юрайт, 2019.181.
10. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 р. № 2341-III (у ред. від 02.10.2018 р.). Відомості Верховної Ради України. 1993;4:19.
11. Афанасьева Е.Г. Право на информированное согласие как основа юридического статуса пациента. Современное медицинское право в России и за рубежом: сб. науч. тр. / ред.: О.Л. Дубовик, Ю.С. Пивоваров. М.: ИНИОН, 2003.142-162.
12. Иванцова А. Нужен ли нам «медицинский адвокат», или адвокат по медицинским вопросам? Visegrad Journal on Human Rights. 2017;1/2:87-91.
13. Тихомиров А.В. Осторожно, «специалисты». Главный врач: хозяйство и право. 2012;3:2-3.
14. Баринов Е.Х., Тихомиров А.В. Медицинская юриспруденция и судебная медицина. Медицинская экспертиза и право. 2011;3:7-11.
15. Bonnie F. Fremgen. Medical Law and Ethics. 2011.4 edition. 400 [Електронний ресурс]. URL: [https://study.com/articles/How\\_to\\_Become\\_a\\_Medical\\_Lawyer\\_Education\\_and\\_Career\\_Roadmap.html](https://study.com/articles/How_to_Become_a_Medical_Lawyer_Education_and_Career_Roadmap.html)
16. Ken LaMance. What Is a Medical Lawyer? LegalMatch Law Library.2018 [Електронний ресурс]. URL: <https://www.legalmatch.com/law-library/article/what-is-a-medical-lawyer.html>
17. Баринов Е.Х., Тихомиров А.В. Судебно медицинская экспертиза при решении вопросов, связанных с «медицинскими» спорами. Медицинская экспертиза и право. 2010;6:5-7.

18. Иванцова А.В., Демидова С.С. Проблемы захисту прав потерпілих від ятрогенних злочинів. Юрист України. 2013;2:151-157.
19. Каменева К.Ю., Баринев Е.Х., Тихомиров А.В. Особенности оценки заключений судебно-медицинских экспертиз по «медицинским» делам. Медицинская экспертиза и право. 2013;5:8-10.
20. Семенов А.С., Шильт М.Я. «Врачебные» дела – причины роста нагрузки на сотрудников отдела сложных экспертиз. Актуальные вопросы судебной медицины и медицинского права. 2013;1:272-274.
21. Баринев Е.Х., Родин О.В., Ромодановский П.О., Тихомиров А.В. К вопросу о правовой оценке выводов судебно-медицинской экспертизы по гражданским делам, связанным с оказанием медицинских услуг. Проблемы экспертизы в медицине. 2010;3:4-9-11.
22. Козлов С.Н., Вележев С.И. Медицинская судебная экспертиза в современном праве: монография. 2-е изд., перераб. и доп. Самара: Самарский юридический институт ФСИН России, 2016. 350.
23. Доманов В.Н. Реализация позиции адвоката по делам, связанным с дорожно-транспортными происшествиями, в гражданском судопроизводстве. Государство и право. Юридические науки. 2015;3:50-58.
24. Заборовский В.В., Бисага Ю.М., Булеца С.Б. Правовой статус адвоката: проблемы теории та практики: монография. Ужгород: Видавничий дім «Гельветика», 2019. 650.
25. Careers in Law: Why Become a Health Care Lawyer? [Електронний ресурс]. URL: <https://www.kaptest.com/study/lsat/why-become-a-health-care-lawyer/>
26. Резепкин А.С., Звездина А.С. Медицинское право и медицинская адвокатура. Альманах молодой науки. 2017;2:27-30.
27. Мохов А.А. Правовое обеспечение деятельности медицинских организаций и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность Психология. Экономика. Право. 2013;4:78-88.
28. Заборовский В.В. Некоторые проблемные вопросы определения структуры правового статуса адвоката. Евразийская адвокатура. 2016;6:31-37.
29. Amy L. McGuire, Mary A. Majumder, J. Richard Cheney. The Ethical Health Lawyer: The Ethics of Lawyer-Ethicist. The Journal of Law, Medicine & Ethics. 2005;9:603-607.
30. Суховерхова Е.В. Проблемы участия защитника в предварительном следствии по делам о применении принудительных мер медицинского характера. Адвокат. 2012;12:27-33.
31. Нестеровская Ю.Л., Фахрутдинова А.Н. Проблемы участия защитника в предварительном следствии по делам о применении принудительных мер медицинского характера. Молодежный научный форум: Гуманитарные науки: сб. ст. материал. XIII Междунар. студ. науч.-практ. конф. Москва: МЦНО, 2014. 6(13) [Електронний ресурс]. URL: <https://nauchforum.ru/studconf/gum/xiii/3758>
32. Про затвердження Порядку взаємодії закладів охорони здоров'я Державної кримінально-виконавчої служби України із закладами охорони здоров'я з питань надання медичної допомоги особам, узятим під варту: наказ Міністерства юстиції України, Міністерства охорони здоров'я України від 10.02.2012 № 239/5/104. Офіційний вісник України. 2012;13:167.
33. Мойсак С.М. Сприяння адвоката в реалізації права на медичну допомогу особі, яку взято під варту. Адвокат. 2012;6:24-27.

## SUMMARY

### PROFESSIONAL ACTIVITY OF MEDICAL LAWYER

<sup>1</sup>Zaborovskyy V., <sup>1</sup>Buletsa S., <sup>1</sup>Bysaga Yu., <sup>1</sup>Manzyuk V., <sup>2</sup>Lenher Ya.

<sup>1</sup>State Higher Education Institution «Uzhhorod National University»; <sup>2</sup>Lutsk National Technical University, Ukraine

The main aim of the article is a comprehensive study of the theoretical and legal aspects in the context of defining ways of interaction between the professions of lawyer and doctor, to justify the need to assist a medical lawyer and to reveal the main features of his professional activity.

To achieve this goal, a comprehensive study of the civil, criminal and administrative legislation of Ukraine regulating the professional activity of a medical lawyer was conducted, the activity of which is aimed at ensuring the proper realization of a person's right to health care, medical care and medical insurance. The results of scientific researches on this subject are analyzed by both Ukrainian scientists and many foreign scientists (USA, Canada, Great Britain, Russia, Belarus, etc.). Different methods of scientific cognition were used during the research. The comparative-legal method made it possible to compare the peculiarities of the legal regulation of the activity of the medical lawyer to Ukraine and other countries. Using the system-complex method, both common and distinct features between the profession of lawyer and doctor were investigated. Based on the dialectical method, it is concluded that there are significant differences in the professional activity of the lawyer and the doctor, and many cases their fields of activity, which leads to the existence of certain ways of interaction between them. Other methods were used in the work, in particular: formal-logical, dogmatic, analysis and synthesis.

Based on the conducted research the relation between the professions of the lawyer and the doctor is revealed, which indicates the presence of both several common features and significant differences between them. The main ways of interaction between a lawyer and a doctor are described, in particular, the essence of the most common way of their interaction in the field of jurisprudence is revealed, which is to involve a specialist doctor (usually a forensic expert) to provide an expert opinion. The role and peculiarities of the need for the professional assistance of a medical lawyer are described not only for patients but also for doctors and the medical institution as a whole.

**Keywords:** medical lawyer, legal aid, medical aid, health care, forensic examination.

## РЕЗЮМЕ

### СПЕЦИФИКА ПРОФЕСІОНАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЦИНСЬКОГО АДВОКАТА

<sup>1</sup>Заборовський В.В., <sup>1</sup>Булеца С.Б., <sup>1</sup>Бисага Ю.М., <sup>1</sup>Манзюк В.В., <sup>2</sup>Ленгер Я.І.

<sup>1</sup>Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет»; <sup>2</sup>Луцкий национальный технический университет, Украина

Целью статьи является комплексное исследование теоретико-правовых аспектов в контексте определения способов

взаимодействия между профессиями адвоката и врача, для аргументации необходимости оказания помощи именно медицинским адвокатом и раскрытие основных черт его профессиональной деятельности.

Для достижения цели проведено комплексное исследование гражданского, уголовного и административного законодательства Украины, регулирующего профессиональную деятельность медицинского адвоката, деятельность которого направлена на обеспечение надлежащей реализации права личности на охрану здоровья, медицинскую помощь и медицинское страхование. Проанализированы результаты научных исследований по данной тематике как украинских, так и многих зарубежных ученых - США, Канады, Великобритании, России, Белоруссии. В ходе исследования использованы различные методы научного познания.

Сравнительно-правовой метод позволил сопоставить особенности правового регулирования деятельности медицинского адвоката в Украине и других странах. С помощью системно-комплексного метода исследованы как общие, так и отличительные черты между профессиями

адвоката и врача. На основании диалектического метода сделан вывод о наличии существенных различий в профессиональной деятельности адвоката и врача и о переплете во многих случаях их сфер деятельности, что предопределяет существование тех или иных способов взаимодействия между ними. В работе использованы и другие методы, в частности: формально-логический, догматический, анализа и синтеза.

На основании проведенного исследования раскрыто соотношение между профессиями адвоката и врача, что указывает на наличие как ряда общих черт, так и существенных различий между ними. Охарактеризованы основные способы взаимодействия между адвокатом и врачом, в частности раскрывается сущность распространенного способа их взаимодействия в сфере юриспруденции, которым является привлечение адвокатом врача-специалиста, обычно судебно-медицинского эксперта, для представления экспертного заключения. Охарактеризована роль и особенности потребности в профессиональной помощи медицинского адвоката не только со стороны пациентов, но и врачей, и медицинского учреждения в целом.

### რეზიუმე

სამედიცინო ადვოკატის პროფესიული საქმიანობის სპეციფიკა

<sup>1</sup>ვ.ზაბოროვსკი, <sup>2</sup>ს.ბულეცა, <sup>3</sup>ი.ბისაგა, <sup>4</sup>ვ.მანზიუკი, <sup>5</sup>ი.ლენგერი

<sup>1</sup>უკრაინის ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ლუცკის ეროვნული ტექნიკური უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა თეორიულ-სამართლებრივი ასპექტების კომპლექსური კვლევა ადვოკატისა და ექიმის ურთიერთობის განსაზღვრის კონტექსტში, სწორედ რომ სამედიცინო ადვოკატის დახმარების აუცილებლობის არგუმენტებისა და მისი პროფესიული საქმიანობის ძირითადი ნიშნების გამოკვეთისათვის.

დასახული მიზნის მისაღწევად ჩატარებულია უკრაინის სამოქალაქო, სისხლის სამართლის და ადმინისტრაციული სამართლის კომპლექსური კვლევა, რომელიც არეგულირებს სამედიცინო ადვოკატის პროფესიულ საქმიანობას, მიმართულს ადამიანის ჯანმრთელობის დაცვის, სამედიცინო დახმარებისა და სამედიცინო დაზღვევის უფლების სათანადოდ რეალიზებაზე. გაანალიზებულია უკრაინელი და სხვა ქვეყნების (აშშ, კანადა, დიდი ბრიტანეთი, რუსეთი, ბელორუსია) მეცნიერების კვლევები ამ თემატიკაზე. კვლევისათვის გამოყენებულია სამეცნიერო შემეცნების სხვადასხვა მეთოდი.

შედარებით-სამართლებრივი მეთოდით შესაძლებელი გახდა სამედიცინო ადვოკატის საქმიანობის სამართლებრივი რეგულირების შედარება უკრაინა-სა და სხვა ქვეყნებში. სისტემურ-კომპლექსური მეთოდის საშუალებით გამოკვლეულია ადვოკატისა და ექიმის პროფესიათა როგორც ზოგადი, ასევე

განმასხვავებელი ნიშნები. დიალექტიკური მეთოდის საფუძველზე გაკეთებულია დასკვნა მნიშვნელოვანი განსხვავებების შესახებ ადვოკატისა და ექიმის პროფესიულ საქმიანობას შორის, ასევე, მათი საქმიანობის სფეროების მრავალი გადაკვეთის თაობაზე, რაც მათ შორის ურთიერთობის სხვადასხვა შესაძლებლობის არსებობას განსაზღვრავს. ნაშრომში გამოყენებულია სხვა მეთოდებიც, სახელდობრ: ფორმალურ-ლოგიკური, დოგმატური, ანალიზის და სინთეზის.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე ახსნილია დამოკიდებულება ადვოკატისა და ექიმის პროფესიებს შორის, მითითებულია როგორც საერთო ნიშნების, ასევე, მნიშვნელოვან განსხვავებათა შესახებ მათ შორის. დახასიათებულია ძირითადი დამოკიდებულებანი ადვოკატსა და ექიმს შორის, კერძოდ, ახსნილია მათი ურთიერთქმედების გავრცელებული ფორმის არსი იურისპრუდენციის სფეროში, როდესაც ადვოკატის მიერ საექსპერტო დასკვნის მიღებისათვის მოიწვევა ექიმი-სპეციალისტი (როგორც წესი, სასამართლო-სამედიცინო ექსპერტი). დახასიათებულია სამედიცინო ადვოკატის პროფესიული დახმარების როლი და საჭიროებათა თავისებურებანი არა მარტო პაციენტების, არამედ ექიმებისა და მთლიანად სამედიცინო დაწესებულებისათვის.

## МЕДИЦИНСКИЙ И ПРАВОВОЙ АСПЕКТЫ В ДОКАЗЫВАНИИ ИЗНАСИЛОВАНИЯ

Волобуев А.Ф., Орлова Т.А., Пчелкин В.Д., Петрова И.А., Федосова Е.В.

*Харьковский национальный университет внутренних дел; Донецкий юридический институт внутренних дел;  
Харьковский научно-исследовательский институт судебных экспертиз им. Н.С. Бокаряуса. Украина*

11.01.2019 г. в Украине вступила в законную силу обновленная редакция ст. 152 УК Украины «Изнасилование», которая кардинально изменила состав этого преступления с целью реализации Конвенции Совета Европы о предотвращении насилия в отношении женщин, домашнего насилия и борьбу с этими явлениями [8]. На сегодняшний день изнасилование определяется как совершение действий сексуального характера, связанных с вагинальным, анальным или оральным проникновением в тело другого лица с использованием гениталий или любого другого предмета, без добровольного согласия потерпевшего. Раньше изнасилованием считалось совершение полового сношения с применением физического насилия, угрозы его применения или использование беспомощного состояния потерпевшего лица. Доказывание чего было довольно проблематичным и, видимо, поэтому такие преступления, как отмечает М.А. Горбачев либо вообще не регистрируются, а если и регистрируются, то прекращаются еще на стадии досудебного следствия [4]. Жертвы опасаются как грубости и пренебрежения со стороны представителей правоохранительных органов, так и последующего негативного отношения окружающих.

Новая редакция указанной правовой нормы существенно изменила объективную сторону изнасилования, что, безусловно, повлияло на предмет представления доказательств в уголовном производстве, обуславливая возникновение ряда проблемных вопросов, разрешение которых, по мнению авторов, возможно только с учетом медицинского и правового аспектов изнасилования. Американские ученые [19] исходят из того, что биологические факторы (частота пульса, серотонин, гормоны) оказывают существенное влияние на агрессивное поведение при совершении насильственных преступлений. Поэтому выделение указанных аспектов изнасилования и их трактовка представляются весьма значимыми. Ключевыми обстоятельствами для доказательства выступают: 1) совершение действий сексуального характера, связанных с вагинальным, анальным или оральным проникновением в тело другого лица с использованием гениталий или любого другого предмета; 2) отсутствие добровольного согласия другого лица (потерпевшего).

**Материал и методы.** Проведен анализ правовых норм, касающихся понятия изнасилования в их историческом развитии, а также использования для этого принципиально значимых положений медицинской науки с позиции выявления проблем в доказывании, в котором медицинские экспертизы играют ключевую роль. На предмет использования медицинских знаний в доказывании изучены более 100 приговоров, вынесенных судами Украины в 2010-2018 гг. по уголовным делам об изнасилованиях.

**Результаты и обсуждение.** Специфичность преступления, именуемого изнасилованием, определяется, прежде всего, тем обстоятельством, что оно связано с удовлетворением половой потребности, где соединяются медицинский (биологическое) и правовой аспекты.

Медицинский аспект изнасилования является весьма значимым, поскольку понятие изнасилования является юридическим, но его толкование основывается на оперировании

медицинскими понятиями, а доказывание осуществляется с использованием специальных медицинских знаний. Необходимо отметить, что преступление, именуемое изнасилованием, возникает из биологической потребности человека в половом удовлетворении. Половая потребность (страсть) по своей роли в поведении человека, как отмечал известный австрийский психоаналитик Фрейд, приравнивается к потребности в пище [14]. Ее значимость столь велика, что Э. Берн охарактеризовал сексуальный контакт, как наиболее удовлетворяющий способ утоления шести основных видов голода человеческой психики или нервной системы. Этот контакт необходим для физического развития и здоровья и часто спасает жизнь, нужен для умственного развития и сохранения психического здоровья [3]. Половое (сексуальное) удовлетворение достигается путем совершения определенных действий сексуального характера, которые возможны как в естественной, так и в неестественной формах.

Как отмечают ученые-сексологи, сексуальность является врожденной потребностью и функцией человеческого организма, программа которой заложена и направлена на продолжение рода на уровне инстинкта. Половой инстинкт существует рядом с пищевым, оборонным и другими инстинктами, однако в своем проявлении он может иметь определенные аномалии [6,10,11]. Представляется, что с физиологической точки зрения сравнение половой потребности с «голодом» (при всей условности этого термина в отношении половых взаимоотношений мужчины и женщины) является достаточно информативным в понимании, как сущности этого преступления, так и механизма его совершения. О тесной связи медицинского и правового аспектов изнасилования свидетельствует формирование такой отрасли знания как криминальная сексология, которая изучает особенности и основные тенденции современного полового поведения, психосоциальные особенности жертв и виновников сексуального насилия, сексуальных девиантов и представителей сексуальной «нормы» [5]. С учетом этих положений под изнасилованием в современном его толковании подразумевается совершение полового сношения (полового акта) одним или несколькими людьми с другим человеком без согласия последнего.

Необходимо обратить внимание, что в обновленной редакции ст. 152 УК Украины понятие «половое сношение» заменено понятием «действия сексуального характера, связанные с вагинальным, анальным или оральным проникновением в тело другого лица с использованием гениталий или любого другого предмета», т.е., объективная сторона преступления, в частности способы его совершения значительно расширены - проникновение в тело другого лица с использованием гениталий или любого другого предмета возможно: 1) вагинальное; 2) анальное; 3) оральное.

Вагинальное проникновение с использованием гениталий по своей сути является половым сношением (половым актом), которое возможно только между лицами противоположных полов, т.е. между мужчиной и женщиной. Это является аксиомой в медицине, но механизм полового сно-

шения может стать дискуссионным в уголовном производстве для сторон обвинения и защиты. Так, судебный медик М.И. Авдеев отмечает, что в практике встречаются ситуации, когда мужчина половым членом прикасается к наружным половым органам женщины или малолетней девочки (преддверие влагалища), в результате чего может произойти извержение семени в преддверии влагалища с последующим оплодотворением, зачатием и беременностью. Но такие действия мужчины нельзя считать половым сношением, поскольку отсутствует проникновение в половой орган женщины, а имеет место прикосновение (дотрагивание), что не является половым сношением. К тому же такое дотрагивание, прикосновение к преддверию влагалища может быть совершено и мужчиной, страдающим половым бессилием, импотентом, не способным к половому акту, т. е. к введению полового члена во влагалище. У него также при таких действиях может произойти извержение семени в преддверии влагалища с последующей беременностью женщины [1]. В подобных ситуациях такие действия могут по-разному оцениваться и квалифицироваться и стать предметом дискуссии в суде.

Анальное и оральное проникновение с использованием гениталий (мужского члена) традиционно считалось половым сношением в извращенной форме, но и оно было возможно только между мужчиной с женщиной. Половое сношение, писал М.И. Авдеев, может осуществляться только мужским половым членом введением его во влагалище (естественный физиологический акт). Действия, связанные с введением полового члена в заднепроходное отверстие или в рот, определяются в правовой практике и признаются как половое сношение в извращенной форме [1]. Такое толкование понятия полового сношения сохранилось и в современных судебно-медицинских изданиях [12].

С этим устоявшимся в судебной медицине и правовой практике, а также зафиксированном в сознании многих поколений юристов и судебных медиков, пониманием содержания понятия «половое сношение» (в естественной и неестественной, извращенной форме) не согласуется использование насильником «любого другого предмета». Возможно ли в составе преступления, сущность которого составляет совершение полового сношения с лицом без его добровольного согласия, указывать не только на использование гениталий (полового члена), но любого другого предмета?! Представляется, что такое положение противоречит медицинскому толкованию того физиологического акта, который именуется в специальной литературе совокуплением, коитусом, соитием [7]. Изложенное является веским основанием для пересмотра редакции ст. 152 УК Украины, тем более, что в Уголовном кодексе Украины содержится ст. 153 «Сексуальное насилие».

Правовой аспект изнасилования состоит не только в правовой интерпретации фактов медицинского характера при совершении действий сексуального характера, но и в установлении такого обстоятельства, как отсутствие добровольного согласия потерпевшего лица. Акцентуация в половых отношениях партнеров на наличии добровольного согласия, которое должно быть результатом свободного волеизъявления лица, порождает достаточно сложную ситуацию в уголовном производстве об изнасиловании.

Так, показательны в этом отношении громкие уголовные производства, открытые в разных странах Европейского союза против известных спортсменов по обвинению в изнасиловании (Неймара, Роналду, МакГрегора, Порзингиса),

некоторые из которых уже были закрыты за отсутствием состава преступления. Например, футболиста Неймара обвинили в изнасиловании, которое якобы имело место 15 мая 2019 в Париже. По данным СМИ, Неймар познакомился с девушкой через Instagram, после чего через своего друга оформил ей необходимые документы, чтобы она могла прилететь к нему в Париж. 15 мая, когда девушка находилась в парижском отеле Sofitel Paris Arc de Triomphe, к ней вечером пришел Неймар, который был нетрезвым. После обмена ласками, футболист проявил агрессию и овладел женщиной силой. После этого женщина вернулась в Бразилию 17 мая. Но из-за страха и потрясения не сразу обратилась в полицию, а сделала это позже. Неймар не стал отрицать сексуального контакта с женщиной, но отверг версию об изнасиловании. При этом он опубликовал интимные фото девушки, которые она ему присылала. А потом стало известно, что девушка не уверена в изнасиловании - она подтвердила, что «сексуальные отношения с Неймаром были по обоюдному согласию, но в процессе он проявил жестокость и бил ее». По ее мнению, за это он должен нести гражданскую и уголовную ответственность, поскольку проявил физическое насилие [9].

Проблема ложных заявлений об изнасиловании является чрезвычайно актуальной во многих странах. Например, американский исследователь профессор Юджин Канин предоставил данные, согласно которым 41% из 109 заявлений об изнасиловании, зарегистрированных на протяжении 9 лет в небольшом полицейском округе, оставшемся неизвестным, были признаны ложными [20]. Однако, как отметил Дэвид Лисак (коллега указанного автора), классификация заявления как ложного, производилась исключительно по решению следователя и не было фактически проверено, по каким причинам заявление признано ложным [22]. Во всяком случае, проблема ложных обвинений в изнасиловании имеет большой резонанс и активно обсуждается в социальных сетях, а в «Википедии» содержится ее толкование.

Учитывая это, во время открытия уголовного производства проверка версии о том, что изнасилования не было, а заявление является ложным, постоянно присутствует в ситуации, когда обвиняется знакомое для заявителя лицо. Это стандартная позиция стороны защиты, когда между заявителем и подозреваемым существовали достаточно близкие отношения. Заявителем могут быть супруги или бывшие супруги или другое лицо, с которым обвиняемый находится (находился) в семейных или близких отношениях.

Следует отметить, что сложность в расследовании изнасилований в значительной степени обусловлена «закрытостью» интимной сферы жизни людей, различными стереотипными представлениями в обществе о «правильном» поведении и удовлетворении половой потребности. В каждом обществе существуют определенные стереотипы в этой сфере, и именно они, как уже давно отмечают ученые разных стран, имеют существенное влияние, как на правоохранителей (полицейские следователи, эксперты, потерпевшие, прокуроры), так и на адвокатов и судей [2,15-18].

С этих позиций мужчины традиционно рассматриваются как доминирующие и агрессивные, а женщины - как слабые, зависимые и покорные. Закрепление за женщинами подчиненного положения предрасполагает воспринимать их как провоцирующих мужчин на сексуальное насилие. Согласно традиционным взглядам, мужчине полагается проявлять сексуальный интерес почти ко всем женщинам (в зависимости от их привлекательности), демонстрировать свое же-

лание и быть инициатором сексуального взаимодействия, а женщине отводится пассивная роль. Из этого следует, что если есть случаи проявления агрессии, то значит, мужчина был спровоцирован, а виновата та, которая его спровоцировала [13].

Согласно этим «народным» стереотипам описывается общественный стандарт «настоящего» изнасилования. Наиболее распространенным среди людей является следующее представление о признаках изнасилования:

- наличие многочисленных телесных повреждений, которые подтверждают обвинение;
- потерпевшая активно сотрудничает со следствием и судом;
- потерпевшая не меняет своих показаний;
- потерпевшая абсолютно уверена во всех деталях случившегося;
- потерпевшая не отзывает заявление и не отказывается от данных ранее показаний;
- в показаниях потерпевшей все, до последней детали, соответствует действительности и при проверке получает подтверждение.

Но обнаружение отдельных «настораживающих» обстоятельств нельзя рассматривать как «гарантированные» признаки ложности заявления и свидетельств об изнасиловании - это только ее возможный индикатор. Как отмечают американские исследователи, прокуроры часто понимают реальную динамику сексуального насилия, однако также знают, что общественный стереотип сильнейшим образом влияет на умы судей и присяжных, а также на их решение. Таким образом, прокуроры могут считать, что они не имеют морального права обвинять в изнасиловании в случаях, очень отличающихся от общепринятого стереотипа, поскольку суд присяжных, скорее всего, закончится оправданием. Таким образом, несмотря на то, что многие из «настораживающих» характеристик являются типичными для сексуального насилия, их наличие может в значительной степени осложнить следственный и судебный процессы [21].

Основываясь на этих положениях, считаем логичным признание того, что ложным является такое заявление об акте сексуального насилия, которого никогда не было в действительности т.е. никогда не было совершено ни самого акта сексуального насилия, ни попытки его осуществления. Такой вывод не может основываться только на исключительно личностном представлении следователя (прокурора) о личности потерпевшей, подозреваемого и достоверности их показаний. Британские исследователи этой проблемы Лиз Келли, Джо Ловетт и Линда Риган отмечают, что для признания заявления ложным следствие должно получить или ясное и заслуживающее доверия признание этого со стороны заявителя или веские фактические доказательства [23].

Проблема ложных заявлений об изнасиловании не может быть решена без рассмотрения причин подачи таких заявлений со стороны потерпевших женщин. На допросах потерпевшие могут давать неполные или неадекватные действительности показания из-за чувства дискомфорта и стыда, вызванного определенными деталями акта сексуального насилия. Многие из них противоречиво и неполно описывают события, предшествовавшие изнасилованию. Они могут это делать из-за боязни, что им не поверят или что их самих обвинят в том, что произошло. Живя в обществе, жертва прекрасно знает стереотипные представления о «настоящем изнасиловании» и может описывать его обстоятельства так, чтобы приблизить их к этому стереотипу.

На основе анализа публикаций, в которых рассматривается проблема ложных заявлений об изнасиловании, можно сформулировать следующий примерный перечень типовых (потенциальных) признаков таких заявлений:

- 1) заявителем насильником называется незнакомое лицо или расплывчато описывается кратковременно знакомое лицо;
- 2) предполагаемая жертва утверждает, что отчаянно отбивалась от сексуального насилия; в реальности же, в большинстве случаев, жертвы совсем не оказывают физического сопротивления ввиду того, что были растеряны, поскольку доверяли преступнику, или из-за страха быть побитой, искалеченной или убитой;
- 3) предполагаемая жертва указывает на угрозы оружием и избиение, которое якобы применял насильник; в реальности же, большинство изнасилований знакомыми лицами совершается без применения побоев;
- 4) предполагаемая жертва описывает сексуальное насилие только как вагинальный половой акт в то время, как по месту его совершения и продолжительностью более вероятным является совершение и других сексуальных действий.

Возможны и другие индикаторы ложности заявления об изнасиловании, которые могут основываться на образе жизни или особенностях биографии заявителя. Такими могут быть, например, наличие постоянных денежных проблем в жизни заявительницы (может быть основой корыстного мотива подачи ложного заявления об изнасиловании), беспорядочность половых отношений с определенным кругом мужчин, наличие у заявительницы прошлых историй (скандалов), связанных с сексуальным насилием и т.п. Мотивами ложного заявления об изнасиловании могут быть попытки скрыть от родственников или мужа добровольный половой акт с определенным лицом, объяснение долгого отсутствия в квартире ночью, корыстная цель (вымогательство денег у зажиточного, но неосмотрительного мужчины).

Однако во всех случаях логично утверждать, что квалифицировать заявление как ложное, можно лишь при наличии доказательств, полученных в ходе следствия, которые опровергают показания жертвы и устанавливают, что заявляемый акт сексуального насилия никогда не имел места в действительности. Например, на это может указывать отсутствие признаков физической борьбы, телесных повреждений там, где они, по логике заявленного события, должны быть. Кроме того, могут быть получены доказательства того, что потерпевшая сама, например, написала записку или письмо с домогательствами сексуального характера и разного рода угрозами. Во всяком случае, определить, является ли заявление ложным, можно только на основе всей совокупности обстоятельств.

**Выводы.** Подводя итог, необходимо подчеркнуть, что медицинский и правовой аспекты изнасилования тесно между собой взаимосвязаны, поскольку в основе механизма данного преступления находится физиологический акт сексуального характера. Его обстоятельства требуют, с одной стороны, медицинского исследования, а с другой - правовой оценки. Представляется, что это необходимо учитывать при формулировке состава данного преступления, а также при расследовании таких преступлений, во время которых предстоит давать правовую оценку фактам медицинского и социального характера, а также предъявлять соответствующие доказательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев М.И. Судебно-медицинская экспертиза живых лиц / М.И. Авдеев. – М.: Медицина; 1968: – 376 с.
2. Агеев В. С. Психологическое исследование социальных стереотипов / В. С. Агеев // Вопросы психологии. - 1986. - № 1. - С. 95-101.
3. Берн Э. Секс в человеческой любви / Эрик Берн. – М.: Эксмо, 2003. – 352 с.
4. Горбачев М.А. Сексуальная преступность в России: криминологическое исследование: дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.08 / М. А. Горбачев: Московский государственный юридический университет имени О.Е. Кутафина.- М., 2016. – 174 с. // <http://crimescience.ru/wp-content/uploads/2016/09/>
5. Дерягин Г.Б. Криминальная сексология. Курс лекций для юридических факультетов / Г.Б. Дерягин. - М.: Московский университет МВД России. Изд. «Щит-М», - 2008. - 552 с.
6. Кон И.С. Введение в сексологию / И.С. Кон. - М.: Медицина, 1989.– 336 с.
7. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов / В.И. Покровский. - М.: Медицина, 2005. — 1592 с.
8. Про внесення змін до Кримінального та Кримінального процесуального кодексів України з метою реалізації положень Конвенції Ради Європи про запобігання насильству стосовно жінок і домашньому насильству та боротьбу з цими явищами: Закон України № 2227-VIII від 06.12.2017 р.// Відомості Верховної Ради (ВВР), 2018, № 5, ст. 34.
9. Скандалы с изнасилованиями спортсменов: дело в деньгах или желании справедливости. // <https://24tv.ua/sport/ru>
10. Свядоц А.М. Женская сексопатология / Изд. пятое, перераб. и доп./ А. М. Свядоц. – Кишинев: Изд-во «Штиинца», 1991. - 184 с.
11. Сексопатология: справочник / Васильченко Г.С., Агаркова Т.Е., Агарков С.Т. и др.; Под ред. Г.С. Васильченко. – М.: Медицина, 1990.– 576 с.
12. Тагаев Н.Н. Судебная медицина: Учебник/ Тагаев Н.Н. – Харьков: «Факт», 2003. – 1253 с.
13. Улыбина Е. Обвиняя жертву: роль общественного мнения и гендерных стереотипов в отношении к жертве изнасилования / Е. Улыбина // <http://gefter.ru/archive/23415>
14. Фрейд З. Очерки по психологии сексуальности / Зигмунд Фрейд. – Харьков: Изд-во «Фолио», 2009. – 240 с.
15. Brems C., Blame of victim and perpetrator in rape versus theft / C. Brems, P.Wagner // The Journal of social psychology. 1994. Vol. 134. No. 3. P. 363–374.
16. Calhoun L. G. The effects of victim physical attractiveness and sex of re-spondent on social reaction to victim of rape / L. G. Calhoun // Brit. J. of. Soc. and Clin. Psychol. 1978. N 17. P. 191-192.
17. Calhoun L. G., Social perception of the victim's causal role in rape: An explanatory examination of four factors / L. G.Calhoun, J. W.Selby, L. J. Warring // Hum. Rel. 1976. N 29. P. 517-526.
18. Chaikin A. L., Victim or perpetrator: Defensive attribution of responsibility and the need for order and justice / A. L.Chaikin, J. M. Darley // J. of Pers. and Soc. Psychol. 1973. N 25. P. 268-275.
19. Joseph F. Sheley. Criminology. Third edition / F. Joseph. – Wadsworth. Thomson Learning. 2000. – 864 p.
20. Kanin E.J. False rape allegations. Arch Sex Behav. 1994; 23(1): 81-92.
21. Kimberly A. Lonsway. False Reports: Moving Beyond the Issue to Successfully Investigate and Prosecute Non-

Stranger Sexual Assault / Kimberly A. Lonsway, Archambault J., Berkowitz A. // <https://vawnet.org/material/false-reports-moving-beyond-issue-successfully-investigate-and-prosecute-non-stranger>

22. Lisak D. False Allegations of Rape: A Critique of Kanin / D. Lisak // Sexual Assault Report. №1. September/October 2007. - P. 1-16 // <https://www.davidlisak.com/wpcontent/uploads/pdf/SARFalseAllegationsofRape.pdf>
23. Liz Kelly, A gap or a chasm? Attrition in reported rape cases. Home Office Research Studies / Liz Kelly, Jo Lovett and Linda Regan: <http://webarchive.gov.uk>.

## SUMMARY

### MEDICAL AND LEGAL ASPECTS IN PROOF OF RAPES

**Volobuyev A., Orlova T., Pcholkin V., Petrova I., Fedosova O.**

*Kharkov National University of Internal Affairs; Donetsk Law Institute Ministry of Internal Affairs; Kharkov Scientific Research Institute of Forensics named after N.S. Bokariusa, Ukraine*

The purpose of the study is to analyze new edition of the article 152 of the Criminal Code of Ukraine «Rape», which was adopted with the aim of implementing the Council of Europe Convention on preventing and combating violence against women and domestic violence. The analysis was carried out in terms of the possibility of implementing legal definitions in evidence, taking into account the fundamental medical scientific provisions related to sexual relations.

The authors, taking into account the study of more than 100 sentences handed down by the courts of Ukraine in 2010-2018 in criminal cases of rape from the point of view of using medical knowledge in evidence, found a significant change in the objective side of rape, which affected the subject of evidence in criminal proceedings. Now rape is defined as committing acts of a sexual nature associated with vaginal, anal or oral penetration into the body of another person using the genitals or any other object, without the voluntary consent of the victim. A significant change in the rape modus operandi leads to a number of problematic issues in the practical application of these provisions by law enforcement agencies and courts. These issues can be solved, according to the authors' opinion, only by taking into consideration medical and legal aspects of rape. The medical aspect of rape is very important because the concept of rape is legal, but its interpretation is based on the use of medical concepts. The concept of “committing acts of a sexual nature associated with vaginal, anal or oral penetration into the body of another person using the genitals or any other object” is analyzed taking into account the existing and well-established in Forensic Medicine notions of sexual intercourse. The legal aspect of rape is not only to give a legal interpretation of the medical facts of committing sexual acts, but also to establish the absence of the voluntary consent of the victim. The problem of false statements about rape is analyzed, possible indicators of such statements are identified. This problem is quite topical in many countries with a similar interpretation of rape. It is concluded that the medical and legal aspects of rape are closely interrelated, since mechanism of this crime is based on physiological sexual act that is subject to legal assessment.

**Keywords:** sexual acts, sexual intercourse, rape, vaginal penetration, anal penetration, oral penetration.



РЕЗЮМЕ

МЕДИЦИНСКИЙ И ПРАВОВОЙ АСПЕКТЫ В ДОКАЗЫВАНИИ ИЗНАСИЛОВАНИЯ

Волобуев А.Ф., Орлова Т.А., Пчелкин В.Д., Петрова И.А., Федосова Е.В.

*Харьковский национальный университет внутренних дел; Донецкий юридический институт внутренних дел; Харьковский научно-исследовательский институт судебных экспертиз им. Н.С. Бокариуса, Украина*

Цель исследования – анализ новой редакции ст. 152 УК Украины «Изнасилование», которая была принята с целью реализации Конвенции Совета Европы о предотвращении и борьбе с насилием в отношении женщин и домашним насилием. Анализ проведен с точки зрения возможностей реализации правовых определений в доказывании с учетом принципиальных медицинских научных положений, касающихся сексуальных отношений.

Авторами на основании анализа более 100 приговоров вынесенных судами Украины в 2010-2018 годах по уголовным делам об изнасилованиях с точки зрения использования медицинских знаний в доказывании, установлено существенное изменение объективной стороны изнасилования, что повлияло на предмет доказывания в уголовном производстве. На сегодняшний день изнасилование определяется как совершение действий сексуального характера, связанных с вагинальным, анальным или оральным проникновением в тело другого лица с использованием гениталий или любого другого предмета, без добровольного согласия потерпевшего.

Существенное изменение состава указанного преступления обуславливает возникновение ряда проблемных вопросов в практическом применении указанных положений правоохранительными органами и судами. Их разрешение, по мнению авторов, возможно только с учетом медицинского и правового аспектов изнасилования. Медицинский аспект изнасилования является весьма важным, поскольку понятие изнасилования является юридическим, но его толкование основывается на оперировании медицинскими понятиями. Правовой аспект изнасилования состоит не только в том, чтобы дать правовую интерпретацию фактов медицинского характера при совершении действий сексуального характера, но и в установлении отсутствия добровольного согласия потерпевшего лица. Анализируются проблема ложных заявлений об изнасиловании, определяются возможные индикаторы таких заявлений. Эта проблема довольно актуальна во многих странах с подобным толкованием изнасилования.

Делается вывод о том, что медицинский и правовой аспекты изнасилования тесно между собой взаимосвязаны, поскольку в основе механизма данного преступления находится физиологический акт сексуального характера, который подлежит правовой оценке.

რეზიუმე

გაუპატიურების დამტკიცების სამედიცინო და სამართლებრივი ასპექტები

ა.ვოლობუევი, ტ.ორლოვა, ვ.პჩელკინი, ი.პეტროვა, ე.ფედოსოვა

*ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი; დონეცკის შინაგან საქმეთა იურიდიული ინსტიტუტი; ხარკოვის ნ.ბოკარიუსის სახელობის სასამართლო ექსპერტიზის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინის სისხლის სამართლის კოდექსის მ.152-ის - “გაუპატიურება”-ახალი რედაქციის ანალიზი. იგი მიდევნულია ქალაქებზე ძალადობისა და საოჯახო ძალადობის თავიდან აცილების შესახებ ევროპის საბჭოს კონვენციის რეალიზების მიზნით. ანალიზი გაკეთებულია სამართლებრივი განმარტებების რეალიზების შესაძლებლობების თვალსაზრისით პრინციპული სამედიცინო განსაზღვრებების გათვალისწინებით სექსუალური ურთიერთობების შესახებ.

ავტორების მიერ მტკიცებულებებში სამედიცინო ცოდნის გამოყენების თვალსაზრისით შესწავლილია უკრაინის სასამართლოების მიერ 2010-2018 წწ. გაუპატიურების გამო გამოტანილი განაჩენები. ავტორების მიერ კონსტატირებულია გაუპატიურების ობიექტური მხარის მნიშვნელოვანი ცვლილებები, რაც აისახა მტკიცების საგანზე სასამართლო წარმოებაში. ახლა გაუპატიურება განისაზღვრება, როგორც სექსუალური ხასიათის ქმედება, დაკავშირებული სხვა ადამიანის სხეულში ვაგინურ, ანალური ან ორალური გზით შეღწევასთან გენიტალის ან ნებისმიერი სხვა საგნის გამოყენებით, დაზარალებულის ნებაყოფლობითი თანხმობის გარეშე. ამ დანაშაულის შემადგენლობის მნიშვნელოვანი ცვლილებები განაპირობებს ახალი პრობლემური საკითხების განჩენას სამართალდამცავი ორგანოებისა და სასამართლოების მიერ ამ დებულებების პრაქტიკული გამოყენების დროს. მათი გადაწყვეტა, ავტორების აზრით, შესაძლებელია მხოლოდ გაუპატიურების სამედიცინო და სამართლებრივი ასპექტების გათვალისწინებით. გაუპატიურების სამედიცინო ასპექტი მეტად მნიშვნელოვანია, რადგანაც გაუპატიურება იურიდიულ ცნებას წარმოადგენს, ხოლო მისი გაგება ეფუძნება სამედიცინო ცნებებით ოპერირებას. გაუპატიურების სამართლებრივი ასპექტი მდგომარეობს არა მარტო სექსუალური ქმედების დროს სამედიცინო ხასიათის ფაქტების სამართლებრივ ინტერპრეტაციაში, არამედ, ასევე, დაზარალებული პირის ნებაყოფლობითი თანხმობის არარსებობის დადგენაში. სტატიაში გაანალიზებულია ცრუ განცხადებები გაუპატიურების შესახებ, განსაზღვრულია ამგვარ განცხადებათა შესაძლო ინდიკატორები. ბევრ ქვეყანაში, სადაც გაუპატიურების ასეთი განმარტებაა, ეს პრობლემა საკმაოდ აქტუალურია. ავტორები დაასკენიან, რომ გაუპატიურების სამედიცინო და სამართლებრივი ასპექტები მჭიდროდაა ურთიერთდაკავშირებული, რადგანაც ამ დანაშაულის მექანიზმის საფუძველი სექსუალური ხასიათის ფიზიოლოგიური აქტია, რომელიც ექვემდებარება სამართლებრივ შეფასებას.

## ПСИХИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО КАК ОБСТОЯТЕЛЬСТВО, КОТОРОЕ ВЛИЯЕТ НА ПРИВЛЕЧЕНИЕ ЛИЦА К УГОЛОВНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ, СОГЛАСНО НОРМ МЕЖДУНАРОДНОГО УГОЛОВНОГО ПРАВА И ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА УКРАИНЫ

<sup>1</sup>Броневицкая О.М., <sup>2</sup>Рогальская В.В., <sup>3</sup>Тетерятник А.К.

<sup>1</sup>Львовский государственный университет внутренних дел, кафедра уголовно-правовых дисциплин;

<sup>2</sup>Днепропетровский государственный университет внутренних дел, кафедра уголовного процесса;

<sup>3</sup>Одесский государственный университет внутренних дел, кафедра уголовного процесса, Украина

В соответствии со ст. 3 Конституции Украины, человек, его жизнь и здоровье, честь и достоинство, неприкосновенность и безопасность признаются в Украине наивысшей социальной ценностью, а права и свободы человека и их гарантии определяют содержание и направленность деятельности государства. При этом указано, что государство отвечает перед человеком за свою деятельность, а соблюдение и обеспечение прав и свобод человека является главным его обязательством [1].

В этом контексте особого внимания заслуживает охрана прав и законных интересов лиц, страдающих психическими расстройствами, как одной из наиболее уязвимых в правовом отношении категории населения государства. Об этом заявляется и в международных актах (Декларация ООН о правах умственно отсталых лиц, принятая Резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН № 2856 (26) от 20 декабря в 1971 г. [2], Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН № 46/119 от 18 февраля 1992 г. [3]), в которых существенное внимание уделяется защите прав и интересов психически больных лиц, а соблюдение и обеспечение прав человека в сфере психического здоровья - признается одним из показателей уровня социально-экономического развития, гуманизации и демократизации общества [4].

Согласно Концепции развития охраны психического здоровья на период до 2030 года, планируется уменьшить дискриминацию и нарушение прав человека с проблемами психического здоровья, количество которых в Украине довольно значительное, за счет приведения национального законодательства в соответствие с требованиями международных документов по правам человека. Первые шаги уже сделаны - расширены права недееспособных лиц, произошли изменения в процедуре лишения лица дееспособности, изменились механизмы принудительной госпитализации и принудительного освидетельствования лиц с психическими расстройствами, а также произошла смена уголовного процессуального законодательства, регулирующего применение принудительных мер медицинского характера [7].

Однако, поскольку государство должно обеспечивать права и свободы всех людей, а не только тех, которые относятся к уязвимым категориям, особую актуальность приобретает задача по соблюдению баланса между обеспечением безопасности лиц, страдающих психическими расстройствами и защитой общества от общественно опасных деяний, совершенных вышеуказанными лицами. Тем более, что количество лиц, совершивших общественно-опасные деяния, находясь в состоянии невменяемости или ограниченной вменяемости за последние годы в Украине увеличивается. По данным Генеральной прокуратуры Украины, в 2017 году представители прокуратуры приняли участие в 672 уголовных производствах, в которых решался вопрос о применении принудительных мер медицинского характера, в 2018 г. - в 703, а за шесть месяцев 2019 г. - в 338 [8].

В целях совершенствования законодательства, регламентирующего порядок расследования уголовных преступлений, совершенных лицами, страдающими психическими расстройствами считаем целесообразным более подробно рассмотреть каким образом наличие психического заболевания или расстройства влияет на привлечение к ответственности согласно законодательства Украины и международного уголовного права.

Целью статьи является новый научный результат в виде теоретически обоснованных положений о влиянии психического расстройства на привлечение к ответственности в законодательстве Украины и в международном уголовном праве, а также формулировка предложений по совершенствованию норм уголовного и уголовно-процессуального законодательства как нормативной основы такой деятельности.

**Материал и методы.** Теоретическую базу статьи составили научные работы по международному праву, уголовному праву и уголовному процессу. Нормативной правовой основой данной работы являются: Римский устав Международного уголовного суда (далее - Устав МУС), Правила процедуры и доказывания Международного уголовного суда, Конституция Украины, Уголовный кодекс Украины (далее - УК) Уголовный процессуальный кодекс Украины (далее - УПК), международные договоры, законодательные и подзаконные нормативные акты Украины, которые регламентируют права, обязанности и ответственность лиц с проблемами психического здоровья. Достоверность и аргументированность проведенного исследования также обеспечивается эмпирическими материалами, к которым относятся: аналитические и статистические материалы Государственной службы статистики Украины, Генеральной прокуратуры Украины за период с 2017 по 2019 годы; обобщенные результаты анкетирования 152 следователей Национальной полиции Донецкой области, и изучение материалов 89 уголовных производств, в которых судами вынесено решение о применении принудительных мер медицинского характера, проводившиеся в рамках диссертационного исследования «Охрана прав и законных интересов невменяемых и ограниченно вменяемых на стадии досудебного расследования в уголовном процессе Украины» [9]; решения МУС а также практика Трибуналов ad hoc.

При подготовке статьи в качестве общенаучных методов исследования применялись: диалектический метод правовых явлений, с помощью которого исследовано понятие и правовая природа освобождения от уголовной ответственности и применения принудительных мер медицинского характера; компаративистский метод - в процессе сравнения норм УК и УПК с нормами международного уголовного права; логико-юридический метод - при анализе и толковании правовых норм, которые регулируют освобождение от уголовной ответственности и применения принудительных мер медицинского характера.

ра, изучение таких научно-теоретических категорий, как «вменяемость», «невменяемость», «ограниченная вменяемость»; социологический метод - при изучении юридической практики, уголовных производств и анкетировании следователей, а также другие методы. При этом все научные методы исследования применялись во взаимосвязи, что способствовало всесторонности, полноте и объективности исследования.

**Результаты и обсуждение.** Проблемы охраны прав и законных интересов невменяемых и ограниченно вменяемых лиц в уголовно-правовой доктрине исследовали множество ученых, однако за пределами их внимания остался ряд нерассмотренных вопросов, в частности и о влиянии психического заболевания на привлечение к ответственности согласно законодательства Украины и международного уголовного права.

В настоящее время в Украине, в соответствии со ст. 3 Закона Украины «О психиатрической помощи», действует презумпция психического здоровья, согласно которой каждый человек считается не имеющим психического расстройства, пока наличие такого расстройства не будет установлено на основаниях и в порядке, предусмотренном законодательством Украины [10].

В уголовных производствах, для определения психического состояния подозреваемых при наличии сведений, которые вызывают сомнение в их вменяемости или ограниченной вменяемости, следователь и прокурор, в соответствии со ст. 242 УПК, обязаны обеспечить проведение психиатрической экспертизы. Обстоятельствами, которые дают основание полагать, что лицо во время совершения общественно опасного деяния находилось в невменяемом или ограниченно вменяемом состоянии или совершило уголовное преступление будучи вменяемым, но после его совершения болен психической болезнью, лишившей его возможности осознавать свои действия или руководить ими, в соответствии со ст. 509 УПК Украины являются: 1) наличие у лица расстройства психической деятельности или психического заболевания в соответствии с медицинским документом; 2) неадекватное поведение лица во время совершения общественно опасного деяния или после него (помрачение сознания, нарушение восприятия, мышления, воли, эмоций, интеллекта или памяти). В зависимости от полученного заключения эксперта, прокурор обязан совершить одно из действий, предусмотренных ст. 283 УПК Украины, в частности: закрыть уголовное производство; обратиться в суд с ходатайством об освобождении лица от уголовной ответственности; обратиться в суд с обвинительным актом или ходатайством о применении принудительных мер медицинского или воспитательного характера [11].

Так, согласно ч. 2 ст. 19 УК уголовной ответственности не подлежит лицо, которое во время совершения общественно опасного деяния, предусмотренного УК, находилось в состоянии невменяемости, т.е. не могло осознавать свои действия (бездействие) либо руководить ими вследствие хронического психического заболевания, временного расстройства психической деятельности, слабоумия или иного болезненного состояния психики [12].

Невменяемость, также как и вменяемость, характеризуется двумя критериями: 1) медицинский критерий - характеризует человека как лицо с хроническим психическим заболеванием, временным расстройством психической деятельности, слабоумием или иным бо-

лезненным состоянием психики. Конкретные виды этих болезненных состояний изучаются психиатрией и устанавливаются с помощью судебно-психиатрической экспертизы; 2) юридический - определяет неспособность лица осознавать свои действия (бездействие) либо руководить ими во время совершения общественно опасного деяния, предусмотренного УК [13]. К лицам, совершившим общественно опасные деяния в состоянии невменяемости по законодательству Украины наказание не применяется, а могут быть применены лишь принудительные меры медицинского характера [11, 12].

В то же время, в ч. 1 ст. 20 УК указано, что подлежит уголовной ответственности лицо, признанное судом ограниченно вменяемым, то есть таким, которое во время совершения преступления, вследствие имеющегося у него психического расстройства, не было способно в полной мере осознавать свои действия (бездействие) и/или руководить ими [12].

Ограниченная вменяемость - это промежуточное состояние между вменяемостью и невменяемостью, но все же ближе к вменяемости. Необходимость законодательного закрепления ограниченной вменяемости определена тем, что граница между невменяемостью и вменяемостью не является определенной; почти у половины вменяемых лиц, подвергнутых судебно-психиатрической экспертизе обнаруживают признаки психических нарушений непсихотического характера, которые ограничивают способность лица осознавать свои действия и/или руководить ими, однако не лишают полностью такой способности; наличие таких психических аномалий не может не учитываться при назначении наказания, ибо иное противоречит принципу индивидуализации уголовной ответственности. Согласно украинского законодательства, к ограниченно вменяемым лицам, суд может применить принудительные меры медицинского характера (ст. 93 УК Украины), однако во многих случаях - с учетом характера психического расстройства - в этом просто нет необходимости. Совершение уголовного преступления ограниченно вменяемым лицом суды иногда учитывают как обстоятельство, смягчающее наказание (ч. 2 ст. 66 УК Украины), или иным образом учитывают при назначении наказания [13].

В международном уголовном праве, вышеупомянутый вопрос регламентируется несколько иным образом. Так, международное уголовное право различает вменяемость, невменяемость и сниженную умственную ответственность [14,15]. После проведения экспертизы на установление наличия психических заболеваний или расстройств - МУС принимается соответствующее решение по делу, в частности:

1) в соответствии со ст. 77 Римского Устава МУС, к лицу, вина в совершении преступления которого установлена - могут быть применены следующие виды наказаний: лишение свободы; штраф; конфискация доходов, имущества и активов [16].

2) лицо, в случае установления у него психического заболевания или расстройства, которое в момент совершения деяния лишило его возможности осознать противоправность или характер своего поведения или согласовать свои действия с требованием закона - освобождается от уголовной ответственности согласно ст. 31 Устав МУС [16].

Основанием для освобождения от уголовной ответственности является наличие у исполнителя преступления «психического заболевания или расстройства» в момент со-

вершения им деяния, т.е. любое психическое расстройство, достигшее определенной степени тяжести и стабильности и которое может исключить способность исполнителя преступления оценивать и контролировать свое поведение. В исключительных случаях вопрос об освобождении от уголовной ответственности может ставиться в случае совершения преступления в состоянии аффекта. Однако для того чтобы освободить лицо от ответственности следует соблюдать два условия: 1) у лица должно быть не единичное состояние расстройства и именно психической, а не физиологической или эмоциональной деятельности; 2) отсутствие возможности оценивать незаконность своего поведения или контролировать его [14];

В международной юриспруденции, правовая природа психического расстройства, как основание для освобождения от ответственности, связана с возможностью лица контролировать свои поступки, учитывая психическое состояние. Невозможность контролировать свое поведение на момент совершения преступления не влияет на законность или незаконность деяния - деяние является незаконным само по себе. Например, если психически больной комбатант убивает гражданское лицо - то такое убийство является преступлением (военным), однако психическое состояние комбатанта в момент убийства - делает невозможным привлечение последнего к уголовной ответственности. Несмотря на попытки стороны защиты во многих делах, которые находились на рассмотрении в международных судах, применить такое основание как психическое расстройство или заболевание для непривлечения лица к уголовной ответственности за международные преступления - такое основание не играет значительной роли в международной юриспруденции [17]. Практика Трибуналов *ad hoc*, до создания МУС, свидетельствует о том, что когда во время судебных процессов возникала необходимость установления ментального (умственного или психического) состояния подсудимого в момент совершения им преступления, то, как правило, суды не видели оснований для освобождения от уголовной ответственности. Например, в Решении Международного уголовного трибунала по бывшей Югославии (далее - МУТЮ) в деле Прокурор против Мучича от 16 ноября 1998 г., Суд указал, что сторона защиты не смогла доказать, что подсудимый не мог отличить добро от зла. Несмотря на то, что все эксперты психиатры указывали, что подсудимый страдает расстройствами личности, доказательства в отношении его несостоятельности управлять своими физическими поступками (действиями) из-за «умственных аномалий» были признаны недостаточными. Суд отметил, что, несмотря на психические расстройства личности, подсудимый в полной мере был способен контролировать и понимать суть своих поступков (пар. 1186) [18]. Аналогичное решение принято Трибуналом и по делу Прокурор против Тодоровича от 31 июля 2001 (пар. 93-95) [19];

3) наличие у лица сниженной умственной ответственности («diminished mental responsibility»), которая является аналогом ограниченной вменяемости в украинском законодательстве, не освобождает лицо от ответственности, а может повлиять только на ее смягчение в рамках общих положений о назначении наказания, содержащихся в ст. 78 Устава МУС как «существенная степень умственной неполноценности» [14,20]. Так, в отличие от УК и УПК, которые разграничивают «невменяемость» и «ограниченную вменяемость», Трибунал МУТЮ, учитывая пар. 67 Правил

Процедуры и Доказательств МУТЮ определяет «невменяемость» и «сниженную умственную ответственность». Под «невменяемостью лица» в международном уголовном праве подразумевается состояние, когда лицо не осознает, что делает или не способен сформировать рациональное понимание - является ли его действия добром или злом. Сниженная умственная ответственность базируется на том, что понимая неправильность своих действий, подсудимый, несмотря на свою «психическую нормальность», не способен в полной мере контролировать свои поступки. Деяния, совершенные под влиянием эмоций, таких как месть, ревность, зависть, ненависть, в любом случае, признаются преступными [15].

Процедура доказывания наличия «психического заболевания» или «сниженной умственной ответственности» возлагается на сторону защиты и является довольно сложной, а до того момента действует презумпция вменяемости «подсудимый считается вменяемым, пока не будет доказано обратное» (решение по делу Прокурор против Делалича МУТЮ, пар. 1172). Это касается и сниженной умственной ответственности [21,22]. Немного иная ситуация в МУС, поскольку Прокурор является не просто стороной производства, а должен действовать как беспристрастный представитель правосудия. В соответствии со ст. 54 (1) Устава МУС Прокурор обязан установить как доказательства, обвиняющие человека, так и те, которые его оправдывают. Необходимо также отметить, что пар. 80 Правил процедуры и доказывания МУС содержит требование о том, что если сторона защиты имеет целью ходатайствовать о применении основания для освобождения от уголовной ответственности, предусмотренной ст. 31 Устава МУС (невменяемость), то она обязана об этом уведомить прокурора заранее, чтобы прокурор имел достаточно времени для подготовки ответа на такое ходатайство [23].

В международном уголовном праве - ни в Уставе МУС, ни в Правилах процедуры и доказывания МУС по сей день не предусмотрено процессуального порядка применения к лицам, совершившим преступления будучи в состоянии невменяемости или сниженной умственной ответственности, принудительных мер медицинского характера. На сегодня, этот Трибунал еще не рассматривал дел, где было бы заявлено о психическом расстройстве или заболевании у субъекта преступления, однако это может случиться в любое время. По нашему мнению, бесспорно, эта ситуация нуждается в поправке, ведь если единственной возможностью для невменяемых лиц согласно ст. 31 Устава МУС является освобождение от уголовной ответственности, то у судьи, который будет рассматривать такое дело, однозначно возникнут сомнения с принятием такого решения, ведь речь идет о лицах, обвиняемых в совершении тяжких преступлений против человечности, однако учитывая, что лишение свободы для таких лиц будет противоречить любым принципам международного права и справедливости, необходимо иметь законодательное основание применения альтернативных принудительных медицинских мер для их лечения и предотвращения совершения общественно опасных деяний.

На основании вышеизложенного следует сделать следующие выводы: 1) в соответствии с украинским законодательством, для определения психического состояния лиц, подозреваемых в совершении уголовных преступлений при наличии сведений, которые вызывают сомнения в их вменяемости или ограниченной вменяемости, проводится психиатрическая экспертиза. В зависимости от полученно-

го заключения эксперта, прокурор обязан совершить одно из действий, предусмотренных ст.283 УПК Украины, а суд может принять решение о применении принудительных мер медицинского характера в отношении невменяемых лиц или учесть состояние ограниченной вменяемости как обстоятельство, которое смягчает наказание или как основание для применения принудительных мер медицинского характера применительно к ограниченно вменяемым лицам; 2) для установления психического заболевания или расстройства в международном уголовном праве назначается экспертиза. Установление наличия психического заболевания или расстройства является основанием для освобождения от уголовной ответственности. Пониженная умственная ответственность (аналог ограниченной вменяемости в украинском законодательстве) может влиять только на смягчение ответственности, как «существенная степень умственной неполноценности», но не устраняет ее наступления. В отличие от УК и УПК Украины, ни в Уставе МУС, ни в Правилах процедуры и доказывания по сей день не предусмотрен процессуальный порядок применения к лицам, совершившим преступление, будучи в состоянии невменяемости или ограниченной вменяемости, принудительных мер медицинского характера; 3) в нормах международного уголовного права целесообразно предусмотреть возможность применять к невменяемым и со сниженной умственной ответственностью лицам принудительные медицинские меры, которые не являются видом наказания и не преследуют цели исправления совершившего преступление, а применяются с целью лечения и предотвращения совершения лицом общественно опасных деяний (это могут быть и принудительные меры медицинского характера как это предусмотрено в украинском законодательстве) [24].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Конституція України: Закон України від 28.06.1996 № 254к/96-ВР URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws>
2. Декларация о правах умственно отсталых лиц: Резолюция 2856 принятая Генеральной Ассамблеей ООН 20 декабря 1971 г. URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_119](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_119)
3. Защита лиц с психическими заболеваниями и улучшение психиатрической помощи: Резолюция 46/119, принятая Генеральной Ассамблеей ООН 18 февраля 1992 г. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/995\\_905](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/995_905)
4. Берш А.Я. Примусові заходи медичного характеру: правова природа та види: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата юридичних наук. - Одеса, 2017. 23с. URL: <http://dspace.onua.edu.ua/bitstream/handle>
5. 10 жовтня суспільство відзначає Всесвітній день здоров'я// Офіційний веб портал Міністерства соціальної політики України URL: <https://www.msp.gov.ua/news/14055.html>
6. Концепція розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року, схваленої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27.12.2017 р. №1018-р. URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1018-2017-%D1%80>
7. Лебідь В., Мойса Б. Права осіб з проблемами психічного здоров'я // URL: <https://helsinki.org.ua/prava-osib-iz-problemamy-psychnoho-zdorov-ya-2017/>
8. Звіти про роботу прокурора за 2017 рік, за 2018 рік, за 6 місяців 2019 року. // URL: <https://www.gp.gov.ua/ua/statinfo.html>
9. Тетерятник Г.К. Охорона прав і законних інтересів неосудних і обмежено осудних на стадії досудового розслідування у кримінальному процесі України: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата юридичних наук. : 12.00.09; Класич.приват.ун-т. Запоріжжя, 2012. – 20с.
10. Про психіатричну допомогу: Закон України від 22.02.2000 № 1489-III. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show>
11. Кримінальний процесуальний Кодекс України від 13 квітн. 2012 р. № 4651- VIII URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4651-17>
12. Кримінальний кодекс України: Закон України від 05.04.2001 № 2341-III URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>
13. Дудоров О.О., Хавронюк М.І. Кримінальне право: Навчальний посібник / За заг ред. М.І. Хавронюка. – К.: Ваіте, 2014. – 944 с. ( С. 137)
14. Римський Устав Международного уголовного суда от 17.07.1998 URL: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/995\\_588](https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/995_588)
15. Броневицька О. М. Психічне захворювання або розлад як обставина, що усуває настання кримінальної відповідальності згідно з міжнародним кримінальним правом // Кримінальне та кримінальне процесуальне законодавство у контексті реформи кримінальної юстиції: матеріали науково-практичного семінару (м. Львів, Львівський державний університет внутрішніх справ, 31 травня 2019 р.) – Львів: Львівський державний університет внутрішніх справ, 2019. – 259 с // URL: [http://www2.lvduvs.edu.ua/documents\\_pdf/biblioteka/nauk\\_konf/31\\_05\\_2019.pdf](http://www2.lvduvs.edu.ua/documents_pdf/biblioteka/nauk_konf/31_05_2019.pdf)
16. Natalia Silva Santaularia «Mental Insanity at the ICC Proposal for a new regulation» // [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=2533743](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2533743)
17. Kai Ambos. Defenses in International Criminal Law URL: <file:///C:/Users/%D0%94%D1%96%D0%BC/Downloads/SSRN-id1961533.pdf>
18. Рішення у справі Prosecutor v. Mucic від 16 листопада 1998 р. URL: [http://www.icty.org/x/cases/mucic/tjug/en/981116\\_judg\\_en.pdf](http://www.icty.org/x/cases/mucic/tjug/en/981116_judg_en.pdf)
19. Рішення у справі Prosecutor v. Todorovic від 31 липня 2001 р. URL: <http://www.icty.org/x/cases/todorovic/tjug/en/tod-tj010731e.pdf>
20. Правила процедури и доказывания Международного уголовного суда. URL: [https://www.un.org/ru/documents/rules/icc\\_rules.pdf](https://www.un.org/ru/documents/rules/icc_rules.pdf)
21. Peter Krug. The Emerging mental incapacity defense in International Criminal Law: some initial questions of implementation // The American Journal of International Law. – Vol 94, # 2. – 2000. – P. 317-335 (P. 321-322).
22. Рішення у справі Prosecutor v. Delalic від 16 листопада 1998 р. URL: [http://www.icty.org/x/cases/mucic/tjug/en/981116\\_judg\\_en.pdf](http://www.icty.org/x/cases/mucic/tjug/en/981116_judg_en.pdf)
23. Prosecution's Reply on the Applications for Participation 01/04-1/dp to 01/04-6/dp on Congo Case (par. 32) URL: [https://www.icc-cpi.int/CourtRecords/CR2006\\_01997.PDF](https://www.icc-cpi.int/CourtRecords/CR2006_01997.PDF)
24. Рогальська В.В. Психічне захворювання або розлад як обставина, що впливає на притягнення до відповідальності за нормами міжнародного кримінального права та кримінального процесуального законодавства України // Актуальні питання досудового розслідування: матеріали Всеукр.наук-практ конф (м. Кривий Ріг, ДЮІ МВС України, 11.10.2019 р.). Ред. кол.: О.О. Волобуєва, Т.О. Лоскутов, А.С. Політова. – Кривий Ріг: Поліграфічна компанія «Геліос Принт», 2019. – С.46-49.

## SUMMARY

### MENTAL DISORDER AS A CIRCUMSTANCE WHICH INFLUENCES THE RESPONSIBILITY OF A PERSON UNDER THE LEGISLATION OF UKRAINE AND INTERNATIONAL CRIMINAL LAW

<sup>1</sup>Bronevitska O., <sup>2</sup>Rohalska V., <sup>3</sup>Tetryatnyk A.

<sup>1</sup>Lviv State University of Internal Affairs, Department of Criminal Law Disciplines; <sup>2</sup>Dnepropetrovsk State University of Internal Affairs, Department of Criminal Procedure; <sup>3</sup>Odessa State University of Internal Affairs, Department of Criminal Procedure, Ukraine

The aim of this research was to obtain a new scientific result in the form of theoretically substantiated thesis on the effect of mental disorders on criminal responsibility under the legislation of Ukraine and in international criminal law. To achieve this goal and to justify the results obtained, general scientific and special methods were used. The comparative method was used in the process of comparing the legislation of Ukraine with the norms of international criminal law; the logical-legal method was used in the analysis and interpretation of legal norms that envisage the release from criminal responsibility and the application of compulsory medical measures, the sociological method – in the research of criminal proceedings and questioning of investigators. Based on the study, specific proposals have been formulated to improve the norms of criminal and criminal procedural legislation, which envisages the procedure of release from criminal responsibility and the application of compulsory medical measures.

**Keywords:** regulations, coercive measures of a medical nature, criminal responsibility, international criminal law, international criminal court, criminal law of Ukraine.

## РЕЗЮМЕ

### ПСИХИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО КАК ОБСТОЯТЕЛЬСТВО, КОТОРОЕ ВЛИЯЕТ НА ПРИВЛЕЧЕНИЕ ЛИЦА К УГОЛОВНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ, СОГЛАСНО НОРМ МЕЖДУНАРОДНОГО УГОЛОВНОГО ПРАВА И ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА УКРАИНЫ

<sup>1</sup>Броневицкая О.М., <sup>2</sup>Рогальская В.В., <sup>3</sup>Тетерятник А.К.

<sup>1</sup>Львовский государственный университет внутренних дел, кафедра уголовно-правовых дисциплин; <sup>2</sup>Днепропетровский государственный университет внутренних дел, кафедра уголовного процесса; <sup>3</sup>Одесский государственный университет внутренних дел, кафедра уголовного процесса, Украина

Целью исследования явилось получение нового научного результата в виде теоретически обоснованных положений о влиянии психического расстройства на привлечение к уголовной ответственности в законодательстве Украины и в международном уголовном праве.

Для достижения поставленной цели и обоснования полученных результатов использовались общенаучные и специальные методы. Компаративистский подход использовался

для сравнения законодательства Украины с нормами международного уголовного права; логико-юридический метод – для анализа и толкования правовых норм, регулирующих освобождение от уголовной ответственности и применение принудительных мер медицинского характера, социологический метод – при изучении уголовных производств и анкетировании следователей.

На основании данных исследования сформулированы конкретные предложения по совершенствованию норм уголовного и уголовно-процессуального законодательства, которое регламентирует порядок освобождения от уголовной ответственности и применения принудительных мер медицинского характера.

## რეზიუმე

დადგენილი ფსიქიკური აშლილობის ფაქტის ზეგავლენა სისხლის სამართლის პასუხისმგებლობაში მიზიდვაზე საერთაშორისო სისხლის სამართლის კანონის და უკრაინის კანონმდებლობის ნორმების შესაბამისად

<sup>1</sup>ო. ბრონევიცკაია, <sup>2</sup>ვ. როგალსკაია, <sup>3</sup>ა. ტეტერიატნიკი

<sup>1</sup>ლვოვის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სისხლის სამართლის დისციპლინების განყოფილება; <sup>2</sup>დნეპროპეტროვსკის შინაგან საქმეთა სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სისხლის სამართლის საპროცესო განყოფილება; <sup>3</sup>ოდესის შინაგან საქმეთა სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სისხლის სამართლის საპროცესო დეპარტამენტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ახალი სამეცნიერო შედეგის მიღება თეორიულად დადასტურებული დებულებების სახით ფსიქიკური აშლილობის სისხლის სამართლის პასუხისმგებლობის მიზიდვაზე ზეგავლენის შესახებ, საერთაშორისო სისხლის სამართლის კანონების და უკრაინის კანონმდებლობის ნორმების შესაბამისად. დადგენილი მიზნის მისაღწევად და მიღებული შედეგების დადასტურებისთვის გამოყენებული იყო ზოგადი სამეცნიერო და სპეციალური მეთოდები. კომპარატივისტული მიდგომა გამოყენებული იყო უკრაინის კანონმდებლობის შედარებისათვის საერთაშორისო სისხლის სამართლის კანონებთან; ლოგიკა-იურიდიული მეთოდი – იმ სამართლებრივი ნორმების განმარტებისა და ანალიზისათვის, რომლებიც არეგულირებენ სისხლის სამართლის პასუხისმგებლობისგან განთავისუფლებას და იძულებითი სამედიცინო ღონისძიებების გამოყენების ხასიათს; სოციოლოგიური მეთოდი – სისხლის სამართლის საქმისწარმოების შესწავლისა და გამომძიებელთა ანკეტირებისათვის. ჩატარებული გამოკვლევის საფუძველზე შემუშავებულია კონკრეტული წინადადებები სისხლის სამართლებრივი კანონის და სისხლის სამართლის პროცესუალური კანონმდებლობის იმ ნორმების გაუმჯობესებისთვის, რომლებიც რეგლამენტირებს სისხლის სამართლის პასუხისმგებლობისგან განთავისუფლებას და იძულებითი სამედიცინო ღონისძიებების გამოყენების ხასიათს.

## МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ КАК СПОСОБ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ГРАЖДАН В УКРАИНЕ

<sup>1</sup>Петров О.М., <sup>2</sup>Клименко Е.В., <sup>3</sup>Спивак И.В., <sup>4</sup>Плужник Е.И., <sup>4</sup>Тетерятник А.К.

<sup>1</sup>Институт экспертно-аналитических и научных исследований Национальной академии государственного управления при Президенте Украины, Киев; <sup>2</sup>Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Киев;

<sup>3</sup>Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт им. Игоря Сикорского», Киев; <sup>4</sup>Одесский государственный университет внутренних дел, Украина

Жизнь и здоровье человека в Украине согласно Основному закону принадлежат к высшим социальным ценностям, а факт провозглашения Украины социальным, правовым государством [3] подтверждает, что нормальная жизнедеятельность населения прямо зависит от уровня обеспечения социальной сферы, где медицинское обслуживание и медицинская помощь являются их неотъемлемой частью. Длительная медицинская реформа в Украине сегодня предполагает трансформацию правовых условий медицинского обслуживания населения. В частности законодательством предусмотрены государственные гарантии медицинского обслуживания населения по программе медицинских гарантий [4].

Финансовая составляющая обеспечения реформы остается дискуссионной. Сам факт проведения реформ в медицинской отрасли является необходимым шагом развития медицинского обслуживания, однако институциональная неготовность Украины к изменению порядка формирования, распределения и использования фондов денежных средств, ставит под угрозу реализацию конституционного права граждан на охрану здоровья за счет государственного финансирования.

Если рассматривать право граждан на социальную защиту как составляющую социальной сферы жизнедеятельности, то возникает проблема не только денежного обеспечения граждан в случае полной, частичной или временной потери трудоспособности, но и предоставления адекватных возможностей гражданам на восстановление их работоспособности или улучшение качества жизни в случае полной потери работоспособности. Эта проблема является многоуровневой, но социальное обеспечение граждан, финансовая составляющая и правовое регулирование движения денежных средств в настоящее время в Украине выступают ключевыми показателями успешной трансформации медицинского обслуживания населения. Решение этой проблемы за пределами изменений законодательства и пересмотра порядка формирования денежных фондов на медицинскую практику невозможно. При этом конкретный правовой путь решения проблем в медицине, как для медицинских учреждений, так и для пациентов в Украине не определено. Однако ст. 49 Конституции Украины, закрепляющая право на охрану здоровья, медицинскую помощь и медицинское страхование [3] указывает на необходимость решения вопроса о виде медицинского страхования.

Целью статьи является обоснование вида медицинского страхования как способа социальной защиты граждан в Украине, где доступ населения к медицинскому обслуживанию является ключевым условием.

**Материал и методы.** Многие ученые в своих работах уделяют внимание решению различных проблем в медицинской сфере. Считаем, что определяющими факторами успешного осуществления медицинской реформы в Украине являются правовые и экономические исследования в этой сфере. Среди таковых следует отметить научную публикацию В. И. Теремецкого и др. авторов, посвященную анали-

зу различных систем здравоохранения (как с применением механизма обязательного, так и добровольного медицинского страхования) [14]; С.В. Книша и соавт. [8] рассмотрели различные направления модернизации государственного управления системой здравоохранения в Украине и предложили механизм перехода к системе всеобщего государственного медицинского страхования. Для достижения цели исследования проанализированы отечественные - посвященные внедрению медицинского страхования в Украине и регулированию процесса предоставления населению медицинских услуг, и зарубежные, в которых ученые рассматривают проблемы здравоохранения преимущественно через призму конкуренции, качества медицинской услуги, ее доступности и справедливости в сфере медицинского обслуживания населения, публикации. Методологическое обеспечение данного исследования осуществлялось с использованием традиционных и современных методов: индуктивный метод использован для аргументации неэффективности добровольного медицинского страхования в Украине, в частности для обеспечения доступа к медицинским услугам. Дедуктивный метод применен для обоснования внедрения обязательного государственного социального медицинского страхования в соответствии с положениями Конституции Украины. Сравнительный метод применен для оценки результатов влияния конкуренции на качество медицинских услуг. Структурно-функциональный метод использован для определения способов финансирования здравоохранения, а также для обоснования развития системы государственного и общественного контроля над качеством предоставляемых медицинских услуг. Формально-юридический метод применялся в процессе выбора вида медицинского страхования, способного обеспечить гражданам доступ к медицинской помощи, а также необходимых условий правового регулирования такого медицинского страхования. С помощью метода доказывания обоснована зависимость между видами источников финансирования здравоохранения и качеством жизни граждан. Благодаря теоретико-прогностическому методу разработаны и предложены пути совершенствования здравоохранения Украины, направленные на улучшение доступа граждан к качественной и доступной медицинской помощи.

**Результаты и обсуждение.** Развитие рыночных отношений в Украине требует кардинальной перестройки во всех сферах жизнедеятельности человека и особенно в социальной. Здравоохранение как система обеспечения охраны здоровья граждан и восстановления утраченной ими трудоспособности требует отдельного внимания. Финансовое обеспечение работы медицинских учреждений является одним из главных вопросов в решении проблемы доступа населения к медицинской помощи и услугам. В тоже время пересмотр путей финансирования медицинской отрасли требует усовершенствования законодательства по вопросам организации и финансирования здравоохранения.

Решая вопрос о доступе граждан к медицинской помощи и услугам необходимо учитывать, что рыночные механизмы не могут в полной мере обеспечить перестройку системы здравоохранения без утраты главной ее функции – защиты и охраны здоровья граждан. Это обстоятельство свидетельствует о том, что решать вопрос о перестройке системы здравоохранения при переходе от бесплатной медицины к медицине с платными медицинскими услугами необходимо под четким контролем государства. Именно государство, которое является гарантом обеспечения права граждан на социальную защиту должно быть активным участником таких правоотношений в медицинской отрасли. Конкуренция на рынке медицинских услуг должна обеспечивать работу основных функций здравоохранения без ущерба для прав граждан на медицинскую помощь за счет государственных средств, гарантированных Конституцией Украины.

Проблемы конкуренции и государственного регулирования в медицинской сфере присущи не только украинскому государству. Подобного рода проблемы существуют и в развитых государствах с рыночной экономикой. Например, в Европейском Союзе все чаще задаются вопросом о том, может ли конкуренция среди поставщиков медицинских услуг приносить пользу системам здравоохранения [13]. Зарубежные ученые акцентируют внимание на особенностях конкуренции на рынке медицинских услуг, указывая, что дискуссионным является степень конкуренции и степень регулирования со стороны центрального, федерального, регионального или местного самоуправления. Они отмечают, что многие системы здравоохранения обеспечивают финансирование за счет страховых выплат осуществляемых национальными, региональными и иными страховщиками. Некоторые системы работают с несколькими конкурирующими страховщиками, даже если такое страхование является обязательным. Например, в Нидерландах и Швейцарии степень фактической конкуренции сдерживается государственным регулированием. В других странах, хотя и работает несколько страховщиков, принадлежность к одному из них не является вопросом индивидуального выбора и определяется таким фактором, как профессиональный статус медицинского учреждения. Например, в США такое медицинское страхование основывается на функционировании конкурентного страхового рынка [12]. Данный фактор делает невозможным заимствование опыта США, так как основная роль в американской системе отведена частным страховым компаниям, что в Украине недостаточно развито [6].

Приведенное выше свидетельствует о том, что внедрение системы страхования в медицинской сфере не решает вопроса о социальной защите граждан в полной мере. Однако страхование выступает одним из инструментов обеспечения финансирования медицинских учреждений и способом обеспечения доступа граждан к медицинской помощи. При этом очевидно, что страхование как рыночный механизм включает в себя деятельность негосударственных организаций. Эти организации взаимодействуют с медицинскими учреждениями на договорных началах в соответствии с национальным законодательством. Несмотря на социальную важность и общественную значимость здравоохранения, система современного медицинского страхования в Украине является недостаточно развитой. Закон об обязательном медицинском страховании по сей день не принят. Существующие программы добровольного медицинского страхования направлены в большей степени на корпоративных

клиентов, а высокая стоимость стандартных медицинских полисов ограничивает их приобретение большей частью населения [5]. Следовательно, в Украине проблема перехода к «здоровой конкуренции» на рынке медицинских услуг сопряжена с неразвитостью системы страхования в целом. Это в значительной степени усложняет преобразование доступа граждан к медицинским услугам и тормозит развитие рынка медицинских услуг.

Действующая система публичного управления медицинским страхованием в Украине практически не предусматривает механизмов участия общественности в деятельности органов власти. Рынок медицинского страхования является относительно закрытым, общественность недостаточно информирована о возможностях медицинского страхования и своих прав. Исправить существующее положение дел может принятие закона об всеобщем социальном медицинском страховании, законопроект по которому разработаны и ожидают своего рассмотрения [7]. Как видим проблема медицинского страхования в Украине значительно глубже, чем в странах с развитой рыночной экономикой. И эту проблему необходимо решать внедрением обязательного государственного социального медицинского страхования, где государство начнет формировать условия для развития рынка медицинских услуг.

Украинские ученые высказывают мнение, что в стране важно создать условия, способствующие безболезненному внедрению обязательного медицинского страхования. Для этого необходимо изменить ст. 49 Конституции Украины, которая касается «бесплатной медицины». В рыночных условиях медицина не может быть бесплатной, а система Н.А. Семашко, декларируемая еще в советские времена, сегодня не действует. В свою очередь, государство может финансировать только отдельные стратегические программы, другие виды покрытия должны подпадать под страховое обеспечение [5]. Однако «бесплатной медицины» в Украине нет. Она обеспечивается государственным финансированием и поэтому решить проблему одним лишь изменением статьи Конституции не получится.

Усовершенствование медицинского обслуживания населения представляется нам через обязательное государственное социальное медицинское страхование, где безвозмездность медицинской помощи и услуг для граждан обеспечивается страховым покрытием. Обязательное медицинское страхование как правовая форма социального обеспечения граждан решит проблему пациентов в части финансовых затрат на случай утраты трудоспособности или защиты здоровья в процессе профилактики заболеваний. Однако и принятие закона об обязательном государственном социальном медицинском страховании не решает проблемы Украины. Это связано с тем, что нормативные акты, как правило, регулируют существующие устойчивые общественно значимые отношения, а в Украине медицинское страхование как явление слабо развито, и это не единственная проблема системы здравоохранения Украины.

Необходимо согласится с утверждением о том, что в Украине компенсация проблем медицинской отрасли решается неформальными, теневыми платежами, а некоммерческие организации в сфере здравоохранения неактивны. Ответственные организации создаются для решения болезненных проблем (организации чернобыльцев, родителей больных детей, инвалидов) или это различные группы самосовершенствования врачей, клубы по интересам, или правозащитные медицинские организации, благотворительные



организации, направленные на помощь больным, пожилым, наркоманам, ВИЧ-инфицированным лицам. Функционирование украинских организаций отличается от зарубежных большей зависимостью от политических факторов, давления заинтересованных сторон, различных пристрастий спонсоров. Функцию противодействия государству-монополисту они не выполняют [2]. В таких условиях государству необходимо не только изменить законодательство с целью гарантирования гражданам конституционных прав на социальную защиту и бесплатную медицину, а и обеспечить прозрачные механизмы движения денежных потоков в здравоохранении.

Альтернативой усилению монополии является развитие частной медицины, которая к тому же является конкурентом теневого рынка в государственном секторе здравоохранения, активизирует инновационную деятельность и поддерживает прогрессивную структурно-технологическую перестройку отрасли. Однако и она не способна создавать положительные экстерналии для общества (особенно это касается инфекционных заболеваний), что провоцирует искусственный рост асимметрии информации о качестве диагностики и лечения, а также приводит к существенной неравности в потреблении медицинских услуг в зависимости от платежеспособности пациента [2]. Отметим, что европейские ученые акцентируют внимание на том, что конкуренция в здравоохранении влияет на справедливость доступа к медицинской помощи, однако оценить это влияние не представляется возможным. Они пишут, что конкуренция может улучшить качество медицинской помощи, если информация о качестве надежна и актуальна, а цены регулируются. Однако ограниченные данные не позволяют сделать предположения о влиянии конкуренции на справедливость доступа к медицинской помощи [13]. Следовательно, конкуренция на рынке медицинских услуг не решает вопроса о медицинской помощи в ее социальном аспекте, иначе на это не обратили бы внимание. Отсюда делаем вывод, что положительное влияние конкуренции на справедливый доступ к медицинской помощи не доказано. Поэтому в Украине внедрение медицинского страхования должно осуществляться под государственным контролем, и такое страхование должно быть обязательным государственным социальным медицинским страхованием.

Подтверждением необходимости внедрения в Украине, на первоначальных этапах комплексной реформы здравоохранения, обязательного государственного социального медицинского страхования являются данные о развитии добровольного медицинского страхования. Например, стоматологические услуги, которые являются неотъемлемой частью жизнедеятельности людей, не имеют широкого распространения в Украине. Это отчасти связано и с теневыми платежами. Анализируя данный сегмент медицинского страхования в Украине, ученые акцентируют внимание на содержании имеющихся источников информации о расходах на компенсацию стоматологических услуг в проектах добровольного медицинского страхования в Украине. Эти данные показывают, что общее количество услуг, предоставляемых на основе добровольного медицинского страхования, охватывает 2,2% населения. И только 72% страховщиков предоставляют такие услуги по медицинскому страхованию. Объемы субсидий в такой компенсации ограничены (менее 3 000 грн ежегодно). Среди методов лечения и манипуляций, которые подлежат компенсации, преобладает экстренная стоматологическая помощь, диа-

гностика и лечение кариеса зубов. Мероприятия первичной профилактики стоматологических заболеваний не компенсируются [11]. Таким образом, если исходить из необходимости обеспечения защиты и охраны здоровья населения с расширением профилактических мер, добровольное медицинское страхование в Украине не развито.

В тоже время, обращаясь к медицинскому страхованию как способу решения проблемы защиты и охраны здоровья граждан в условиях конкурентной борьбы на рынке медицинских услуг, необходимо уделить внимание проблеме конкуренции по цене и качеству медицинской помощи. Так, в странах с развитой рыночно экономикой проблема конкуренции на рынке медицинских услуг не дает однозначных результатов по решению основных функций здравоохранения. Сложность и разнообразие конкурентных рынков может быть одной из причин противоречивых данных. Обобщить такие данные вне конкретного контекста, в котором проводилась оценка сложно. Анализ конкуренции как по цене, так и по качеству медицинских услуг, проведенный зарубежными учеными, позволил им предположить, что имеются существенные доказательства того, что влияние на качество было либо незначительным, либо конкуренция влияла отрицательно. При этом оценка качества медицинских услуг включала такие показатели, как время ожидания и смертности в больницах. Значительная часть доказательств, касающихся ценовой конкуренции, поступает из США. Существуют свидетельства того, что качество может действительно пострадать при таком режиме, а это приводит некоторых исследователей к выводу о негативном влиянии конкуренции на качество медицинских услуг [12].

Зарубежные исследования в области конкуренции на рынке медицинских услуг затрагивают и вопросы управления в медицине. В частности ученые утверждают, что более высокая конкуренция приводит к более высокому качеству управления и повышению эффективности работы больницы. Добавление конкурирующей больницы повышает качество управления на 0,4 стандартных отклонения и увеличивает выживаемость при неотложных сердечных приступах на 9,7% [12]. Таким образом, мы придерживаемся мнения, что конкуренция на рынке медицинских услуг должна регулироваться на правовой основе государством, где само государство выступает одним из участников правоотношений по обязательному государственному социальному медицинскому страхованию.

Зарубежные ученые отмечают, что во многих странах с низким и средним уровнем дохода регулирование имеет неоднозначный характер и поэтому многие сбои рынка могут ограничить роль конкуренции в здравоохранении. Речь идет об отсутствии информации о качестве предоставляемых медицинских услуг и отсутствии управления ими. Отсюда возникает еще одна важная проблема – механизм, с помощью которого конкуренция может принести пользу в сфере здравоохранения. Изучая вопрос влияния конкуренции в здравоохранении, ученые принимают во внимание роль пациентов при выборе учреждения, предоставляющего медицинскую помощь, и на основе проведенного анализа, утверждают, что когда пациенты не платят прямую цену, они реагируют на сигналы о неценовых аспектах предлагаемых услуг и, следовательно, их поведение может повысить общее качество [12].

Вышеприведенное еще раз подтверждает, что внедрение в Украине обязательного государственного социального медицинского страхования позволит не только трансфор-

мировать денежные потоки в здравоохранении, а и стимулировать повышение качества медицинского обслуживания и медицинских услуг в неценовых аспектах медицинской помощи. Следует также отметить, что длительная реформа здравоохранения Украины, сокращение численности медицинских учреждений и медицинского персонала, обусловленное сокращением государственного финансирования, весьма болезненно сказывается на доступе населения к медицинской помощи. Ограничение свободного доступа граждан к специализированным медицинским услугам путем направления их к узким специалистам по решению семейного врача иногда приводит к увеличению времени ожидания получения специализированной медицинской помощи. Это может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья пациентов. Если принять во внимание тот факт, что в Украине пациенты преимущественно обращаются к врачам не в целях профилактики, а при проблемах со здоровьем, то этот аспект медицинской услуги, по критерию неценового качества, имеет существенное значение для обеспечения защиты и охраны здоровья населения.

Ученые утверждают, что выбор пациентом врача или медицинского учреждения, будучи важным принципом в некоторых системах здравоохранения, все же не означает автоматической конкуренции среди поставщиков медицинских услуг [13]. В Украине такое положение вещей очень часто обусловлено географическими особенностями местности, плотностью населения, транспортной инфраструктурой. Учитывая вышеизложенное, необходимо согласиться с мнением, что поставщики услуг обычно конкурируют, основываясь на цене и/или качестве, но они также могут конкурировать и за бюджет. В качестве примера можно привести аукционы по договорам государственно-частного партнерства для предоставления конкретной услуги или по выбору места, что может помочь привлечь или отпугнуть пациентов [13]. Следовательно, распределение денежных средств на медицинское страхование граждан должно основываться не только на цене и качестве услуг, но и с учетом места ее предоставления. Считаем, что при усовершенствовании медицинского страхования граждан с целью обеспечения доступа населения к медицинским услугам необходимо учитывать в совокупности такие ключевые факторы: 1) цена медицинской услуги; 2) ее качество; 3) территориальная доступность к медицинскому учреждению.

Идея направления конкуренции медицинских учреждений за бюджет на обслуживание пациента и оказание ему медицинской помощи частично может решить в Украине проблему развития медицинской инфраструктуры в сельской местности. Борьба за бюджет на обслуживание пациента может стимулировать и возродить медицинские учреждения в местностях с малой численностью населения. Однако в таком случае необходимо учитывать экономический аспект обеспечения работы медицинских учреждений, так как он может оказаться неблагоприятным в тех случаях, когда плотность населения низкая. Следовательно, совокупный спрос делает экономически нежизнеспособным предоставление некоторых медицинских услуг без субсидий или когда не принимаются адекватные меры для предотвращения возникновения местных/региональных монополий на предоставление медицинских услуг [13].

Более того, смещение акцентов на конкуренцию за бюджет на обслуживание пациента и оказание ему медицинской помощи перемещает ряд качественных аспектов финансо-

вого обеспечения здравоохранения в плоскость государственного и общественного контроля над качеством медицинских услуг и одновременно решается вопрос пациентов о максимально приемлемом времени ожидания услуги. Считаем, что в современных условиях социально-экономического развития для Украины важен доступ граждан к медицинской помощи в аспекте географической доступности.

Изложенное выше указывает на то, что перестройка системы здравоохранения Украины должна осуществляться посредством обязательного государственного социального медицинского страхования. Именно такая система медицинского страхования, будучи основной, не исключает возможности развития добровольного медицинского страхования, а также вовлекает в финансирование здравоохранения страховые компании, профсоюзы, работодателей. Конкурентные условия медицинского обслуживания населения и предоставления медицинской помощи позволяют обеспечить мониторинг качества медицинской услуги государственными и негосударственными субъектами. Борьба за бюджет позволит создать условия для развития медицинской инфраструктуры, в частности в сельской местности, что в совокупности позволит решить ряд социальных проблем населения.

Необходимо принять во внимание тот факт, что медицинская услуга и помощь являются социально ориентированными, так как направлены на улучшение качества жизни населения. Поэтому внедрение обязательного государственного социального медицинского страхования должно сочетаться с таким правовым инструментарием как: государственно-частное и социальное партнерство. Правовое регулирование в таком случае должно предусматривать: минимально необходимый перечень медицинских услуг, которые покрывает страхование; субъектный состав участников правоотношений по медицинскому страхованию; вариативность размера страховых взносов и страхового покрытия медицинской услуги; возможность привлечения дополнительных источников финансирования бюджета медицинских услуг; формирование системы надзора и контроля над качеством медицинских услуг с участием негосударственных организаций.

Следует отметить, что в Украине также существует правовая возможность включения в процессы финансового здравоохранения работников. Участие работников в распределении прибыли предприятия дает возможность на партнерских началах решать не только вопросы оплаты труда, но и обеспечить доступ работников к ряду жизненно необходимых социальных благ. За счет этого создаются условия для улучшения их качества жизни и трудоспособности. Расходы из прибыли предприятия на медицинское обслуживание работников, снижение воздействия вредных веществ на рабочем месте, расходы на оздоровление, должны стать нормой для работодателей, а конкретизацию таких расходов необходимо осуществлять договорными путями [13]. Привлечение к решению вопросов защиты и охраны здоровья населения негосударственных субъектов, таких как страховые компании, работодатели, профсоюзы, также будет способствовать расширению профилактических мер, которые включают в себя формирование у населения медико-социальной активности и установок на здоровый образ жизни [1].

**Выводы.** Вышеизложенное дает основание сделать вывод, что медицинское страхование как способ социальной защиты граждан в Украине должно реализовываться в виде обязательного государственного социального медицинского

страхования. Выбор такого вида медицинского страхования основан на следующем:

– во-первых, перестройка системы здравоохранения Украины с учетом неразвитости медицинского страхования в целом, неактивности общественности, а также уровня доходов населения, должна осуществляться под четким контролем государства и посредством законодательного регулирования;

– во-вторых, опыт развитых стран мира в вопросе развития конкуренции на рынке медицинских услуг свидетельствует о ряде проблем социально-экономического характера, которые негативно влияют на качество медицинских услуг и справедливый доступ граждан к медицинскому обслуживанию. Это свидетельствует о том, что гарантии реализации конституционных права граждан являются первоочередными. Социальное, правовое государство, принимающая решение о путях улучшения финансирования медицинской отрасли, не имеет права на отмену или сужение гарантированных конституционных прав граждан;

– в-третьих, опыт зарубежных стран показывает, что расширение субъектов финансирования медицинских учреждений способствует не только контролю над качеством медицинских услуг, а и стимулирует развитие медицинской инфраструктуры в стране. Таким образом, становится возможным минимизировать проблемы географического доступа к медицинскому обслуживанию;

– в-четвертых, рыночные условия социального развития в государстве обуславливают необходимость расширения источников финансирования здравоохранения в совокупности с повышением ответственности граждан за состояние своего здоровья. Это в свою очередь, требует направление денежных потоков не только на оказание медицинской помощи, а и на проведение широких профилактических мер по защите и охране здоровья населения. Привлечение в процессы обеспечения защиты и охраны здоровья населения негосударственных субъектов (страховые компании, работодатели, общественные организации, профсоюзы и т.д.) позволяет не только увеличить денежные фонды для развития здравоохранения, а и повысить качество жизни граждан за счет профилактических мер в медицине.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Прилипко С.М., Ярошенко О.М., Занфірова Т.А., Аркатов Я.А. Загальнообов'язкове державне соціальне медичне страхування в Україні: сучасний стан та стратегія розвитку: монографія. Харків: Право, 2017. 208 с.
2. Камінська Т.М. Вади державної монополії на ринку медичної праці. Вісник Національної юридичної академії України ім. Ярослава Мудрого. 2011. № 5. С. 77–89.
3. Конституція України: Закон України від 28.06.1996 № 254к/96-ВР. URL: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws>
4. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення: Закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>.
5. Рубцова Н.М., Чкан І.О. Сучасний стан ринку медичного страхування в Україні: проблеми та перспективи розвитку. Фінансовий простір. 2015. № 4 (20). С. 167–172.
6. Теремецкий В.И., Музычук А.Н., Салманова Е.Ю., Казначеева Д.В., Кныш С.В. Укрепление договорных начал в правоотношениях между пациентом и лечебным заведением при реформировании системы здравоохранения в Украине. Georgian Medical News № 11 (284) 2018. p. 155–159.

7. Федорова Н. О. Посилення ролі громадськості в управлінні наданням послуг медичного страхування в Україні. Вчені записки Таврійського національного університету імені В.І. Вернадського. Серія: Державне управління. 2018. Т. 29 (68). № 2. С. 113–119.

8. Knysh S.V., Gusarov S.M., Shelukhin N.L. et al. Modernization of State Administration System in the Health Care Sphere of Ukraine. Wiadomości Lekarskie. 2019, T. 72. № 5. Cz. I. P. 887–891.

9. Koliesnik T.V., Kostyuchenko O.E., Krasyska L.V. Efficiency improvement of productivity by employees' participation in the distribution of enterprise profit. Financial and credit activity: problems of theory and practice. 2018. Vol. 4. № 27. P. 476–484.

10. Maria Goddard. Competition in Healthcare: Good, Bad or Ugly? International Journal of Health Policy and Management. 2015. № 4 (9). P. 567–569. Doi: 10.15171/ijhpm.2015.144.

11. Mochalov I. O. Features of the medical expenses compensation for dental care in voluntary medical insurance in Ukraine. Intermedical journal. 2018. Vol. II (12). P. 65–70.

12. Nicholas Bloom, Carol Propper, Stephan Seiler, John Van Reenen. The Impact of Competition on Management Quality: Evidence from Public Hospitals. The Review of Economic Studies. 2015. Vol. 82. Issue 2. P. 457–489. <https://doi.org/10.1093/restud/rdu045>

13. Pedro Pita Barros, Werner B.F. Brouwer, Sarah Thomson, Marco Varkevisser. Competition among health care providers: helpful or harmful? The European Journal of Health Economics. 2016. № 17. P. 229–233.

14. Teremetskyi V.I., Knysh S.V., Stratonov V.M. et al. Organizational and Legal Determinants of Implementing International Experience in the Health Care Sector of Ukraine. Wiadomości Lekarskie. 2019, T. 72. № 4. P. 711–715.

## SUMMARY

### MEDICAL INSURANCE AS A METHOD OF SOCIAL PROTECTION OF CITIZENS IN UKRAINE

<sup>1</sup>Petroye O., <sup>2</sup>Klymenko O., <sup>3</sup>Spivak I., <sup>4</sup>Pluzhnik O., <sup>4</sup>Teteriatnyk H.

*<sup>1</sup>Institute of Expert-Analytical and Scientific Researches National Academy for Public Administration under the President of Ukraine, Kyiv; <sup>2</sup>Tavrida National V.I. Vernadsky University, Kyiv; <sup>3</sup>National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"; <sup>4</sup>Odessa State University of Internal Affairs, Ukraine*

The article is focused on studying social and economic conditions affecting the choice of the type of health insurance. The objective of the article is to justify the type of medical insurance as the method of social protection of citizens in Ukraine, where the access of the population to medical care is the key condition.

The methodology of this study includes traditional and special methods of scientific cognition: synthesis, analysis, induction, deduction, generalization, proving, structural and functional, formal and legal, comparative, theoretical and prognostic. Analysis of the competitive environment at the market of medical services in the countries with developed market economies and in Ukraine demonstrates that business competition at this market, in general, has its own characteristics, which can negatively affect the quality of medical care.

Assessing medical services by price and non-price criteria within a competitive environment, the authors of the article make actual the issue of fair access to medical care. The level of socio-economic development and constitutional restrictions on the transformation of medicine in Ukraine induce

the feasibility of implementing health insurance in the form of compulsory state social medical insurance.

**Key words:** health care, the right to social protection, medical insurance, compulsory state social medical insurance, market of medical services, business competition.

## РЕЗЮМЕ

### МЕДИЦИНСКОЕ СТРАХОВАНИЕ КАК СПОСОБ СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ГРАЖДАН В УКРАИНЕ

<sup>1</sup>Петров О.М., <sup>2</sup>Клименко Е.В., <sup>3</sup>Спивак И.В., <sup>4</sup>Плужник Е.И., <sup>4</sup>Тетерятник А.К.

<sup>1</sup>Институт экспертно-аналитических и научных исследований Национальной академии государственного управления при Президенте Украины, Киев; <sup>2</sup>Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Киев;

<sup>3</sup>Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», Киев;

<sup>4</sup>Одесский государственный университет внутренних дел, Украина

Статья посвящена изучению социальных и экономических условий, влияющих на выбор вида медицинского страхования. Целью статьи является обоснование вида медицинского страхования как способа социальной защиты граждан в Украине, где доступ населения к медицинскому обслуживанию является ключевым условием. Методология данного исследования включает традиционные и специальные методы научного познания: синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, доказывание, структурно-функциональный, формально-юридический, сравнительный, теоретико-прогностический. Анализ конкурентной среды на рынке медицинских услуг в странах с развитой рыночной

экономикой и в Украине показывает, что в целом конкуренция на этом рынке имеет свои особенности, которые могут негативно влиять на качество медицинского обслуживания. Оценивая медицинские услуги по ценовым и неценовым критериям, в условиях конкурентной борьбы актуализируется вопрос о справедливости доступа к медицинскому обслуживанию. Уровень социально-экономического развития и конституционные ограничения трансформации медицины в Украине обуславливают целесообразность реализации медицинского страхования в виде обязательного государственного социального медицинского страхования.

## რეზიუმე

სამედიცინო დაზღვევა, როგორც უკრაინაში მოქალაქეების სოციალური დაცვის მეთოდი

<sup>1</sup>ო.პეტროვ, <sup>2</sup>ე.კლიმენკო, <sup>3</sup>ი.სპივაკი, <sup>4</sup>ე.პლუჟნიკი, <sup>4</sup>ა.ტეტერიატნიკი

<sup>1</sup>უკრაინის პრეზიდენტთან არსებული სახელმწიფო მართვის ეროვნული აკადემია, საქსპერტო-ანალიტიკური და სამეცნიერო კვლევების ინსტიტუტი, კიევი; <sup>2</sup>ტავერიის ბ. ვერნადსკის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, კიევი; <sup>3</sup>უკრაინის ეროვნული ტექნიკური უნივერსიტეტი კიევის ი.სიკორსკის სახ. პოლიტექნიკური ინსტიტუტი, კიევი; <sup>4</sup>ოდესის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატია ეძღვნება იმ სოციალური და ეკონომიკური პირობების შესწავლას, რომლებიც გავლენას ახდენს ჯანმრთელობის დაზღვევის სახეობის არჩევაზე. სტატიის მიზანია გაამართლოს სამედიცინო დაზღვევის სახეობა, როგორც მოქალაქეების სოციალური დაცვის საშუალება უკრაინაში, სადაც მოსახლეობის სამედიცინო მომსახურებაზე ხელმისაწვდომობა უმთავრესი პირობაა. ამ კვლევის მეთოდოლოგიაში შედის სამეცნიერო ცოდნის ტრადიციული და სპეციალური მეთოდები: სინთეზი, ანალიზი, ინდუქცია, დედუქცია, განზოგადება, მტკიცებულება, სტრუქტურულ-ფუნქციური, ფორმალურ-იურიდიული, შედარებითი, თეორიული და პროგნოზული. კონკურენტული გარემოს ანალიზმა სამედიცინო სერვისების ბაზარზე

განვითარებული საბაზრო ეკონომიკის ქვეყნებში და უკრაინაში აჩვენა, რომ ამ ბაზარზე კონკურენციას აქვს საკუთარი მახასიათებლები, რამაც შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს სამედიცინო მომსახურების ხარისხზე. სამედიცინო სერვისების ფასის და არა ფასის კრიტერიუმების შეფასებით, კონკურენტულ გარემოში უფრო აქტუალური ხდება სამედიცინო მომსახურებაზე სამართლიანი ხელმისაწვდომობის საკითხი. სოციალურ-ეკონომიკური განვითარების დონე და უკრაინაში მედიცინის ტრანსფორმაციის კონსტიტუციური შეზღუდვები განსაზღვრავს ჯანმრთელობის დაზღვევის განხორციელების მიზანშეწონილობას, სახელმწიფო სავალდებულო სოციალური ჯანმრთელობის დაზღვევის სახით.

\* \* \*