

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (312) March 2021

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (312) 2021

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,
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),
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, Тамар Долиашвили, Манана Жвания, Тамар Зерекидзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Димитрий
Кордзаиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе,
Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; 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), 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, Tamar Doliashvili, Ketevan Ebralidze,
Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze,
Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze,
Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina
Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili,
Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Крылов А.Ю., Хоробрых Т.В., Петровская А.А., Гандыбина Е.Г., Гогохия Т.Р., Мансурова Г.Т. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ В УСЛОВИЯХ COVID-19 СТАЦИОНАРА	7
Семиков В.И., Александров Ю.К., Шулутко А.М., Мансурова Г.Т., Гогохия Т.Р., Горбачева А.В. НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	14
Bugridze Z., Parfentiev R., Chetverikov S., Giuashvili Sh., Kiladze M. REDO LAPAROSCOPIC ANTIREFLUX SURGERY IN PATIENTS WITH HIATAL HERNIA	23
Kozlovskia I., Iftodiy A., Kulachek Ya., Grebeniuk V., Moskaliuk O. IMPROVEMENT OF TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME	27
Мусаев Г.Х., Хоробрых Т.В., Пшизапекова Л.А., Некрасова Т.П., Гогохия Т.Р. АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КИСТОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ	31
Stakhovskiy O., Tymoshenko A., Voilenko O., Kononenko O., Stakhovsky E. ILEOSIGMOID POUCH AS A URINARY DIVERSION APPROACH FOLLOWING RADICAL CYSTECTOMY IN PATIENTS WITH MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER	36
Maiborodina D., Antonenko M., Komisarenko Y., Stolyar V. ADIPOCYTOKINES LEPTIN AND ADIPONECTIN AS PREDICTORS OF GENERALIZED PERIODONTITIS ASSOCIATED WITH OBESITY	42
Иващук Ю.В. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ	46
Taizhanova D., Kalimbetova A., Toleuova A., Bodaubay R., Turmukhambetova A. CLINICAL AND GENETIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR EVENTS DEVELOPMENT AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION	52
Нрын К., Sydorenko A., Vlasova O., Kolot E., Martynenko Y. CLINICAL, PHARMACOTHERAPEUTIC AND BIORHYTHMOLOGICAL PECULIARITIES OF DEPRESSIVE DISORDERS, COMORBID WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	57
Соловьева Г.А., Кваченюк Е.Л., Альянова Т.С., Свиницкий И.А. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ И ПРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ – ПОСТПРАНДИАЛЬНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	61
Sirchak Ye., Derbak M., Stan M., Petrichko O. INFLUENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID ON THE CHOLECYSTOKININ LEVELS IN PATIENTS WITH GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS	67
Tsiskarishvili N.V., Katsitadze A., Tsiskarishvili Ts., Tsiskarishvili N.I. SOME FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF LICHEN PLANUS IN THE ORAL MUCOSA. A CLINICAL CASE OF GRINSHPAN-POTEKAEV SYNDROME	71
Mitskevich N., Tsertsvadze T., Maisuradze N., Datuashvili M., Khaled Z., Kobalia G., Mekokishvili L. CORRELATION OF CD4+T LYMPHOCYTES ACTIVATION WITH INTERLEUKIN IL-9, IL-17, IL-22 PROFILES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH PLAQUE PSORIASIS	75
Shevchenko N., Tsiura O., Shlieienkova H., Panko N., Kvaratskheliya T. COMORBIDITY OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH OTHER CHRONIC PATHOLOGY IN CHILDREN	78
Чолокава Н.Н., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С., Капанадзе Н.Б. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДЕЙСТВИИ КАЛЬЦИФЕРОЛОВ НА ДЕТСКИЙ ОРГАНИЗМ (ОБЗОР).....	82

Bakhtadze S., Geladze N., Khachapuridze N. INFLAMMATION IN CHILDHOOD EPILEPSY SYNDROMES.....	88
Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G. DISTRIBUTION OF STEM CELLS IN DIFFERENT THYROID LESIONS IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE, MENOPAUSAL AND POST-MENOPAUSAL AGE.....	92
Bukia N., Butskhrikidze M., Machavariani L., Svanidze M., Jojua N. NORMALIZING EFFECT OF ELECTROMAGNETIC STIMULATION ON BLOOD QUANTITATIVE INDICES IN DEPRESSED RATS ON THE BACKGROUND OF OXYTOCIN.....	100
Grabchak S., Bedenyuk A., Gnatyuk M., Futujma Yu. MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES IN THE VASCULAR BED OF DUODENUM IN ANIMALS WITH OBSTRUCTIVE CHOLESTASIS.....	105
Nuradilova D., Kaliyeva L., Vaitkiene D., Kalimoldayeva S., Issenova S. UROGENITAL MIXED INFECTIONS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN WITH PELVIC INFLAMMATORY DISEASE	114
Kiknadze T., Tevdorashvili G., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G. HISTOPATHOLOGICAL, PROLIFERATIVE, APOPTOTIC AND HORMONAL CHARACTERISTICS OF VARIOUS TYPES OF LEIOMYOMAS.....	119
Papiashvili N., Gongadze N., Bakuridze A., Bakuridze K. ANTIHYPERTENSIVE AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF EPOXYEICOSATRIENOIC ACID ANALOGS AND SOLUBLE EPOXIDE HYDROLASE INHIBITORS (REVIEW).....	125
Ebralidze L., Tsertsvadze Al., Berashvili D., Bakuridze A. FORMULATION THERMORESPONSIVE NANOCOMPOSITE HYDROGEL WITH EMBEDDED PLGA NANOPARTICLES CONTAINING CYTOTOXIC AGENT	133
Uyzbayeva I., Akpolatova G., Tarzhanova D., Mukanov K. HEPATOPROTECTIVE EFFICIENCY OF G10 SUBSTANCE FROM ZHUZGUN PLANT IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS	138
Moshiashvili G., Mchedlidze K., Aneli J., Pichette A., Mshvildadze V. COUMARINS FROM <i>DAPHNE AXILLIFLORA</i> (KEISSEL.) POBED. AND THE ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF ITS LEAVES AND STEMS	145
Явич П.А., Чурадзе Л.И., Кахетелидзе М.Б. РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТИТЕЛЬНЫХ, МИНЕРАЛЬНЫХ И ЖИВОТНЫХ РЕСУРСОВ ГРУЗИИ.....	150
Устименко В.А., Сошников А.А., Токарская А.С., Макаренко А.Ю., Нестеренко Е.А. ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКУПКИ: АНАЛИЗ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПОЛИТИКИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19	157
Deshko L., Vasylichenko O., Sherbak I., Galai V., Medvid A. UKRAINE'S INTERNATIONAL LIABILITIES ON INITIATION OF MEASURES FOR PUBLIC HEALTH PROTECTION AND THE ROLE OF LOCAL AUTHORITIES IN IMPLEMENTATION OF HEALTH CARE POLICY	163
Адамян Г.К. ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ.....	168
Кулик А.Г., Лубенец И.Г., Кулакова Н.В., Зеленьяк П.А., Лесниченко Л.В. ПЕДОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА СЕКСУАЛЬНОГО НАСИЛИЯ НАД ДЕТЬМИ: МЕДИКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ	172
Алания М.Д., Сутиашвили М.Г., Схиртладзе А.В., Гегია М.З. ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ СТЕБЛЕЙ <i>ASTRAGALUS FALCATUS</i> Lam., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ.....	180

რეზიუმე

ადიპოციტოკინები, როგორც სიმსუქნესთან ასოცირებული გენერალიზებული პაროდონტიტის განვითარების პრედიქტორები

დ.მაიბორდინა, მანტონენკო, ი.კომისარენკო, ვ.სტოლიარი

ა.ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი განათლების ინსტიტუტი, სტომატოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

ჯანმრთელობის მონაცემების მიხედვით, უკანასკნელ წლებში 18 წელზე მეტი ასაკის 1,9 მილიარდ ადამიანს ჭარბი წონა აქვს, მათგან 650 მილიონ ადამიანზე მეტს აღეწევს სიმსუქნე; ამასთან, სახეზეა ამ მანქანების ეოველწლიური მატების ტენდენცია. ბოლო ათწლეულის კვლევებით ნაჩვენებია, რომ სიმსუქნით და პაროდონტიტით დაავადებულ ახალგაზრდა პირებში აღინიშნება ცილოვანი, ცხიმოვანი და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევები, რაც ხელს უწყობს პაროდონტის ქსოვილის ადრეულ რღვევას და კბილების დაკარგვას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლეპტინის და ადიპონექტინის მაჩვენებლების ცვლილებების განსაზღვრა გენერალიზებული პაროდონტიტით პაციენტების სისხლში სიმსუქნის ფონზე.

კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 19-35 წლის ასაკის 94 პაციენტმა, რომლებიც დაიყო სამ ჯგუფად: 32 პაციენტი – გენერალიზებული პაროდონტიტით და სხეულის ჭარბი წონით, 40 – გენერალიზებული პაროდონტიტით და სიმსუქნით, საკონტროლო ჯგუფი – იგივე ასაკობრივი ჯგუფის 22 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი.

ლეპტინის და ადიპონექტინის შემცველობა სისხლის შრატში განისაზღვრა იმუნოფერმენტული ანალიზით, ვენური სისხლის (2 მლ) აღებით და მოთავსებით BD Vacutainer ტიპის სინჯარაში, შემდგომი ცენტრიფუგირებით LDN და Mediagnost GmbH (გერმანია) ანალიზატორებსა და ტესტ-სისტემებზე.

კვლევის შედეგები იძლევა საფუძველს დასკვნისათვის, რომ გენერალიზებული პაროდონტიტის, სხეულის მასის სიჭარბის და სიმსუქნის მქონე პაციენტების სისხლში აღინიშნება ლეპტინისა და ადიპონექტინის დისბალანსი. მიღებული შედეგები ესადაგება ლიტერატურის მონაცემებს იმის შესახებ, რომ სხეულის მასის ინდექსის მატებას თან ახლავს ლეპტინის პროდუქციის ზრდა და ადიპონექტინის დონის შემცირება. ეს დარღვევები გენერალიზებული პაროდონტიტის მქონე პაციენტებში სიმსუქნის ფონზე მეტადაა გამოხატული. ასეთი დისბალანსი ცხიმოვან ქსოვილში, დიდი ალბათობით, ასტიმულირებს პროანთებითი ციტოკინების პროდუქციას და ხელს უწყობს პაროდონტის ქსოვილების დაავადებათა პროგრესირებას.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Ивашук Ю.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования» МЗ Украины

Артериальная гипертония (АГ) - распространенное заболевание, одна из ведущих причин смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения [1]. Больные гипертонической болезнью (ГБ) в большей степени подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям (инсульт, ишемическая болезнь сердца - ИБС) и смертности, чем лица без ГБ [2]. Риск развития ССЗ у лиц с ГБ определяется не только уровнем артериального давления (АД), но и наличием поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), поражение почек, атеросклероз сосудов, а также ассоциированных клинических состояний (ССЗ, сахарный диабет) и факторов риска ССЗ. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о более высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности больных гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом.

Ревматоидный артрит - одно из самых распространенных в мире аутоиммунных заболеваний, приводящий к ранней инвалидизации, в связи с чем актуальность совершенствования подходов к клинической тактике ведения таких па-

циентов очевидна [3]. Своевременное и адекватное лечение коморбидных состояний способно улучшить прогноз жизни и снизить риск развития осложнений.

В большинстве случаев коморбидная патология приводит к быстрому развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), в основе которой лежит диастолическая дисфункция гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ) при его нормальной фракции выброса. [2]. Регресс гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) на фоне лечения ГБ может способствовать не только предотвращению развития ХСН, но и снижению комбинированного риска сердечно-сосудистых событий [5]. Современные требования к антигипертензивной терапии включают в себя не только нормализацию АД, но и органопротекторное действие за счет влияния на нейрогуморальные системы - симпатoadrenalную, ренин-ангиотензиновую [6]. Влияние на нейрогуморальное звено патогенеза (поражение органов-мишеней) доказано для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). Однако предполагается, что АРА обеспечивают более выраженное органопротекторное действие [3].

текторное действие [7,11]. В украинских рекомендациях по ведению больных ГБ за 2018 г. указано, что иАПФ и АРА более эффективны в отношении регресса ГЛЖ, в том числе за счет влияния на развитие миокардиального фиброза [8].

Одним из основных факторов развития ССЗ при ГБ и РА принято считать дислипидемию. ГБ ассоциируется с повышением уровня именно атерогенных фракций липидов и ранним развитием атеросклероза [4,9]. При активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации «атерогенных» липидов: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и в большей степени «антиатерогенных» липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к увеличению индекса атерогенности [10], поэтому как АГ, так и РА по сей день считаются независимыми предикторами развития атеросклеротического поражения сосудов [11]. В настоящее время остается открытым вопрос изучения диагностики коморбидных сердечно-сосудистых состояний у больных ревматоидным артритом с целью усовершенствования диагностики и медикаментозной коррекции субклинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Целью исследования явилось определить особенности суточного профиля артериального давления, липидного спектра крови, особенности ремоделирования левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом и оценить эффективность применения средних доз розувастатина для коррекции дислипидемии у данной группы больных.

Материал и методы. Обследовано 70 больных в возрасте 40-65 лет (средний возраст - 54,88±0,96 г.), которые находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении КУ Городской клинической больницы №10».

У 50 пациентов, составивших основную группу, обнаружена ГБ в сочетании с РА, которые по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) имели ГЛЖ. Диагноз АГ устанавливали согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии 2018 г., а диагноз РА - согласно классификации ассоциации ревматологов Украины и диагностических критериев американского колледжа ревматологов - ACR/EULAR 2010 г.

Критериями включения в исследование явились: возраст 40-65 лет; наличие верифицированного диагноза АГ II стадии, 1-2-й степени; наличие верифицированного диагноза РА; стабильная базисная терапия по поводу РА продолжительностью >6 мес. и АГ в течение ≥1 мес.; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения явились: возраст >65 лет; вторичные формы АГ; эндокринные заболевания; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); ИБС; сердечная недостаточность; нарушение ритма сердца (частая экстрасистолия, фибрилляция предсердий); заболевания почек; нарушение функции печени (уровни билирубина и/или печеночных ферментов в 2 и более раз выше нормы); ангионевротический отек в анамнезе.

У 50 больных основной группы выявлена ГБ II ст., из них 30 женщин и 20 мужчин в возрасте 40-65 лет (средний возраст 52,7±1,2 г.), средняя продолжительность ГБ составила 15,3±1,2 лет, средний индекс массы тела - 29,5±0,5 кг/м², АД - 159,7±2,6/101,1±1,5 мм рт. ст.

На протяжении всего срока исследования пациенты придерживались базисной антигипертензивной терапии с применением сартанов, антагонистов кальция, диуретиков, гиполипидемических препаратов. В качестве базисной терапии

РА метотрексат получали 26 (52%) больных, средняя доза метотрексата составила 12,13±3,56 мг/нед, средняя продолжительность лечения - 5,06±2,74 г. Глюкокортикоиды получали 14 (28%) больных, средняя суточная доза из расчета на метилпреднизолон на момент исследования составила 6,05±2,83 мг, средняя продолжительность лечения - 4,16±2,52 г.

Больные разделены на 2 подгруппы: первую подгруппу составили 25 больных ГБ в сочетании с РА, которые принимали валсартан в дозе 80 мг, индапамид 1,5 мг, розувастатин 20 мг; вторую подгруппу - 25 больных, принимавших валсартан в дозе 80 мг/сут, амлодипин в дозе 5 мг, розувастатин в дозе 20 мг. В контрольную группу (сравнения) вошли 20 пациентов с АГ без РА, сопоставимые по полу и возрасту с основными группами (3 мужчин, 17 женщин, средний возраст - 55,65±1,19 г.).

В начале и конце исследования всем пациентам проводилась лабораторная диагностика крови, включающая и биохимические показатели (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, мочевая кислота, скорость клубочковой фильтрации, уровень суточной протеинурии). Особое внимание уделяли анализу липидограммы и суточному мониторингу АД. Переносимость терапии оценивали на основании субъективных ощущений пациентов и данных суточного мониторинга АД. Суточный мониторинг АД проводили в стационарных условиях с помощью системы мониторинга артериального давления АВРМ-4, фирмы Meditech, Венгрия. Измерения осуществляли каждые 15 мин в дневной период и каждые 30 мин в ночное время.

Анализировали следующие параметры: среднесуточные, среднедневные, средненочные значения САД, ДАД, степень ночного снижения АД (СНС АД), дневную и ночную вариабельность САД и ДАД.

Оценку структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ проводили методом эхокардиографии (ЭХО-КГ) с определением размеров полостей, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = 0,80,8 \times (1,4 \times (\text{КДРЛЖ} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}) - (\text{КДРЛЖ})^3 + 0,6$$

и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м²). По ГЛЖ принимались ИММЛЖ >100 г/м² у женщин и >120 г/м² у мужчин.

Ремоделирование ЛЖ оценивали по относительной его толщине (ОТЛЖ) - отношению суммы толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и ТЗС до конечного диастолического размера ЛЖ. За норму считали показатель относительной толщины стенки (ОТС) <0,45. Выделяли следующие виды ремоделирования: концентрическое - нормальный индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ТЗС >0,45; концентрическая гипертрофия - увеличение ИММЛЖ и ТЗС >0,45; эксцентрическая гипертрофия - увеличение ИММЛЖ при нормальной ТЗС <0,45.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistical 10 for Windows. При проведении параметрического анализа использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непарный непараметрический метод анализа Манна Уитни. Оценку динамики на фоне лечения проводили с использованием парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Для выявления взаимосвязи между показателями суточного профиля АД и структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ

применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену и множественный регрессионный анализ. Использовали общепринятые критерии достоверности. Результаты представлены в виде $M \pm m$, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе результатов проведения СМАД установлено увеличение уровня среднего САД и среднего ДАД в дневном промежутке у 36 (72%) больных первой подгруппы и 31 (62%) больного второй подгруппы (таблица 1). В ночное время эти показатели установлены у 33 (66%) и 29 (58%) больных, соответственно.

Степень ночного снижения САД и ДАД была ниже нормы у 24 (48%) и 19 (38%) больных основной группы и у 5 (10%) и 3 (6%) больных группы сравнения. Абсолютные показатели степени ночного снижения были достоверно ниже у больных с сопутствующим РА ($p < 0,05$), таблица 2.

Среднесуточные показатели САД и ДАД достоверно не отличались от показателей группы сравнения, при этом больные ГБ в сочетании с РА имели достоверно более высокий уровень средненочного САД и ДАД в сравнении с больными без сопутствующего РА ($p < 0,05$; таблица 3).

Среднесуточная вариабельность САД и ДАД превышала нормативные значения у большинства пациентов с сопутствующим РА - 32 (64%) и 29 (58%), соответственно, и была достоверно выше, чем в группе сравнения - 6 (12%) и 4 (8%), соответственно ($p < 0,05$).

Установлены корреляционные связи между уровнями среднесуточных САД, ДАД, вариабельности САД, ДАД и уровнем активности воспалительного процесса DAS28 при РА ($r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,40$, $p < 0,05$; $r = 0,39$, $p < 0,05$; $r = 0,43$, $p < 0,05$, соответственно).

Среди обследованных больных РА сероположительный вариант заболевания установлен у 40 (80%), серонегативный - у 5 (10%) больных.

Анализ влияния 24-недельной монотерапии валсартаном в дозе 80 мг/сут на уровень и суточный профиль АД выявил статистически значимое снижение артериального давления на $14,1 \pm 2,2/8,2 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($P < 0,01$), среднесуточных значений АД САД (24) на $15,1 \pm 2,4$ ммрт. ст. ($P < 0,001$), ДАД (24) на $9 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($P < 0,001$), дневных и ночных средних значений и показателей САД и ДАД. Вариабельность АД и изначально нормальный суточный профиль на фоне лечения не изменялись. Нормализация АД наблюдалась у 17 (50%) больных, а по данным СМАД - у 44,1% больных в дневные часы и у 29,4% - в ночные.

В группе больных, не достигших целевого уровня офисного АД на фоне 24-недельной монотерапии валсартаном, отмечено снижение средних значений САД и ДАД и увеличение частоты концентрической гипертрофии ЛЖ (93,7%) - наиболее прогностически неблагоприятный тип.

Добавление индапамида привело к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, улучшению суточного ритма АД и сохранению нормальной степени ночного снижения АД.

Анализ 24-недельной монотерапии амлодипином (средняя доза 5 мг/сут) и индопамидом у 15 больных показал снижение АД на $24,1 \pm 3,6/15,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) и его нормализацию у 9 (60%) из 15 больных. По данным СМАД выявлено значительное снижение САД и ДАД в течение 24 часов как в дневное, так и ночное время. Целевой уровень 24-часового АД достигнут у 6 (40%) больных.

Таблица 1. Суточный мониторинг АД у пациентов с ГБ+РА, средненежные показатели

Показатель днем, мм рт.ст.	ГБ+РА, n=50	ГБ, n=20	Норма
ССАД	141 (136-146)	133 (131-134) *	< 135
СДАД	78 (74-84)	76 (72-78) *	< 85
ВСАД	10 (9-12)	12 (4-21) *	< 15,5
ВДАД	11 (9-14)	13 (11-14) *	< 13,3

* - $p < 0,05$

Таблица 2. Суточный мониторинг АД у пациентов с ГБ + РА, средненочные показатели

Показатель ночью, мм рт.ст.	ГБ+РА, n=50	ГБ, n=20	Норма
ССАД	126 (119-130)	110 (107-119) *	< 120
СДАД ночь	67 (65-72)	64 (64-67)*	< 70
ВСАД ночь	6 (4-7)	8 (3-10)*	< 14,8
ВДАД ночь	11 (10-15)	12 (11-13)*	< 11,2

* - $p < 0,05$

Таблица 3. Суточный мониторинг АД у пациентов с ГБ + РА, среднесуточные показатели

Показатель мм рт.ст.	ГБ+РА, n=50	ГБ, n=20	Норма
ССАД 24	135 (131-142)	132 (130-133)*	< 130
СДАД 24	76 (74-82)	75 (71-77)*	< 80
ВСАД 24	10 (9-15)	15 (9-18)*	< 15,2
ВДАД 24	14 (12-15)	15 (13-16)*	< 12,3
СНС САД 24%	9 (7-12)	17 (9-19)*	10-22
СНС ДАД 24%	11 (9-13)	13 (12-14)*	10-22

* - $p < 0,05$

Таблица 4. Влияние терапии валсартаном в комбинации с индапамидом на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных ГБ + РА (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения	Дельта %	р
ТМЖП, см	1,22±0,02	1,15±0,02	-5,4±0,9	<0,001
ТЗС, см	1,15±0,02	1,08±0,02	-6,2±1,2	<0,001
КДР, см	5,11±0,08	4,97±0,07	-2,6±0,7	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	124,±5,9	108,2±5,4	-12,8±1,0	<0,001
ОТС	0,46±0,01	0,44±0,01	-4,5±2,0	<0,001

* - $p < 0,05$

Таблица 5. Влияние терапии амлодипином в комбинации с индапамидом на структурно-функциональное состояние ЛЖ

Показатель	До лечения	После лечения	Дельта%	Р
ТМЖП, мм	1,23±0,02	1,22±0,23	-1,6±1,3	нд
ТЗС, мм	1,19±0,02	1,14±0,02	-5,1±0,8	<0,001
КДР, см	5,29±0,1	5,2±0,1	-1,4±1,6	нд
ИММЛЖ, г/м ²	133,1±3,0	124,7±3,8	-6,7±2,4	<0,05
ОТС	0,46±0,01	0,45±0,01	-5,1±2,2	нд

* - достоверность различий $p < 0,05$

Таблица 6. Показатели липидограммы больных основной и контрольной групп

Показатель	I подгруппа до лечения n=25	I подгруппа ч/з 24 нед. лечения n=25	II подгруппа до лечения n=25	II подгруппа ч/з 24 нед. лечения n=25	Контрольная группа n=20
ОХС, ммоль/л	5,7±1,8	4,66*	5,56±1,5	5,21	5,31±1,2
ЛПНП	3,4±1,6	2,7±1,5*	3,37±1,2	3,89±1,64	3,21±1,7
ЛПВП	1,25±1,4	1,06±1,4*	1,25±1,4	1,24±1,3	1,22±1,4
ТГ	1,63±1,6	1,34±1,2*	1,57±1,2	1,47±1,4	1,61±1,6
DAS28, баллы	2,64	1,56*	2,61	2,19	2,56

* - $p < 0,05$

Вариабельность САД и ДАД на фоне терапии амлодипином не менялась. Терапия амлодипином не изменила суточного ритма АД и СНС САД и в целом по группе оставалась недостаточной. Монотерапия валсартаном в комбинации с индапамидом привела к уменьшению ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ, конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, сопровождалась уменьшением ОТС ЛЖ и улучшением его геометрии. Снижение ИММЛЖ происходило за счет уменьшения ТЗС ЛЖ ($r=0,52$, $p<0,01$) и ТМЖП ($r=0,44$, $p<0,05$; таблица 2).

Терапия амлодипином привела к достоверному уменьшению ТЗС и ИММЛЖ более чем на 10%, в основном, за счет уменьшения КДР (таблица 3). Уменьшение ОТС выявлены у 10 (66,7%) больных, увеличение - у 5 (13,3%) больных, нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ - у 3 (20%).

Терапия валсартаном в комбинации с индапамидом привела к регрессу ГЛЖ у всех больных, нормализации геометрии ЛЖ - у 8 (33%) больных. У 24 (25%) больных с концентрической ГЛЖ произошла нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ, у 4 (17%) больных ГЛЖ стала эксцентричной, у 1 (4%) - перешла в концентрическое ремоделирование, у 10 (54%) - осталась без изменений.

При корреляционном анализе динамики ИММЛЖ на фоне терапии амлодипином выявлена связь с уменьшением КДР ($r=0,85$; $p<0,0001$). Таким образом, терапия амлодипином привела к регрессу ГЛЖ преимущественно за счет уменьшения КДР.

Определение липидного профиля у пациентов выявило повышенный уровень триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ОХС) по классификации АТР III у 28 (56%), 22 (44%) пациентов основной группы и 20 (40%) больных контрольной группы, соответственно. Пониженный уровень ХС ЛПВП отмечен у 21 (42,86%) больного. Установлены корреляционные связи между уровнями ХС ЛПНП и показателем активности воспалительного процесса DAS28.

На фоне терапии розувастатином в основной группе целевой уровень ОХС, ХС ЛПНП и ТГ достигнут у 15 (30%), 13 (26%) и 11 (22%) пациентов, соответственно, в группе сравнения - у 9 (45%), 6 (30%) и 5 (25%) пациентов, соответственно.

К концу наблюдения в I подгруппе уровень ОХС, ХС ЛПНП, ТГ снизился на 16,04% ($p<0,05$), 26,16% ($p<0,01$) и 24,44% ($p<0,05$), соответственно, в сравнении с их исходными данными. Во II подгруппе показатели ОХС, ХС ЛПНП увеличились на 0,74% и 4,62%), соответственно ($p<0,05$, таблица 6). Значительных побочных эффектов при применении розувастатина не отмечено.

Результаты проведенного исследования показали, что у больных ГБ в сочетании с РА выявлено повышение уровня среднечасовых и среднедневных показателей суточного АД. Анализ влияния 24-недельной монотерапии валсартаном в дозе 80 мг/сут на уровень артериального давления и суточ-

ный профиль АД показал статистически значимое снижение артериального давления, средних значений САД и ДАД и увеличение частоты концентрической гипертрофии ЛЖ (93,7%) - прогностически наиболее неблагоприятного типа.

Монотерапия валсартаном в комбинации с индапамидом привела к уменьшению ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ, КДР ЛЖ, а также ОТС ЛЖ и улучшением его геометрии.

Добавление индапамида привело к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, улучшению суточного ритма АД, сохранению нормальных значений ночного снижения АД и увеличению числа больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%.

После лечения розувастатином в дозе 20 мг в сутки повышенные показатели фракций холестерина снизились, что положительно повлияло на состояние больных и позволило использовать такую схему медикаментозной коррекции в будущем.

С учетом выявленных особенностей суточного профиля артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом, в дальнейшем представляется целесообразным более детальное изучение особенностей ремоделирования не только миокарда левого желудочка но и артериальных сосудов данной коморбидной патологии на фоне различных схем лечения гипотензивными препаратами.

Особое внимание привлекают изменения уровня иммунно-воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, и ФНП α) у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией до и после лечения гипотензивными препаратами с включением средних доз розувастатина для коррекции дислипидемии.

За последние годы исследуется включение L-аргинина в комплексную терапии больных артериальной гипертензией с ревматоидным артритом, что является одним из способов профилактики дислипидемии

Выводы. 1. Терапия валсартаном в комбинации с индапамидом у больных гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом, привела к регрессу ГЛЖ у всех больных, нормализации геометрии ЛЖ у 33% больных, улучшению диастолической функции ЛЖ у 88,2%,

2. Присоединение к терапии индапамида привело к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, увеличению числа больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%, тогда как терапия амлодипином не изменяла выраженность суточного ритма АД и степень ночного снижения САД и в целом по группе оставалась недостаточной.

3. Изменения показателей суточного профиля артериального давления, установленные у большинства больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом, характеризовались повышенными средненежными, средненочными показателями САД, повышенной дневной вариабельностью и более низкой степенью ночного снижения в сравнении с пациентами без РА.

4. Применение 20 мг розувастатина в составе комплексной терапии больных ГВ в сочетании с РА способствует достижению целевых уровней показателей липидного спектра крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avest E., Stalenhoef A.F.H., de Graaf J. What is the role of noninvasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? Clin. Sci 2017, 112: 507–516.

2. Алексеева Г.А. Особенности показательной эхокардиографии у больных ревматоидным артритом. Таврический медико-биологический вестник 2011; 1: 7-10.

3. Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am. Heart J. 2016; 162(6): 959–965.

4. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016; 8(3): 86-101.

5. Corrao S, Argano C, Pistone G, Messina S, Calvo L, Perticone F. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2015; 26(4): 259-67.

6. C.J. McNeal, C.J. Meininger, D. Reddy et al. Safety and effectiveness of arginine in adults. J.Nutr. 2016; 146,N12:–2587S–2593S.

7. Navarro-Millán I, Du Vall SL, Yang S. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 341-347.

8. Обертинська, О.Г. Резистентна артеріальна гіпертензія: пошук оптимальної комбінованої терапії / О. Г. Обертинська // Український кардіологічний журнал. 2017; 6: 113–123.

9. О.В. Курята, О.Ю. Сіренко “Добовий профіль артеріального тиску, ліпідний спектр крові у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом та ефективність застосування аторвастатину”, Сімейна медицина 2015; 3(59).

10. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2017; 46(9): 1477–1482.

11. Проценко, Г.А. Паранеопластичні синдроми в ревматологічній практиці/ Г. А. Проценко // Укр. ревматол. журн. 2016; 63: 112-114.

12. Рекомендації з лікування артеріальної гіпертонії. ESH / ESC 2017. Переклад РКО. Кардіологічний журнал 2017; 1(105): 7-94.

13. Sager H.B., Nahrendorf. M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. Nucl. Med. Mol. Imaging 2016; 60 (3): 185–193.

SUMMARY

REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE, SUBCLINICAL MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BY THE INFLUENCE OF DIFFERENT TREATMENT SCHEMES

Ivashchuk Y.

State Institution "Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education" of the Ministry of Health of Ukraine

Objective - to determine the features of the daily profile of blood pressure (BP), blood lipid spectrum, features of left ventricular remodeling in patients with hypertension in combination with RA and to evaluate the effectiveness of using medium doses of rosuvastatin to correct dyslipidemia in this group of patients.

70 patients aged 40-65 years were examined (average - $M \pm m$ - 54.88 \pm 0.96 years). Hypertensive disease in combination with

rheumatoid arthritis was found in 50 patients, which made up the main group. The patients were divided into 2 subgroups: the first group included 25 patients with essential hypertension in combination with rheumatoid arthritis, who took valsartan at a dose of 80 mg at home, indapamide 1.5 mg, rosuvastatin 20 mg. The second subgroup included 25 patients who took valsartan at a dose of 80 mg / day, amlodipine at a dose of 5 mg, rosuvastatin at a dose of 20 mg. The control group (comparison) consisted of 20 patients with arterial hypertension without RA, matched by sex and age with the main groups. (3 people, 17 women, average age 55.65±1.19 years).

1. Valsartan therapy and its combination with indapamide in hypertensive patients in combination with rheumatoid arthritis led to regression of LVH in all patients, normalization of LV geometry in 33% of patients, improvement of LV diastolic function in 88.2%.

2. The addition of indapamide to therapy led to a further decrease in the average values of blood pressure at night, increased the number of patients who achieved normalization of blood pressure from 50 to 75%, while therapy with amlodipine with indapamide did not change the severity of the circadian rhythm of blood pressure and the degree of nighttime decrease in SBP and in general the group remained inadequate.

3. Changes in the diurnal blood pressure profile, found in the majority of patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis, were characterized by increased mean daily, mean systolic blood pressure levels, increased daytime variability, and a lower degree of nocturnal decrease in comparison with patients without RA.

4. The use of 20 mg rosuvastatin as part of complex therapy in patients with hypertension in combination with RA contributed to the achievement of target levels of lipid spectrum in the blood in most patients. ent of target levels of lipid spectrum in the blood in most patients.

Keywords: valsartan, indapamide, rosuvastatin in complex treatment, hypertension and rheumatoid arthritis.

РЕЗЮМЕ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СУБ-КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Иващук Ю.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования» МЗ Украины

Цель исследования - определение особенностей суточного профиля артериального давления и липидного спектра крови, ремоделирования левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом и оценка эффективности применения средних доз розувастатина для коррекции дислипидемии у данной группы больных.

Обследовано 70 больных в возрасте 40-65 лет, средний возраст 54,88±0,96 г. У 50 пациентов, составивших основную группу, обнаружена гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с ревматоидным артритом (РА). Больные разделены на 2 подгруппы: I подгруппу составили 25 больных ГБ в сочетании с РА, которые принимали валсартан в дозе 80 мг/

сут, индапамид 1,5 мг, розувастатин 20 мг. II подгруппу составили 25 больных, принимавших валсартан в дозе 80 мг/сут, амлодипин 5 мг, розувастатин 20 мг. Контрольную группу (сравнения) составили 20 пациентов с артериальной гипертензией без РА, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой (3 мужчин, 17 женщин, средний возраст - 55,65±1,19 г.).

Анализ результатов исследования показал, что:

- терапия валсартаном и его комбинация с индапамидом у больных ГБ в сочетании с РА привела к регрессу ГЛЖ у всех больных, нормализации геометрии ЛЖ у 33% больных, улучшению диастолической функции ЛЖ у 88,2%.

- присоединение к терапии индапамида привело к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, увеличило число больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%, терапия амлодипином не изменяла выраженность суточного ритма АД и степень ночного снижения САД и в целом по группе оставалась недостаточной.

- изменения показателей суточного профиля артериального давления, установленные у большинства больных АГ в сочетании с РА, характеризовались повышенным среднесуточным, средненочным уровнями систолического АД, повышенной дневной вариабельностью и более низкой степенью ночного снижения в сравнении с пациентами без РА.

- применение 20 мг розувастатина в составе комплексной терапии у больных ГБ в сочетании с РА способствовало достижению целевых уровней показателей липидного спектра крови у большинства больных.

რეზიუმე

მარცხენა პარკუჭის რემოდელირება და ათეროსკლეროზის სუბკლინიკური გამოვლინებანი პაციენტებში ჰიპერტონიული დაავადებით და რევმატოიდული ართრიტით მკურნალობის სხვადასხვა სქემის პირობებში

ი.ივაშუკი

ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არტერიული წნევის დღეღამური პროფილის და სისხლის ლიპიდური სპექტრის, მარცხენა პარკუჭის რემოდელირების თავისებურებების დადგენა პაციენტებში ჰიპერტონიული დაავადებით და რევმატოიდული ართრიტით და როზუვასტატინის საშუალო დოზების გამოყენების ეფექტურობის შეფასება დისლიპიდემიის კორექციისათვის ამ ჯგუფის პაციენტებში.

გამოკვლეულია 40-65 წლის ასაკის 70 პაციენტი, საშუალო ასაკი - 54,88±0,96 წ. 50 პაციენტს (ძირითადი ჯგუფი) დაუდგინდა ჰიპერტონიული დაავადება, შერწყმული რევმატოიდულ ართრიტთან. პაციენტები დაიყო ორ ქვეჯგუფად: I ქვეჯგუფი შეადგინა 25 პაციენტმა ჰიპერტონიული დაავადებით და რევმატოიდულ ართრიტით, რომელნიც იღებდნენ ვალსარტანს დოზით 80 მგ/დღეში, ინდაპამიდს - 1,5 მგ, როზუვასტატინს - 20 მგ. II ქვეჯგუფი შეადგინა 25 პაციენტმა, რომლებიც იღებდნენ ვალსარტანს 80 მგ/დღეში, ამლოდინს - 5 მგ, როზუვასტატინს - 20 მგ. საკონტროლო (შედარების) ჯგუფი შეადგინა სქესით და ასაკით ძირითადი ჯგუფის შესატყვისმა 20

პაციენტმა არტერიული ჰიპერტენზიით, რევმატოი-დუ-ლი ართრიტის გარეშე (3 მამაკაცი, 17 ქალი, საშუალო ასაკი – 55,65±1,19 წ.).

კვლევის შედეგად დადგენილია:

- თერაპია ვალსარტანით და მისი კომბინაცია ინ-დაპამიდთან ყველა პაციენტში ჰიპერტონიული და-ავადებით და რევმატოიდული ართრიტით იწვევს მარ-ცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის რეგრესს, მარცხენა პარკუჭის გეომეტრიის ნორმალიზებას პაციენტთა 33%-ში, მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქციის გაუმჯობესებას 88,2%-ში;

- თერაპიაში ინდაპამიდის ჩართვა იწვევს არტე-რიული წნევის საშუალო მაჩვენებლების შემდგომ დაქვეითებას ღამის სათებში, ნორმალიზებული არტე-რიული წნევის მქონე პაციენტების რაოდენობის ზრდას 50-დან 75%-მდე; თერაპია ამლოდიპინით და ინდაპამიდით არ ცვლის არტერიული წნევის დღეღა-

მურ რიტმს და საშუალო არტერიული წნევის შემ-ცირების ხარისხს და მთლიანად ჯგუფში არ არის საკმარისი;

- არტერიული წნევის დღეღამური პროფილის მაჩვენებლების ცვლილებები, დადგენილი ჰიპერტო-ნიული დაავადების და რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების უმრავლესობაში ხასიათდება სის-ტოლური არტერიული წნევის დღის და ღამის სა-შუალო მაჩვენებლების მატებით, დღის ვარიაციულობის ზრდით და ღამის საათებში დაქვეითების უფრო და-ბალი ხარისხით, ვიდრე პაციენტებში რევმატოიდული ართრიტის გარეშე.

- როზუვასტატინის 20 მგ-ის გამოყენება ჰიპერტონი-ული დაავადების და რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების კომპლექსურ მკურნალობაში პაციენტების უმრავლესობაში ხელს უწყობს სისხლის არტერიული სპექტრის სამიზნე მაჩვენებლების მიღწევას.

CLINICAL AND GENETIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR EVENTS DEVELOPMENT AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Taizhanova D., Kalimbetova A., Toleuova A., Bodaubay R., Turmukhambetova A.

NJSC "Medical University of Karaganda", Kazakhstan

The extensive introduction of interventional method for acute coronary syndrome (ACS) treatment and the use of dual antiplatelet therapy have made safety a topical issue. Bleeding develops in every 10th patient after ACS during the period of administration and within 2 years, up to 4% patients have bleeding during the first hospitalization [1-3]. According to foreign authors, the risk of in-hospital bleeding in such patients has grown in 1.8 times over the past 10 years. Moreover, it is known that people who have undergone the major bleeding in the hospital have a higher risk of ischemic episodes, including fatal ones, over the next year [4]. There are no data on the prevalence of bleeding after PCI in the Republic of Kazakhstan. In this regard, the search for new markers of early diagnosis of bleeding while taking dual antiplatelet therapy remains relevant.

Recommendations for the acetylsalicylic acid and adenosine phosphate (ADP) receptor antagonists' prescription as dual antiplatelet therapy are the standard treatment for patients with ACS.

Clopidogrel is a highly effective antithrombotic drug with a high safety profile. However, as shown by numerous studies [5, 6, 7], the effectiveness of antiplatelet therapy depends on many factors. It was registered in a study of platelet aggregation in two and a half thousand patients in the framework of the Framingham study that the main influence on platelet function is exerted by genetic characteristics. So, close relatives showed similar indicators of aggregation, and the insufficient antiplatelet effect and undesirable drug reactions of antiplatelet agents, in most cases, were of a family nature.

Pharmacodynamics effects have focused on platelet aggregation for clopidogrel activated by CYP2C19.

The following phenotypes are distinguished in the human population depending on the catalytic activity of the CYP2C19 isoenzyme: «extensive metabolizers» (EM); carriers of a genotype CYP2C19*1/*1, 50; «intermediate metabolizers» (IM);

carriers of the genotypes CYP2C19*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17); «poor metabolizers» (PM); carriers of the genotypes CYP2C19*2/*2, *2/*3, *3/*3 and «ultra extensive metabolizers» (UM); carriers of the genotypes CYP2C19*1/*17, *17/*17 (<http://www.pharmgkb.org/>).

The individuals with UM phenotype have the production of CYP2C19 with increased enzymatic activity and, as a consequence, a decrease in the pharmacological effect of drugs taken in a standard dose (the risk of undesirable drug reactions increases, on the contrary, in the case of prodrugs).

Numerous studies have made it clear that CYP2C19*17 variant is responsible for the accelerated exchange of enzyme substrates, including clopidogrel. This can contribute to an increase in the formation of the drug active metabolite and, accordingly, to an increase in the effect of the drug dose [8]. An increase in the risk of bleeding is possible in patients in this case, especially in homozygotes for this allele. ADP-induced aggregation in homozygous patients is the smallest, and the risk of bleeding is maximal. At the same time, there was no significant effect of CYP2C19*17 on the incidence of stent thrombosis [9].

So, the carriage of the allelic variant of CYP2C19 * 17 leads to an increase in biotransformation and an increase in the antiplatelet effect of clopidogrel, which can potentially lead to the development of bleeding. Reduced risk of ischemic complications and increased risk of bleeding are supported by the results of two independent meta-analyses - Li Y, et al [10] and Zabalza M, et al [11].

According to Li Y, Tang HL. it can be seen that, compared with non-carriers of the CYP2C19 * 17 variant, carriers have a 16% decrease in recurrence of ACS in 9428 patients receiving clopidogrel during 1 year of follow-up, but have an increased risk of bleeding. As expected, carriers of CYP2C19 * 17 also have lower residual platelet reactivity than carriers.