

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 6 (303) Июнь 2020

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 6 (303) 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, Тамар Зерекидзе, 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 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, 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 სივანის 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. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

<b>Яковлев А.А., Шулутко А.М., Османов Э.Г., Гандыбина Е.Г., Гогохия Т.Р.</b> НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛЕЖНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	7
<b>Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б.</b> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР) .....	12
<b>Фищенко Я.В., Кравчук Л.Д., Сапоненко А.И., Рой И.В.</b> ОПЫТ БИПОРТАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ПРИ ПОЯСНИЧНОМ СПИНАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ.....	21
<b>Русин В.И., Румянцев К.Е., Павук Ф.Н.</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППАРАТНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА МИРИЗЗИ.....	27
<b>Demchenko V., Shchukin D., Antonyan I., Lisova G., Harahaty A., Shus A.</b> URETEROCALICOSTOMY FOR RECONSTRUCTION OF THE UPPER URINARY TRACT.....	33
<b>Kovalenko T., Tishchenko M., Vovk O., Mishyna M.</b> THE INFLUENCE OF CONTRACEPTION ON VAGINAL MICROBIocenosis CONDITION .....	40
<b>Готюр О.И., Кочержат О.И., Васыльченко М.М., Вакалюк И.И.</b> ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУР ЯИЧКА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН 22-35 ЛЕТ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ .....	45
<b>Fishchuk L., Rossokha Z., Sheyko L., Brisevac L., Gorovenko N.</b> ESR1 GENE RELATED RISK IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC INFERTILITY AND EARLY PREGNANCY LOSS IN MARRIED COUPLES.....	48
<b>Bakradze A., Vadachkoria Z., Kvachadze I.</b> ELECTROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF MASTICATORY MUSCLES IN NASAL AND ORAL BREATHING MODES .....	55
<b>Сохов С.Т., Ушакова О.П.</b> КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКОСТНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ .....	58
<b>Piatska L., Luchynskiy M., Oshchypko R., Rozhko V., Luchynska Iu.</b> THE STATE OF LOCAL IMMUNITY IN PERSONS WITH PERIODONTAL DISEASES ON A BACKGROUND OF DIFFERENT PSYCHOPHYSIOLOGICAL REACTIONS OF MALADAPTATION.....	63
<b>Марденқызы Д., Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Чонмин Джон Ли, Ельшибаева Э.С., Садуакасова А.Б., Кожахметова Ж.Ж.</b> ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ТЯЖЕСТЬ ЕЁ ТЕЧЕНИЯ.....	67
<b>Meiramova A., Rib Y., Sadykova D., Issilbayeva A., Ainabay A.</b> DEPENDENCE OF BLOOD PRESSURE REACTIONS ON METEOROLOGICAL PARAMETERS IN VARIOUS AGE GROUPS.....	72
<b>Karaiev T., Tkachenko O., Kononets O., Lichman L.</b> A FAMILY HISTORY OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY .....	79
<b>Утегенова А.Б., Утепкалиева А.П., Кабдрахманова Г.Б., Хамидулла А.А., Урашева Ж.У., Ахмадеева Л.Р.</b> ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР .....	86
<b>Игнатъев А.М., Турчин Н.И., Ермоленко Т.А., Манасова Г.С., Пругиян Т.Л.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИТАМИ ВИТАМИНА D СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D .....	93

<b>Мудра У.О., Андрейчин С.М., Ганьбергер И.И., Корильчук Н.И.</b> ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ТЕРМОГРАФИИ СУСТАВОВ ПРИ ПОДАГРЕ НА ФОНЕ ЭНТЕРОСОРБЦИОННОЙ ТЕРАПИИ .....	97
<b>Байдурин С.А., Бекенова Ф.К., Накыш А.Т., Ахметжанова Ш.К., Абай Г.А.</b> ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И АЛГОРИТМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ) .....	103
<b>Fedota O., Babalian V., Ryndenko V., Belyaev S., Belozorov I.</b> LACTOSE TOLERANCE AND RISK OF MULTIFACTORIAL DISEASES ON THE EXAMPLE OF GASTROINTESTINAL TRACT AND BONE TISSUEPATHOLOGIES .....	109
<b>Sirko A., Chekha K., Mzyakina K.</b> CRANIAL NERVE HYPERFUNCTION SYNDROMES. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW) .....	113
<b>Chikhladze N., Kereselidze M., Burkadze E., Axobadze K., Chkhaberidze N.</b> TRAUMATIC BRAIN INJURIES IN CHILDREN IN PRACTICE OF PEDIATRIC HOSPITAL IN GEORGIA .....	120
<b>Горзов Л.Ф., Криванич В.М., Мельник В.С., Дробнич В.Г., Бойко Н.В.</b> МИКРОБНЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ НЕСЪЕМНОЙ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРОЙ .....	125
<b>Кочакидзе Н.Г., Мдивани Н.В.</b> НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМ У ЛИЦ С ГЕННЫМИ АББЕРАЦИЯМИ.....	135
<b>Рупа L., Lysytsia Yu., Svistilnik R., Rimsha S., Kernychnyi V.</b> DEPRESSION IN THE STRUCTURE OF SOMATOFORM DISORDERS IN CHILDREN, ITS SIGNIFICANCE, THE ROLE OF SEROTONIN AND TRYPTOPHANE IN THE EMERGENCE OF THESE DISORDERS.....	142
<b>Мусина А.А., Татаева Р.К., Саркулова С.М., Жантикеев С.К., Идрисов А.С.</b> ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ.....	148
<b>Кулик А.Г., Лубенец И.Г., Кулакова Н.В., Наумова И.В.</b> БЕЗОПАСНОСТЬ РЕБЕНКА В ИНТЕРНЕТЕ КАК МЕДИКО-ПРАВОВАЯ ПРОБЛЕМА .....	155
<b>Жармаханова Г.М., Сырлыбаева Л.М., Нурбаулина Э.Б., Байкадамова Л.И., Эштаева Г.К.</b> НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ОБЗОР) .....	161
<b>Nurgazyev M., Sergazy Sh., Chulenbayeva L., Nurgozhina A., Gulyayev A., Kozhakhmetov S., Kartbayeva G., Kushugulova A.</b> THE EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON THE GUT MICROBIOME AND THE IMMUNE SYSTEM (REVIEW).....	167
<b>Ивачёв П.А., Аманова Д.Е., Ахмалтдинова Л.Л., Койшибаев Ж.М., Тургунов Е.М.</b> СРАВНЕНИЕ ДИНАМИКИ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ И ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ .....	173
<b>Pkhakadze G., Bokhua Z., Asatiani T., Muzashvili T., Burkadze G.</b> EVALUATION OF THE RISK OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA PROGRESSION BASED ON CELL PROLIFERATION INDEX, EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION AND CO-INFECTIONS .....	178
<b>Olifirenko O., Savosko S., Movchan O.</b> KNEE JOINT STRUCTURAL CHANGES IN OSTEOARTHRITIS AND INJECTIONS OF PLATELET RICH PLASMA AND BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE.....	184
<b>Сливкина Н.В., Абдуллаева А.А., Тарджибаева С.К., Досжанова Г.Н., Куанышбаева Г.С.</b> ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ .....	188
<b>Deshko L., Bysaga Y., Kalyniuk S., Bysaga Y.</b> STATE OBLIGATIONS IN PROVISION OF THE PRIMARY PHYSICIAN'S RIGHT TO MEDICAL PRACTICE AS ENTREPRENEURSHIP IN LIGHT OF TRANSFORMATION OF THE HEALTH CARE SYSTEM IN UKRAINE .....	194

НАУКА

НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛЕЖНЕЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Яковлев А.А., Шулутко А.М., Османов Э.Г., Гандыбина Е.Г., Гогохия Т.Р.

ФГБНУ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва;  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова  
(Сеченовский Университет) Минздрава России, кафедра факультетской хирургии №2  
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Россия

Одним из наиболее частых осложнений, развивающихся у малоподвижных пациентов с тяжелым поражением головного мозга, являются пролежни или декубитальные язвы (ДЯ). Они не только утяжеляют состояние пациента, но и являются источником колоссальных финансовых затрат, затрудняют проведение реабилитационных мероприятий, отодвигая их на неопределенное время [1,3]. На фоне ДЯ риск манифестации генерализованных форм хирургической инфекции (ХИ) увеличивается, что приводит к летальному исходу в 20-28% случаев [4].

Лечению пролежней посвящено множество работ как отечественных, так и зарубежных авторов. С учетом специфики пациентов с поражением головного мозга, пребывающих в хроническом критическом состоянии (ХКС), проведение радикальной хирургической коррекции ДЯ (различные виды пластики) не всегда возможно [3,13], а результаты применение консервативных мер в данной ситуации оставляет желать лучшего. Общепринятая местная терапия не в состоянии быстро купировать гнойное воспаление и достичь самостоятельного закрытия пролежней, затягивая процесс регенерации на длительный срок [2,10]. Предложено множество дополнительных физико-химических факторов, однако ни один из них не получил широкого клинического распространению в силу тех или иных обстоятельств.

Цель исследования - оценка результатов местного лечения декубитальных язв с использованием низкоэнергетической лазерной технологии.

**Материал и метод.** За период с 2017 по 2019 гг. в условиях хирургического отделения ФГБУ ФНКЦ РР России проведено комплексное лечение 76 больных (32 мужчины и 44 женщины) с пролежнями II-III степеней по классификации Agency For Health Care Policy and Research [7]. Средний возраст составил 50,6 лет (27-69 лет). Поступившие боль-

ные рандомизированы на две группы: контрольная (I группа) - 41 пациент, получавший стандартное консервативное лечение и профилактический уход согласно регламенту "Протокола ведения больных с пролежнями" (Приказ №123 Минздрава России от 17.04.2002 г.); основная (II группа) - 35 пациентов, в лечении которых, помимо вышеуказанных средств, применяли низкоэнергетическую лазерную технологию (НЭЛТ).

Критериями исключения были: возраст старше 70 лет, злокачественные новообразования и тяжелые соматические заболевания, а также подозрение на развитие анаэробной инфекции в зоне ДЯ. ХКС определялось тяжелым поражением головного мозга - в большей степени последствиями тяжелых черепно-мозговых травм и инсультов по ишемическому типу (29,2%); несколько реже - оперированными новообразованиями (23%), внутримозговыми кровоизлияниями (12,4%), а также острыми гипоксическими поражениями головного мозга (6,2%). Следует отметить, что все больные находились под постоянным наблюдением неврологов клиники.

Демографические критерии, равно как и протяженность, уровень деструкции покровных тканей в сравниваемых категориях были сопоставимы, не имели достоверных различий (таблица 1). Общее лечение в обеих группах было идентичным и включало рациональную антибактериальную, дезинтоксикационную терапию, мероприятия по нормализации водно-электролитного и белкового баланса организма больного. При наличии в ДЯ очагов влажного некроза незамедлительно проводили хирургическую обработку. Дальнейшее местное лечение было ориентировано на скорейшее очищение поверхности ДЯ от гнойного экссудата и остатков некроза, абсорбцию отделяемого, поддержание в раневой полости умеренно влажной среды, крайне необходимой для заживления раневого дефекта. В рамках вышеизложенной

Таблица 1. Характеристика пролежней в клинических группах

Клинические показатели	Гр1 (n=41)	Гр2 (n=35)
Длительность наличия ДЯ в среднем, (месяц)	4,1	3,6
Площадь ДЯ группе (min-max), см <sup>2</sup>	5 - 17	4 - 21
Две наиболее распространенные локализации пролежней в группе	Крестец/пятка	Крестец/затылок
Общее количество ДЯ в каждой группе	65	59
Признаки гнойного воспаления ДЯ у больных при поступлении (число наблюдений)	24 (58,5%)	20 (62,8%)
Микробная обсемененность пролежней >10 <sup>5</sup> микробных тел на 1 г ткани (число наблюдений)	26 (63,4%)	23 (65,7%)
Уровень поражения мягких тканей при ДЯ по классификации D.Ahrenholz (1991)	I-II	I-II
Количество пациентов с SIRS*	8 (19,5%)	5 (14,3%)

\*- синдром системной воспалительной реакции организма

концепции выполнялась этапная некрэктомия в щадящем режиме (дебридинг), санация пролежневых язв антисептиками, антибактериальными мазями на полиэтиленоксидной основе с последующим переходом на современные раневые покрытия и гели на стимулирующей основе. В основной группе всем пациентам дополнительно проводили лазерную обработку пролежней с помощью аппарата «Combi 400V» (фирма «GymnaUniphy EXW<sup>®</sup>», ФРГ). Облучение пролежней осуществляли контактным путем со следующими параметрами НЭЛТ: длина волны монохроматического излучения 904нм, частота - 5000Гц, режим облучения - импульсный, мощность - 13,5мВт/см<sup>2</sup>, экспозиция - в среднем 2 минуты на каждую зону (рис. 1-2). Стимулирующее лазерное воздействие осуществлялось ежедневно на паравульнарные ткани в 4-6 зонах, а также непосредственно на ДЯ: 2-3 зоны. По завершении процедуры проводился подбор топических лечебных средств с учетом фазы осложненного раневого процесса аналогично контрольной группе.



Рис. 1. Аппарат для проведения низкоэнергетической лазеротерапии «Combi 400V»



Рис. 2. Этап контактной лазерной обработки пролежня

**Результаты и обсуждение.** В основной группе за счет внедрения НЭЛТ получено статистически достоверное улучшение по целому ряду параметров раневого процесса в сравнении с контрольной группой (таблица 2).

Анализ клинических показателей, а также конечных результатов носил проспективный характер, это касалось в том числе и данных раневой бактериологии. На фоне ежедневной лазерной обработки в режиме стимуляции к 7-9 суткам выявлено «оживление» старых грануляций, формирование в раневой полости новых регенераторных локусов в виде контактно кровоточащих сочных грануляций. Их число с каждым днем прогрессивно нарастало. Аналогичные процессы в I группе (контрольной) происходили с задержкой на 3-4 суток ( $p < 0,05$ ). Отставание в сроках грануляции и эпителизации было особенно проявлялось, начиная с 13-14 суток. Спустя 3 недели на фоне применения НЭЛТ в большинстве случаев ДЯ заполнялись сплошным слоем полноценной грануляционной ткани с краевой эпителизацией; отделяемое из пролежневой раны часто было уже скудным и носило серозный характер.

Таблица 2. Динамика показателей раневого процесса в клинических группах

Показатель*	Гр1 (n=41)	Гр2 (n=35)	p
Сроки очищения ДЯ (M±m), сутки	11,2±0,5	8,9±0,7	<0,05
Появление грануляций в пролежневой ране (M±m), сутки	12,4±0,2	8,7±0,4	<0,05
Заполнение ДЯ грануляционной тканью более чем на 50% (M±m), сутки	18,0±1,0	14,8±0,9	<0,05
Заполнение ДЯ грануляционной тканью на 100% (M±m), сутки	27,2±1,0	19,3±1,2	<0,05
Начало эпителизации ДЯ (M±m), сутки	19,4±0,9	15,2±0,4	<0,05
Сроки купирования паравульнарного воспаления (M±m), сутки	21,3±1,2	16,5±0,9	<0,05
Продолжительность лихорадочного периода (M±m), сутки	6,0±0,1	5,8±0,4	0,05
Сроки купирования пальпаторного болевого синдрома (M±m), сутки	24,7±0,9	17,8±1,1	<0,05
Число больных, которым выполнены повторные сеансы дебридинга, N, %	22 (53,6%)	20 (57,1%)	>0,05
Среднее количество некрэктомий	2,6	2,3	>0,05

\*представлены данные по клинически наиболее значимым пролежням

Таблица 3. Конечные результаты консервативного лечения пролежней\*

Окончательный результат	Гр1 (n=41)	Гр2 (n=35)
“Хорошо” (полное закрытие ДЯ)	9 (21,9%)	12 (34,3%)
“Удовлетворительно” (частичное, т.е. $\geq 50\%$ заживление ДЯ)	29 (70,8%)	23 (65,7%)
“Неудовлетворительно” (отсутствие эффекта от местной терапии)	3 (7,3%)	0
Сроки госпитализации, М (min./max.), сутки	45 (29/71)	38 (25/65)

\*- выявлены достоверные различия в категориях при  $p < 0,05$

В те же сроки при стандартной местной терапии (перевязки с антисептиками и мазью на полиэтиленоксидной основе) регенераторные процессы стабилизировались, однако полностью не достигли своего пика: отмечалось примерно 50% заполнение поверхности ДЯ (таблица 2). Местами сохранялся налет фибрина и раневая экссудация серозной мутной жидкости без запаха. Качественное ускорение раневого процесса на фоне контактной лазерной санации не могло не отразиться на статусе мягких тканей вокруг ДЯ. Устойчивая паравульнарная реакция в виде уменьшения инфильтрации и отека краев пролежневого дефекта, явлений раневой контракции во II группе дополняла общую картину и опережала таковую в I группе примерно на 5-6 суток.

Скорость уменьшения раневого дефекта зависела, в первую очередь, от способа местного лечения, а не от размеров пролежневой раны: во II группе составила  $3,10 \pm 0,4\%$ , в I группе -  $2,76 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,05$ ). Полученные значения не превышали общепринятой нормы, что вполне объяснимо затяжным течением и спецификой осложненного раневого процесса. Однако в основной группе на фоне регулярной плазменной обработки она все же была выше, чем при использовании рутинной лечебной методики. Следует отметить, что корреляционный анализ больных, имевших различные по площади и глубине ДЯ, статистически значимых различий по регенераторной реакции и скорости нарастания эпителиальной ткани не выявил ( $p > 0,05$ ). На фоне комплексной терапии наблюдали более ранее улучшение состояния пациентов, проявлявшееся в снижении болевого синдрома, нормализации сна и температуры тела, улучшении аппетита.

При стартовых посевах из ДЯ выделено более 65 штаммов патогенных микроорганизмов, из них доминирующим возбудителями ХИ являлись *Staph. aureus* и *E.coli*; в 55,4% случаев высевались микробные ассоциации. При сравнительном анализе уровня бактериальной обсемененности ДЯ с помощью парного критерия Стьюдента к логарифмированным значениям КОЕ/мл с последующей поправкой Холма-Бонферрони в динамике было получено достоверно более выраженное снижение показателя в основной группе ( $p < 0,05$ ), особенно заметное ближе к концу второй недели терапии НЭЛТ.

Оценка конечных результатов лечения проводилась по традиционной системе (таблица 3). Летальных исходов за весь период наблюдения в исследуемой выборке не зафиксировано. Как видно из табл. 3, в результате внедрения комплексного подхода с использованием технологии контактной лазерной обработки пролежневых ран у пациентов в ХКС, обусловленном поражением головного мозга, отмечено сокращение сроков стационарного лечения, в среднем, на 7 суток или 16% в сравнении с контрольной группой, что позволило более чем на 18% снизить объем финансовых затрат при расчете усредненной стоимости лечения ДЯ, а так-

же в более ранние сроки приступить к чрезвычайно важной лечебной реабилитации.

Как известно, местное воздействие физическими факторами на протяжении последних двух десятилетий является целым направлением в лечении различного рода гнойных ран, в т.ч. пролежней. Апробировано множество способов «аппаратного» ускорения раневой регенерации ДЯ, таких как вакуум-терапия, ультразвуковая кавитация, пульсирующий лаваж, плазменные потоки, различные варианты электростимуляции, фотодинамическая терапия [8,9,12,13,18]. Их значение становится особенно ощутимо при отсутствии, по тем или иным причинам, возможности выполнить пластическую коррекцию раневого дефекта. НЭЛТ среди остальных физических факторов выгодно отличается широким спектром оптических и фотобиологических эффектов на ДЯ. Клинический эффект методики обусловлен положительным влиянием на энерго-пластический обмен тканей, снижением интенсивности перекисного окисления, нормализацией pH раневой среды, улучшением регенераторного потенциала тканей, а также кровотока, лимфообращения и микроциркуляции в паравульнарной зоне [5,6,14]. J. Taradaj et al. [17] выявили конкретные механизмы положительного эффекта данной технологии при ДЯ, а именно, экспрессию противовоспалительных цитокинов, повышение концентрации фибро- и ангиогенеза. Определенное значение придается образованию свободных радикалов и синглетного кислорода в очаге, губительно влияющих на многие патогенные микроорганизмы, устойчивые к антибактериальным препаратам. Отмечен даже местный иммунокорригирующий эффект [6,14].

В зарубежной литературе можно встретить немногочисленные публикации по данной тематике. Так, S. Palagi et al. [15] в форме “case report” описывают случай успешного консервативного лечения пациента с ДЯ с использованием современных раневых покрытий и низкоинтенсивной лазерной терапии, позволившей уменьшить размеры дефекта с 7x6 см до 1,5x1,1 см. Ряд авторов [11,16] настоятельно рекомендуют сочетать терапевтическую лазерную обработку с физико-химическими факторами (магнитотерапия, электростимуляция, фотодинамическое воздействие, ультразвуковая кавитация), что, по их мнению, способствует оптимизации данной технологии, в частности L. Rosa et al. [16] удалось путем комбинации фотодинамической терапии, НЭЛТ и аппликации целлюлозосодержащих раневых мембран достичь полной эпителизации ДЯ пяточной области у женщины 82 лет, страдающей сахарным диабетом. M.Braunscajs et al. [11] приводят интересные результаты касательно противовоспалительного эффекта технологии: при сравнительной оценке на 6 клинических наблюдениях отмечено статистически значимое снижение уровня иммуноспецифического белка кателицидин LL-37 (хемоаттрактант для

иммунных клеток) в тканях ДЯ у лиц, которым проводилось стимулирующее лазерное воздействие. Авторы подчеркивают иммуностимулирующий и непрямой антимикробный эффект методики. В обзорной публикации R.Machado et al. [14] проанализированы все известные на тот момент исследования по лазерной тематике: 386 публикаций, источник - базы данных Medline, PEDro, Cochrane, CENTRAL. Авторами отобраны и проанализированы 4 рандомизированные работы, в которых использованы различные варианты НЭЛТ (лазеры с длиной волн 658, 808, 904 и 940 нм).

Таким образом, анализ литературных данных и полученные в ходе собственного исследования результаты свидетельствуют об эффективности применения НЭЛТ при местном лечении ДЯ. Это касается и малоподвижных больных с тяжелым поражением головного мозга. Физические факторы лазерного излучения в режиме терапии способствуют улучшению кровообращения в пораженных тканях, повышению их репаративного потенциала, купированию перифокального воспаления, повышению защитных барьеров организма в зоне воздействия (рис. 3, 4).



Рис. 3. Вид пролежня крестца до лечения



Рис. 4. Полное заживление пролежневого дефекта спустя 45 суток

**Выводы.** 1. Применение НЭЛТ по разработанной методике в сочетании с другими консервативными средствами позволяет значительно уменьшить степень микробной кон-

таминации, в 1,3-1,4 раза ускорить сроки заживления пролежней у немобильных больных с тяжелым поражением головного мозга;

2. При этом сокращаются как продолжительность стационарного этапа реабилитации, так и финансовые затраты на лечение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Г.В., Радаев С.М., Лосев В.В., Боттаев Н.А. Результаты реабилитации больного с тяжелой патологией мозга и выраженными гнойно-воспалительными нарушениями // Клиническая анестезиология и реаниматология 2004; 3: 26-34.
2. Ахтямова Н.Е. Лечение пролежней у малоподвижных пациентов // Российский медицинский журнал. - 2015. - № 26: 1549-1552.
3. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация: руководство для врачей // М.: Медицина. - 2010. - с.511-519.
4. Дибиров М.Д. Пролежни: профилактика и лечение // Амбулаторная хирургия. - 2016. - №1: 55-63.
5. Мусаев, М.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении больных с венозными трофическими язвами в амбулаторных условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Москва. - 2008. - 24с.
6. Телианиди А.Г. Лазерное лечение и антиоксиданты в лечении длительно незаживающих ран и трофических язв и больных сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1999. - 21с.
7. Agency For Health Care Policy and Research. Pressure ulcers in adults: prediction and prevention // Clin. Pract. Guidel. Quick Ref. Guidel. Clin. - 1992. - Vol.3: 1-15. - PMID:1302136.
8. Andrianasolo J., Ferry T., Boucher F., Chateau J., Shipkov H., Daoud F., Braun E., Triffault-Fillit C., Perpoint T., Laurent F., Mojallal A., Chidiac C., Valour F. Pressure ulcer-related pelvic osteomyelitis: evaluation of a two-stage surgical strategy (debridement, negative pressure therapy and flap coverage) with prolonged antimicrobial therapy // BMC Infect Dis. - 2018. - Apr. - Vol. 10. - №18 (1): 166-170. - doi: 10.1186/s12879-018-3076.
9. Aziz Z., Bell-Syer S. Electromagnetic therapy for treating pressure ulcers // Cochrane Database Syst Rev. - 2015. Sep 3. - 2015(9):CD002930. - doi: 10.1002/14651858.CD002930.pub6.
10. Boyko T., Longaker M., Yang G. Review of the Current Management of Pressure Ulcers // Adv Wound Care (New Rochelle). - 2018. - Feb 1. - № 7(2). - p. 57-67. - doi: 10.1089/wound.2016.0697. - PMID: 29392094.
11. Brauncajs M., Książczyk K., Lewandowska-Polak A., Gorzela K., Grzegorzczak J. Impact of low-level laser therapy on the dynamics of pressure ulcer-induced changes considering an infectious agent and cathelicidin LL-37 concentration: a preliminary study // Postepy Dermatol Alergol. - 2018. - Dec. - №35(6): 582-586. - doi:10.5114/ada.2018.77609.
12. Chester H., Toulas B., Xiaofeng W., Kath M. Pulsatille lavage for the Enhancement of Pressure Ulcer Healing. A Randomized Controlled Trial // Phys Ther. - 2012. - Jan. - №92(1): 38-48. - doi: 10.2522/ptj.20100349. - Epub 2011 Sep 23.
13. Damert H., Meyer F., Altmann S. Therapeutic options for pressure ulcers // Zentralbl Chir. - 2015. - Apr. - №140 (2): 193-200. - doi: 10.1055/s-0035-1545808. - Epub 2015 Apr 14. Review. German. - PMID: 25874469.
14. Machado R., Viana S., Sbruzzi G. Low-level laser therapy in the treatment of pressure ulcers: systematic review // Lasers

- Med Sci. - 2017. - May. - №32(4): 937-944. - doi:10.1007/s10103-017-2150-9. - Epub 2017 Jan 23. - PMID: 28116536.
15. Palagi S., Severo I., Menegon D., Lucena A. Laser therapy in pressure ulcers: evaluation by the Pressure Ulcer Scale for Healing and Nursing Outcomes Classification // *Rev Esc Enferm USP.* - 2015. - Oct. - №49(5): 826-33. - doi: 10.1590/S0080-623420150000500017. - PMID: 26516754.
16. Rosa L., da Silva F., Vieira R., Tanajura B., da Silva Gusmão A., de Oliveira J., Dos Santos N., Bagnato V. Application of photodynamic therapy, laser therapy, and a cellulose membrane for calcaneal pressure ulcer treatment in a diabetic patient: A case report // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* - 2017. - Sep. - №19: 235-238. - doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.06.011. - Epub 2017 Jun 27.
17. Taradaj J., Shay B., Dymarek R., Sopol M., Walewicz K., Beeckman D., Schoonhoven L., Gefen A. Effect of laser therapy on expression of angio- and fibrogenic factors, and cytokine concentrations during the healing process of human pressure ulcers // *Int J Med Sci.* - 2018. - Jul.13. - № 15(11): 1105-1112. - doi:10.7150/ijms.25651.
18. Wang C, Huang S, Zhu T, Sun X, Zou Y, Wang Y. Efficacy of photodynamic antimicrobial therapy for wound flora and wound healing of pressure sore with pathogen infection] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Chinese).* - 2014. - Aug. 19. - №94(31): 2455-9. - PMID: 25400056.

## SUMMARY

### LOW-ENERGY LASER TECHNOLOGY IN THE COMPLEX TREATMENT OF PRESSURE SORES IN PATIENTS WITH SEVERE BRAIN DAMAGE

**Yakovlev A., Shulutko A., Osmanov E., Gandybina E., Gogokhiya A.**

*Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation; First Moscow State Medical University named after Sechenov, Russia*

**Aim** - to improve the results of treatment of pressure sores using low-energy laser technology.

The authors performed a comparative analysis of the effectiveness of the use of low-energy laser irradiation in the complex treatment of pressure ulcers of 2-3 degrees in 35 patients with severe brain damage for the period from 2017-2019. The contact laser was used with the following parameters: wave length – 904 nm, frequency – 5000 Hz, irradiation mode - pulsed, power - 13.5mWt/cm<sup>2</sup>, exposure - on average 2 minutes per zone. The results were compared with those in 41 people treated according to the traditional methodology. The demographic criteria, localization and length of the process did not have significant intergroup differences.

The use of low-energy laser technology in combination with other conservative methods made it possible to accelerate the healing of pressure sores by 1.3-1.4 times, and to reduce the degree of microbial contamination of the focus in earlier periods ( $p < 0.05$ ). At the same time, both the duration of the inpatient rehabilitation phase and the overall treatment costs are reduced.

An integrated approach using low-energy laser technology as an additional physical factor can significantly improve the results of the treatment of pressure sores in people with severe brain damage.

**Keywords:** laser irradiation, bedsores, pressure sores, low-energy laser technology.

## РЕЗЮМЕ

### НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛЕЖНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Яковлев А.А., Шулуток А.М., Османов Э.Г., Гандыбина Е.Г., Гогохия Т.Р.**

*ФГБНУ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, кафедра факультетской хирургии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Россия*

**Цель исследования** - оценка результатов местного лечения декубитальных язв с использованием низкоэнергетической лазерной технологии.

Авторами проведен сравнительный анализ эффективности применения низкоэнергетического лазерного облучения (НЭЛТ) в комплексном лечении пролежней II-III степеней у 35 пациентов с тяжелым поражением головного мозга, находящихся в хроническом критическом состоянии за период с 2017-2019 гг. Воздействие лазером осуществляли контактным путем со следующими параметрами: длина волны 904 нм, частота – 5000 Гц, режим облучения - импульсный, мощность - 13,5 мВт/см<sup>2</sup>, экспозиция - в среднем 2 минуты на каждую зону. Полученные результаты сравнивали с таковыми у 41 пациента с декубитальными язвами (ДЯ), пролеченных по общепринятой методике. Гендерно-возрастные критерии, локализация и протяженность процесса не имели значимых межгрупповых различий. Применение НЭЛТ по разработанной методике в сочетании с другими консервативными средствами позволило в 1,3-1,4 раза ускорить сроки заживления ДЯ и в более ранние сроки уменьшить степень микробной контаминации очага ( $p < 0,05$ ). При этом сокращается как продолжительность стационарного этапа реабилитации, так и общие затраты на лечение. Комплексный подход с использованием в качестве дополнительного физического фактора НЭЛТ позволяет существенно улучшить конечные результаты лечения ДЯ у пациентов с тяжелым поражением головного мозга.

## რეზიუმე

დაბალი ენერგეტიკული ლაზერული ტექნოლოგია ნაწილობრივ კომპლექსურ მკურნალობაში პაციენტებში თავის თვინის ძლიერი დაზიანებით

ა.იაკოვლევი, ა.შულუტკო, ე.ოსმანოვი, ე.განდებინა, ტ.გოგოხია

რეანიმატოლოგიის და რეაბილიტოლოგიის ფედერალური სამეცნიერო-კლინიკური ცენტრი, მოსკოვი; მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახელობის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი), რუსეთის ფედერაცია

მიზანი - დეკუბიტალური წყლულების მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება დაბალი ენერგეტიკული ლაზერული ტექნოლოგიის გამოყენებით.

ავტორებმა ჩაატარეს შედარებითი ანალიზი დაბა-

ლი ენერჯის ლაზერული დასხივების გამოყენების ეფექტურობის შესახებ, 35 პაციენტში ტვინის მძიმე დაზიანებით 2-3 ხარისხის ნაწილების კომპლექსური მკურნალობაში, რომლებიც იმყოფებიან კრიტიკულ მდგომარეობაში, 2017-2019 წლის პერიოდისთვის. ლაზერის ზემოქმედება განხორციელდა კონტაქტური გზით შემდეგი პარამეტრებით: ტალღის სიგრძე 904 ნმ, სიძლიერე - 5000 ჰერცი, დასხივების რეჟიმი - პულსირებული, სიმძლავრე - 13.5 მგტ/სმ<sup>2</sup>, ექსპოზიცია - საშუალოდ 2 წუთი თითო ზონაზე. მიღებული შედეგები შეადარეს 41 პაციენტის მონაცემებს, რომლებსაც მკურნალობა ჩატარდა ტრადიციული მეთოდების გამოყენებით. ჯგუფებს შორის გენდერულ- ასაკობრივ კრიტერიუმების, ლოკალიზაციის და პროცესის ხანგრძლივობის

მანევენებლებში განსხვავება არ გამოვლინდა. დაბალი ენერგეტიკული ლაზერული ტექნოლოგიის გამოყენებამ შემუშავებული მეთოდის შესაბამისად, სხვა კონსერვატიულ საშუალებებთან ერთად, 1.3-1.4-ჯერ დაახლოებით დაეკუბიტალური წყლულის შეხორცების ვადები, შეამცირა კერის მიკრობული კონტამინაციის ხარისხი ( $p < 0.05$ ). ამავდროულად შემცირდა, როგორც სტაციონარული რეაბილიტაციის ეტაპის ხანგრძლივობა, ასევე მკურნალობის საერთო ხარჯები.

ავადმყოფებში ტვინის მძიმე დაზიანებით დაბალი ენერგეტიკული ლაზერული ტექნოლოგიის, როგორც დამატებითი ფიზიკური ფაქტორის გამოყენება მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს დეკუბიტალური წყლულის მკურნალობის საბოლოო შედეგებს.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР)

Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №1, Грузия*

Впервые острый панкреатит (ОП) был описан N.Tulp-ом из Амстердама в 1652 г., хотя в тот же период G.Patin из Парижа сделал подобное наблюдение и опубликовал его 10 лет спустя [57]. В то время все случаи диагностики были выявлены во время аутопсии пациентов, умерших на фоне клинической картины острого живота.

Первое фундаментальное исследование по проблеме ОП была работа R.H. Fitz-а опубликованная в 1889 году [27,48]. Автор впервые описал клиническую картину ОП, его клинические симптомы, формы, которые впоследствии были подтверждены на аутопсии. До конца XIX-го века, прижизненная диагностика ОП была редкостью. Начальные сведения о хирургическом лечении ОП весьма малочислены. При ОП лапаротомии в 1887 г. впервые выполнил A.Socin [57,58]. В XX веке опубликованы фундаментальные исследования в области анатомии и физиологии панкреаса, а также диагностики и лечения ОП. В 1907 году благодаря работе J. Wohlgehmuth было внедрено определение активности мочевого амилазы/диастазы в клинической практике, что позволило чаще диагностировать ОП [76]. В конце тысячелетия, были разработаны прямые лучевые методы визуализации панкреаса: ультразвуковая и компьютерная томография(КТ), стало возможным диагностировать наличие и форму ОП [74].

Неясность патогенеза, объективные трудности в диагностике, отсутствие медикаментозного лечения ОП, привели к агрессивному подходу в лечении ОП с конца XIX века до 1938 года. Тем не менее, данные экстренных операций оказались неблагоприятными, а летальность была близка к 50-70%. Поэтому в 1938 году ведущие европейские и североамериканские хирурги на конгрессе в Германии решили в пользу целесообразности консервативного лечения ОП. Эффективность консервативного лечения в эти годы была обусловлена внутривенным введением лекарственных препаратов и с применением антибиотиков[24]. С 1960-х годов в медицинских кругах опять возобновился интерес к активности хирургического лечения ОП. Это было связано с улучшением возможностей анестезии и реанимации, что

привело к снижению послеоперационной летальности и увеличению частоты хирургических вмешательств при инфицированных формах панкреатита[30].

С 1980-х года некрэктомия постепенно зарекомендовала себя при некрозе панкреаса. Очевидная взаимосвязь между некротическими тканями панкреаса, забрюшинной жировой клетчаткой и системным воспалительным ответом организма, а также риском вторичного инфицирования привели к тому, что целью хирургической операции стали, полное удаление некротических фрагментов при максимальном сохранении жизнеспособной ткани панкреаса [4,71]. В то же время, некоторые хирурги не считали оправданным некрэктомию при стерильном панкреонекрозе [66,73].

К 1990-м годам общая концепция лечения ОП еще не была установлена. Методы лечения менялись, но результаты значительно не улучшились, что заставило специалистов в различных областях продолжать свои исследования по этой сложной проблеме.

*Эпидемиология острого панкреатита.*

Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, что является огромным эмоциональным, физическим и финансовым бременем для человека [44,72]. Наибольшая заболеваемость ОП отмечается в возрастной группе 30-50 лет, что подчеркивает социальную значимость проблемы [10,70]. Заболеваемость ОП постоянно растет в России, Европе, Северной Америке, а также в Японии, чему способствует увеличение числа пациентов с желчнокаменной болезнью и употреблением алкоголя, как ключевых этиологических факторов [71]. На сегодняшний день известно около 100 этиологических факторов, вызывающих ОП [63,70]. Но среди многих причин есть две основные проблемы: потребление алкоголя и заболевание желчных путей, на которые приходится 80% всех случаев панкреатита [11,70,71]. В 10-42% случаев невозможно определить этиологические факторы развития ОП [71], такие случаи характеризуются как идиопатический панкреатит.

Несмотря на значительные достижения в области медицинского оборудования и технологий, а также фундаментальных знаний, уровень смертности при панкреонекрозе остается высоким. Вышеизложенное еще раз указывает на особую значимость изучаемой проблемы.

#### *Классификация острого панкреатита*

Первая классификация ОП была разработана R.H.Fitzem в 1889 году [27]. С тех пор было предложено более 100 классификаций, но к концу двадцатого века по-прежнему не было единства в этом вопросе. Классификации ОП были представлены и обсуждены на международных конференциях в Марселе (1963, 1984) и Кембридже (1983). В России до конца двадцатого века применяли классификацию В.С. Савельева [12]. Такая неопределенность была связана с тем, что при описании этого заболевания каждый исследователь использовал только свое собственное представление о проблеме и использовал терминологию, которую разработал лично. Со временем количество таких определений увеличилось, они часто противоречили друг другу. Таким образом, к началу 1990-х годов проблема универсальной классификации острого панкреатита окончательно назрела. Соответственно, Международный симпозиум, проведенный в Атланте (США) в 1992 году, привлек особое внимание специалистов-панкреатологов [20,64]. На этом согласительном симпозиуме, в котором принимали участие 40 специалистов из 15 стран, значительные изменения были внесены в определение и классификацию острого панкреатита [19,64].

Острый панкреатит определялся как острое воспаление поджелудочной железы с периодическим вовлечением других регионарных тканей или органов в патологический процесс. Согласно этой классификации были выделены: 1) острый панкреатит: а) легкий, б) тяжелый. 2) Острое накопление жидкости. 3) некроз поджелудочной железы: а) стерильный, б) инфицированный. 4) острая псевдокиста. 5) абсцесс поджелудочной железы. Острый панкреатит был разделен на 2 клинические формы: легкую и тяжелую. Каждая из этих форм соответствовала клиническим (общим) и патоморфологическим (местным) проявлениям.

Преимущество этой классификации заключалось в выделении тяжелого панкреатита из клинической массы заболеваний, что требовало принципиально иного подхода, чем легкий острый панкреатит. Вторым преимуществом классификации было разделение морфологических форм, таких как: стерильный и инфицированный панкреонекроз. При стерильном некрозе панкреаса было показано консервативное лечение, а при инфицированном панкреонекрозе - хирургическое вмешательство.

С морфологической точки зрения проводится различие между острым интерстициально-отечным панкреатитом и панкреонекрозом. При интерстициальном панкреатите методы его лечения не вызвали сомнений, поскольку стандартной консервативной терапии почти всегда достаточно для выздоровления. Панкреонекроз был особой проблемой, потому что его лечение часто имело симптоматическую направленность, развитие осложнений было непредсказуемым, тактика лечения была неопределенной, а результаты часто были неблагоприятными. В связи с этим практически все научные исследования касаются диагностики и лечения острого панкреонекроза.

С 1992 года в мировой практике были приняты новые термины, отражающие тяжесть любого хирургического заболевания. К ним относятся синдром системной воспалительной реакции, синдром полиорганной недостаточности, сепсис [60,79].

В клинической практике во время панкреонекроза объективная оценка состояния панкреаса стала возможной благодаря применению компьютерной томографии (КТ) с болюсным внутривенным контрастным усилением. Balthazar E.J. и его коллеги разработали классификацию тяжести ОП, основанную на выявляемых при КТ изменениях [29,47]. С клинической точки зрения, объективная оценка обширности некроза панкреаса была впервые сделана Н. G. Beger-ом в 1985 году. Впоследствии его ученики развили это направление [68,74]. На основании данных КТ авторы выявили очаговый некроз панкреаса, при котором деструктивный процесс занимал до 30% паренхимы органа, распространенный некроз от 30 до 50% и субтотальный/тотальный некроз, более 50% паренхимы панкреаса. С увеличением объема некроза тяжесть состояния пациента возрастала, увеличивались частота инфицирования, показания к хирургическому вмешательству и, следовательно, увеличивалась смертность.

Классификация Атланта-92 была предложена сроком на 10 лет, после чего она была пересмотрена. В течение 22 лет были получены новые данные о патогенезе, патофизиологии и клиническом течении заболевания. Различные методы диагностики были значительно улучшены и активно используются, особенно в области лучевой диагностики. Мультиспиральная компьютерная томография (МССТ) стала рутинным методом исследования в диагностике острого панкреатита. Появились новые методы хирургического лечения, такие как использования малоинвазивных технологий под контролем радиационной навигации [36,74].

Новые знания и опыт, полученные в панкреатологии, потребовали внесения поправок в классификацию Атланта-92. В последние годы были предложены две версии модификации этой классификации, каждая была разработана экспертами из разных стран. В 2007 году была сформирована Международная рабочая группа-APCWWG (Acute Pancreatitis Classification Working Group) по классификации ОП, в которую вошли 11 членов Национального и Международного общества хирургов панкреатологов. Эта группа работала в течение 5 лет и в 2012 году предложила собственную версию модификации классификации Atlanta 92 [45]. Практически параллельно с этой группой работала Международная Ассоциация Панкреатологов-IAP (International Association of Pancreatologists), в которую вошли 240 экспертов из 49 стран, представляющие все населенные континенты. В результате на следующем Конгрессе IAP, состоявшемся в 2011 году в Кочине (Индия), была предложена еще одна версия классификации острого панкреатита [43]. Обе предложенные классификации были в принципе схожими, однако при этом имели некоторые различия.

Не было никаких дискуссий о легком остром панкреатите, все согласились с классификационной версией Атланта-92. Положения о тяжелом остром панкреатите были пересмотрены. Для оценки тяжести ОП было решено отказаться от таких шкал, как APACHE-II и Ranson, ввиду высокой сложности последних и низкой информативности на ранних стадиях заболевания. Комиссия предложила три системы оценки дисфункции органов: сердечно-сосудистую, дыхательную и почечную. Исключили желудочно-кишечные кровотечения (>500 мл/день) как редкие и неинформативные. Было предложено проверить дисфункцию каждой системы, когда по критериям SOFA (Sepsis-related Organ

Failure Assessment) или MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) будут определены 2 или более балла. Но, как отмечает С.W.Imrie, шкала SOFA более проста в использовании, чем MODS, вследствие чего ее применяют чаще [35]. При анализе тяжелого острого панкреатита обе рабочие группы пришли к выводу, что необходимо было ввести промежуточную форму тяжести, между легким и тяжелым панкреатитом, панкреатит средней тяжести. Таким образом, по мнению всех исследователей, ОП разделили на легкий, средний и тяжелые клинические формы. Что касается определений стерильного и инфицированного панкреатита, у обеих групп исследователей (IAP и APCWG) разногласий не было.

Модифицированная классификация Атланты 2012, которая является обновленной классификацией Атланты 1992 года, основана на местных и системных критериях, определяющих степень тяжести ОП. Местные критерии заболевания: (перри)панкреатический некроз стерильный или инфицированный. Системные критерии: полиорганная недостаточность, преходящая или хроническая. Критерии степени тяжести ОП: легкая, средняя и тяжелая. Легкий ОП, когда нет признаков органной недостаточности, местных или системных осложнений. Средняя степень ОП характеризуется признаками органной недостаточности, которые разрешаются в течение 48 часов (переходящая органная недостаточность) и/или локальными и системными осложнениями без продолжающейся органной недостаточности. Тяжелый панкреатит – органная недостаточность, продолжающаяся более 48 часов, с развитием инфицированного некроза, связанного с высоким уровнем летальности. Клиническими фазами ОП являются: ранняя (1 неделя), степень тяжести основывается на наличии или отсутствии местных осложнений или полиорганной недостаточности. Поздняя (более 1 недели), степень тяжести основывается на наличии локальных осложнений или хронической полиорганной недостаточности. Морфологические формы острого панкреатита определяются как: интерстициально-отечный панкреатит и некротический панкреатит, который, в свою очередь, делится на: паренхиматозный некроз панкреаса и перипанкреатический некроз. Паренхиматозный панкреонекроз и перипанкреатический некроз часто сочетаются друг с другом. Все типы некротического панкреатита могут быть стерильными или инфицированными. Наличие газа при визуальных методах обследования является основным признаком инфекции.

Обновленная система классификации заменила запутанную, а иногда и неверную терминологию. Таким образом, панкреатический абсцесс и паренхиматозная псевдокиста полностью изъят из текущей классификации. Вместо этого APCWG предложила разделить местные осложнения острого панкреатита на четыре типа, основанные на наличии некроза панкреаса и времени, прошедшего с момента возникновения панкреатита [21]. При интерстициально-отечном панкреатите, перипанкреатические (некапсулированные) острые жидкостные скопления- APFC (Acute peripancreatic fluid collections) могут быть обнаружены в первые 4 недели и выглядят как скопление гомогенного жидкостного содержимого без внутреннего солидного компонента и не имеют собственных стенок. Псевдокисты (перипанкреатические, инкапсулированные) формируются спустя 4 недели, содержат только жидкость и имеют четко ограниченную стенку. При панкреонекрозе острые некротические скопления (некапсулированные, гетерогенные) – ANC (Acute necrotic collections) обнаруживаются в течение первых 4-х недель.

Характерным признаком является наличие солидных компонентов в жидкостном скоплении, а ограниченный некроз (инкапсулированный, гетерогенный)- WON (walled-off necrosis) формируется спустя 4 недели и содержит жидкость и некротические массы и имеет сформированные стенки.

Перипанкреатические острые жидкостные скопления (APFC) и острые некротический скопления (ANC) проявляются в течение 4 недель после начала заболевания. По истечении этого времени APFC или ANC могут абсорбироваться или образуется гранулоцитарная стенка и следовательно, образуется псевдокиста или ограниченный некроз (WON). Любой подтип коллекция может инфицироваться, появляются пузырьки газа, чаще всего газ встречается в некротических коллекциях. Представленная классификация может быть внедрена в радиологическую практику. Это облегчит общение между клиницистами и радиологами, и радиолог станет одним из ключевых членов многопрофильной команды по диагностике и лечению острого панкреатита [21, 92].

На этом форуме были освещены основные клинические и морфологические формы ОП, которые являются «узловыми вопросами» в алгоритме диагностики и тактике лечения. Представленная классификация была настолько удобна для клинического использования, что с некоторыми оговорками она вскоре была признана во всем медицинском сообществе.

#### *Диагностика острого панкреатита*

Клиническая картина ОП зависит от морфологической формы заболевания, степени тяжести, функциональных нарушений органов и систем и наличия осложнений. Согласно классической версии, клинические признаки ОП вполне очевидны. Наиболее известными из лабораторных методов являются: амилаза, липаза, трипсин, уровни С-реактивного белка и другие маркеры [50,76]. Тем не менее, некоторые исследователи отмечают, что существующие биохимические тесты часто трудны для выполнения, дороги и недостаточно чувствительны, чтобы предсказать последующий прогноз развития панкреатита [3,50].

В последние десятилетия ультразвук широко используется в диагностике ОП, преимуществами которого, наряду с визуализацией панкреаса, являются неинвазивность, мобильность, отсутствие радиационной нагрузки, низкая стоимость и возможность многократного использования [8,71].

Компьютерная томография (КТ) открыла новую эру в диагностике ОП и ее осложнений, позволив визуализировать панкреас и происходящие в ней изменения. Диагностическая точность «Ангио-КТ» превышает 90% при обнаружении панкреонекроза [15]. Использование КТ с внутривенным контрастированием в настоящее время является «золотым стандартом» в диагностике острого панкреатита [30,74], так как позволило гораздо чаще выявлять локальные морфологические изменения, дифференцировать деструктивные изменения в панкреасе и забрюшинном пространстве, прогнозировать возможные патофизиологические процессы. КТ может в некоторых случаях решить проблему диагностики инфекционных осложнений панкреонекроза: одним из признаков инфекции является наличие газовых пузырьков в патологически измененных зонах. Этот симптом обнаруживается в 20% случаев [41,74]. Кандидатами на первичный ангио КТ являются: 1) пациенты с тяжелым ОП, у которых не наблюдается клинического улучшения в течение 72 часов после консервативной терапии. 2) Пациенты, состояние которых улучшилось с самого начала, но затем ухудшилось, что указывало на развитие осложнений ОП [30,74]. Соглас-

но P.C.Freeny, повторное КТ-сканирование следует использовать: 1) при отсутствии эффекта лечения после соответствующей консервативной терапии или хирургического лечения или при резком ухудшении состояния пациента после первичного КТ-сканирования; 2) Если при первичной КТ выявлен некроз поджелудочной железы, то целесообразно повторить его спустя 7-10 дней, особенно если симптомы заболевания не регрессируют. С целью определения динамики заболевания, даже в отсутствие клиники по лечению осложнений, целесообразно выполнить КТ до выписки пациента из клиники [30].

Е. J. Balthazar et al. в 1990 году была разработана система для прогнозирования ОП, в которой морфологическим изменениям, обнаруженным во время ангиографии, назначалось определенное количество баллов, а их сумма (от 0 до 10) характеризовалась вероятностью отрицательного результата [14,15]. Некоторые исследования впоследствии показали, что тяжесть острого панкреатита, по системе Бальтазара, не всегда коррелирует с клиническими и лабораторными данными [74].

Авторами [35,90] высказано предположение, что при диагностике ОП данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) согласуются с данными КТ. В то же время отмечается, что при МРТ внутривенное введение парамагнитного контрастного вещества необходимо для раннего выявления некротических изменений в поджелудочной железе. Некоторые авторы считают, что использование таких контрастов из-за их низкой токсичности допустимо даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, когда контраст, необходимый для КТ, не разрешен [74]. Преимуществом МРТ является, также неконтрастная МРТ-холангиопанкреатография, которая может обнаружить конкременты в желчных протоках [49] МРТ в сравнении с КТ, требует значительно большего времени для исследований, что является значимым фактором для пациентов с искусственной вентиляцией легких [35].

Среди нерадиологических методов, используемых в диагностике ОП, лапароскопия активно использовалась с конца 1970-х годов. Некоторые исследователи были более сдержанны в диагностических возможностях лапароскопии при ОП [10]. В зарубежной литературе лапароскопия практически не упоминается как метод диагностики ОП.

Появились сообщения о методе диагностики инфекционных осложнений при ОП, под контролем КТ или УЗИ с помощью чрескожной тонкой иглы и аспирации патологического субстрата с ее микробиологическим исследованием [81]. Параллельно с развитием чрескожной тонкоигльной пункции предприняты активные шаги по диагностике инфекционного процесса неинвазивными методами. Изучение концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина для дифференциации стерильного и инфицированного некроза поджелудочной железы имели своих последователей [12]. Однако по данным этих показателей не было достоверного различия между стерильным и инфицированным панкреонекрозом [17].

Пионерами в разработке объективных критериев тяжести острого панкреатита были J.Ranson из Нью-Йорка и С.Imrie из Глазго в 1970-х годах [35,67]. Их работа была настолько успешной, что установленные системы прогнозирования быстро завоевали популярность во всем мире, хотя в последующие годы они претерпели некоторые изменения. Шкала APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) была разработана в 80-х годах XX века, после чего разработана упрощенная версия APACHE-II, которая была нацелена на оценку состояния пациента с любым заболева-

нием, путем перевода качественных показателей состояния здоровья в количественные. Для оценки течения, степени тяжести, прогноза и объективной оценки полиорганной недостаточности при панкреонекрозе [59,65] наиболее часто используемыми системами являются MODS (Multiple Organ Dysfunction Score-оценка полиорганной дисфункции) и SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment-оценка недостаточности органов, связанная с сепсисом). Первая создана в 1995 г. [55], вторая - в 1996 г. [84]. Обе шкалы имеют достаточно высокую точность в прогнозировании летальности, риск которой значительно возрастает в случае более 8 баллов [33]. Как указывает С.W.Imrie, использовать SOFA проще, чем MODS, поэтому его используют чаще [35]. Однако прогностическая ценность используемых шкал остается относительно низкой [37]. Таким образом, точность прогнозирования исхода панкреонекроза может быть улучшена при одновременном использовании клинических, лабораторных и КТ-ангио систем.

Негативные эффекты повышения внутрибрюшного давления на различные органы и системы организма человека известны почти 100 лет. Обычно внутрибрюшное давление приближается к нулю. После лапаротомии оно может увеличиться до 10 мм.рт.ст., а изменения в функционировании внутренних органов проявляются быстрым повышением внутрибрюшного давления выше 15 мм.рт.ст. [69,26]. Абдоминальный компартмент синдром (АКС), это дисфункция одного или нескольких органов, вызванная внутрибрюшной гипертензией (ВБГ) [5,40]. ВБГ рассматривают отдельно от АКС, так как ВБГ не всегда приводит к развитию АКС. Летальность при наличии АКС, даже при надлежащем своевременном лечении достаточно высока, достигает 42-68% и в случае неадекватной коррекции или задержки на несколько часов приводит к смерти пациента [39]. Лечение этого состояния включает немедленное снижение ВБГ путем декомпрессии живота [9,31]. Сложность декомпрессии живота во время АКС на фоне некроза поджелудочной железы заключается в том, что лапаротомия является крайне нежелательной и вредной манипуляцией на первом этапе, ввиду почти неизбежной инфекции некротических масс, которые еще не секвестрированы, что значительно ухудшает прогноз [25]. В XXI веке стали разрабатывать методы декомпрессии живота для лечения АКС, который возникает на фоне некроза поджелудочной железы. Идея подобного вмешательства заключается в широком рассечении апоневроза по белой линии живота без вскрытия брюшины (так называемая фасциэктомия) [9,22,23,53]. Это направление важно и перспективно и требует дальнейшего накопления опыта для более точной оценки роли декомпрессии брюшной полости в комплексном лечении панкреонекроза.

#### *Лечение острого панкреатита*

В XX и XXI веке были выработаны принципы тактики лечения ОП. В случае легкого (интерстициально-отечного) панкреатита рекомендуется консервативный подход, который включает восполнение дефицита жидкости в организме, облегчение боли и нормализацию функции желудочно-кишечного тракта. Более того, большинство авторов не видят необходимости в дополнительных лечебных мероприятиях. Что касается лечения тяжелого ОП, мнения экспертов по этому вопросу различаются. Некоторые исследователи включали в комплекс интенсивной терапии средства, подавляющие секреторную активность поджелудочной железы [7,11] и возлагали большие надежды на синтетические аналоги гормона соматостатина (сандостатин, октреотид) [12]. По мнению

современных исследователей, терапия играет исключительно вспомогательную роль в лечении ОП. Многочисленные обзоры дают отрицательные данные об эффективности воздействия различных препаратов на некротический процесс панкреаса. Ингибирование секреции панкреаса атропином, глюкагоном, кальцитонином, а также производными соматостатина не влияет на течение панкреонекроза [38,46].

Таким образом, при отсутствии специфической терапии панкреонекроза, принципы его интенсивного лечения основаны на: поддержание гомеостаза и функций жизненно важных органов на должном уровне, мониторинг осложнений и их своевременная коррекция, профилактика вторичной инфекции зон некроза [79,77]. Поскольку во время панкреонекроза, большое количество жидкости теряется из кровяного русла в интерстициальную ткань, что приводит к тяжелой гиповолемии, первым шагом в интенсивной терапии является «агрессивное» восполнение потери жидкости для улучшения перфузии тканей [79,86,52], нормализация гемодинамики, улучшение транспорта кислорода к панкреасу, что предотвращает прогрессирование некроза. Более того, использование коллоидных растворов играет более значительную роль в заполнении потерь в плазме, чем кристаллоидные растворы [88]. Другим важным компонентом поддерживающей терапии является правильная кислородная поддержка, при необходимости ранняя искусственная вентиляция легких для снижения тяжести тканевой гипоксии [89]. Остальные принципы интенсивной терапии не отличаются от лечения других пациентов [72,71].

Одной из основных причин смерти при панкреонекрозе является вторичная инфекция некротической ткани, полиорганная недостаточность и сепсис. В связи с этим некоторые исследователи прибегают к профилактической антибиотикотерапии с первых часов госпитализации. Тем не менее, этот вопрос остается спорным. Кроме этого, противоположностью антибактериальной профилактики является появление мультирезистентных форм микроорганизмов, развитие грибкового сепсиса, для которого характерен плохой прогноз [10,72,77]. Недавние рекомендации указывают на целесообразность включения панкреатотропных антибиотиков (карбапенемов, метронидазола, хинолонов) в комплекс интенсивной терапии при тяжелом панкреонекрозе, синдроме системного воспалительного ответа, полиорганной недостаточности, при подозрении или подтверждении инфицированного панкреонекроза [52,61,88].

Другим важным компонентом лечения панкреонекроза в отделении интенсивной терапии является нутритивная поддержка тяжелых пациентов. До конца 70-х годов прошлого столетия одним из постулатов лечения ОП было голодание 7–10 дней, а в тяжелых случаях еще дольше для предотвращения стимуляции экзокринной функции панкреаса [18]. На ранних стадиях панкреонекроза одним из наиболее важных проявлений синдрома системного воспалительного ответа является гиперметаболизм, который способствует развитию белково-энергетической и полиорганной недостаточности [17]. Активация катаболических процессов приводит к увеличению потребления клетками кислорода, что может привести к развитию гипоксии организма и тканей [87]. Очевидно, что длительное голодание, которое происходит на фоне гиперметаболизма, требует питательной поддержки [75]. Создание растворов для парентерального питания первого поколения в 1960-х годах значительно улучшило результаты лечения критических больных [42,91]. Однако длительное

использование этих препаратов выявило их недостатки, такие как: инфекционные осложнения, жировая эмболия, анафилактические реакции, высокая стоимость. Более того, накопленный клинический опыт показал, что голодание, наряду с полным парентеральным питанием, не оказывает существенного влияния на течение деструктивного панкреатита. Длительное голодание приводит к снижению секреции пищеварительных соков, а также естественных механизмов антимикробной защиты [75,77,87].

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные в начале 1980-х годов, показали, что введение питательных веществ в тонкую кишку исключает все фазы стимуляции экзокринной секреции поджелудочной железы, а также уменьшает бактериальную транслокацию из толстой кишки [75,87,71]. Опубликованы работы, в которых указаны преимущества энтерального питания, такие как физиология, простота введения, низкий риск инфекционных и аллергических осложнений, низкая стоимость питательных смесей [52]. Анализ современной литературы свидетельствует о целесообразности использования раннего энтерального питания при тяжелом ОП [56,71,75].

Показания к хирургическому лечению при панкреонекрозе в настоящее время более ограничены, чем 20-30 лет назад, а технические методы проведения вмешательств из года в год более разнообразны.

Постепенно подтверждается концепция лечения тяжело-го панкреонекроза: при стерильном панкреонекрозе и отсутствии показаний к хирургическому вмешательству пациенты нуждаются в интенсивном консервативном лечении и тщательном мониторинге бактериологического статуса. Наиболее приемлемый подход на сегодняшний день заключается в максимальной продолжительности консервативного лечения пациентов со стерильным панкреонекрозом, даже в случае полиорганной недостаточности. Оптимальным периодом операции считается вторая, третья, чаще четвертая неделя заболевания, поскольку именно в этот период секвестрируются некротические массы, что позволяет проводить секвестрэктомии в относительно безопасных условиях, с меньшей кровопотерей и риском [3,4,17,20,54,83].

При обсуждении показаний хирургического вмешательства следует отметить, что в случае любого острого хирургического заболевания, а также при панкреонекрозе, показанием к хирургическому вмешательству является развитие хирургических осложнений, таких как арозивное кровотечение, некроз и/или перфорация полого органа, острая кишечная непроходимость. В этих условиях тяжесть панкреонекроза и полиорганной недостаточности не могут рассматриваться как причина отказа от немедленного хирургического вмешательства [28]. В то же время так называемый острый «холецистопанкреатит», который, по мнению некоторых хирургов, является показанием к экстренной холецистэктомии или холецистостомии [13], не встречается в зарубежной литературе. Обширные резекции панкреаса и другие хирургические вмешательства, абдоминация панкреаса, оменопанкреатопексия сегодня не рассматриваются, поскольку они представляют только исторический интерес.

В середине 1980-х годов многие хирурги поддержали концепцию постепенной некрэктомии при тяжелом инфицированном панкреонекрозе. Несмотря на некоторые различия в технических деталях, общий принцип остается: повторные ревизии, санации, полное удаление некротических очагов

[6,51,82,85]. Не удовлетворительные результаты хирургического лечения тяжелого ОП заставили хирургов искать более совершенные методы. В 2007 году Gregory G. Tsiotos, Michael G. Sarr предложили методику, плановой повторной некрэктомии [32]. Это означало, что после некрэктомии брюшная полость закрывается «молнией». Ранее «молния-застежка» использовалась для лечения развитого перитонита [1,2].

У пациентов с тяжелым панкреатитом высокие показатели послеоперационной смертности привели к внедрению миниинвазивных методов [77]. Анализ исследований показал нецелесообразность рутинного дренирования скоплений стерильной жидкости при панкреонекрозе даже миниинвазивными методами. Поскольку это может привести к вторичной инфекции жидкости и некротических секвестров, что в дальнейшем требует серьезных хирургических вмешательств и ухудшает прогноз [80]. Некоторые исследователи указывают, что после чревокожных миниинвазивных дренирований, мнимое временное улучшение состояния пациентов задерживает необходимую открытую некрэктомию и, таким образом, ухудшает результаты лечения [80].

Другим методом малоинвазивного лечения панкреонекроза является некрэктомию в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве под контролем лапароскопа [34,62]. Но H.G.Beger и R.Isenmann [16] указывают, что количество наблюдений в этих работах слишком мало, чтобы делать фундаментальные выводы. Все методы, имеющиеся в арсенале лечения, традиционную открытую хирургию и миниинвазивную, следует рассматривать не как взаимную альтернативу, а только как разумную комбинацию. Известно, что в случае панкреонекроза не существует единого метода некрэктомии, поскольку проявления некротического процесса весьма многообразны [21,43,71].

Таким образом, следует заключить, что уже создана единая классификация ОП, которая принята большинством ученых и практикующих хирургов. Сделан большой шаг в диагностике панкреонекроза, его форм и проявлений. Однако, методы консервативной терапии и профилактики осложнений по сей день до конца не выявлены. В мировой литературе нет единого, окончательного мнения о хирургической тактике лечения панкреонекроза, о выборе оптимальных сроков хирургического вмешательства. Они отражаются в противоположных или альтернативных вариантах хирургических вмешательств. Согласованность заключается только в адекватной некрэктомии. Однако способы его реализации довольно разнообразны.

Не смотря на большой прогресс в лечении ОП, данные представленные в обзоре, не позволяют на сегодняшний день в полной мере проанализировать и оценить эффективность различных методов лечения острого панкреатита. Поэтому, исследования по этой наиважнейшей проблеме продолжают.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буянов В.М., Ахметели Т.И., Ломидзе Н.Б., Джавахишвили Н.А. Способ лапаростомии. Авторское свидетельство N1719258 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР. 15.10.1991 г.
2. Буянов В.М., Ахметели Т.И., Ломидзе Н.Б. Комплексное лечение острого разлитого перитонита. Хирургия., журнал им. Н.И. Пирогова., М. 1997. 8.стр. 4-7.
3. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Ахаладзе Г.Г. и др. Острые жидкостные скопления при панкреонекрозе//Неотложная и специализированная хирургическая помощь: Тез.докл. I конгр. Моск.хирургов,19-21 мая 2005 г.М., 2005. - С. 92.
4. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз. *Анналы хирургической гепатологии* 2007; 2: 46-52.
5. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Ярошецкий А.И. Синдром интраабдоминальной гипертензии (обзор литературы) // *Consilium Medicum «Хирургия»*. – 2005. – Т. 7. - № 1. – С. 26-32.
6. Ерамишанцев А.К., Молитвословов А.Б., Бокарев М.И. Программная санация забрюшинного пространства в лечении парапанкреатических флегмон // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2002. - Т. 7. - № 1. - С. 202.
7. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д., Алтунин А.И. Панкреонекроз. - М.: 2007. - 224 с.
8. Кузнецов Н.А., Аронов Л.С., Харитонов С.В. и др. Возможности первичного экстренного ультразвукового исследования в диагностике и определении тактики лечения больных острым панкреатитом // *Анналы хирургии*. - 2004. - № 2. - С. 52-58.
9. Мьельников А.Г., Паньков А.Г., Чурадзе Б.Т. и др. Способ декомпрессии брюшной полости при лечении абдоминального компартмент-синдрома у больных деструктивным панкреатитом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012. №1. стр. 61-65.
10. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлуков С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. - М.: БИНОМ-Пресс, 2004. - 304 с.
11. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. - М.: ПРОФИЛЬ, 2007. – 336 с.
12. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С., Панкреонекрозы. -М.МИА, 2008– 264 с.
13. Сажин В.П., Авдовенко А.Л., Юрищев В.А. и др. Лапароскопическая диагностика и лечение острого панкреатита // *Хирургия*. -2002. № 11.С. 34-37.
14. Balthazar E.J., Robinson D.L., Megibow A.J., Ranson J.H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis // *Radiology*. – 1990. – Vol. 174. – P. 331-338.
15. Balthazar E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation // *Radiology*. 2002. 223:603-13
16. Beger H.G., Isenmann R. Acute pancreatitis: who needs an operation? // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2002. – Vol. 9. –P. 436-442.
17. Beger H.G., Rau B.M. Severe acute pancreatitis: clinical course and management // *World J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 38. - P. 5043-5051.
18. Bodoky G., Harsanyi L., Pap A. et al. Effect of enteral nutrition on exocrine pancreatic function // *Am. J. Surg.* - 1991. – V. 161. – P. 144-148.
19. Bradley E.L., Allen K.A. Complications of acute pancreatitis and their management // In: Trede M., Carter D.C. (Eds.) *Surgery of the pancreas*. – London.: Churchill Livingstone, 1993. –P. 245-259.
20. Bradley E.L., Howard T.J., Van Sonnenberg E. et al. Intervention in necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of surgical and percutaneous alternatives // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12. – № 4. – P. 634-639.
21. Bryan R. Foster, Kyle K. Jensen, Gene Bakis, Akram M. Shaaban, Fergus V. Coakley. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay1 an earlier incorrect version of this article appeared online. This article was corrected on March 28, 2019.

22. Cheatham M.L., Fowler J., Pappas P. Subcutaneous linea alba fasciotomy: a less morbid treatment for abdominal compartment syndrome // *Am.Surg.* 2008. Vol.74. №8. P746-749.
23. Dambrauskas Z., Paršeliūnas A., Maleckas A. et al. Interventional and surgical management of abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis // *Medicina (Kaunas)*. – 2010. – Vol. 46. - № 4. – P. 249-255.
24. De-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am.J. Gastroenterol.* 2011;106:1843–1850.
25. De Waele J.J., Hoste E., Blot S.I. et al. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis // *Crit. Care*. – 2005. – Vol. 9. - № 4. – P. 452-457.
26. De Waele J.J, De Laet I, Kirkpatrick A.W., Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:159.
27. Fitz R.H. Acute pancreatitis. A consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic suppurative, and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis // *Boston Med. Surg. Journ.* – 1889. – Vol. 120. – P. 181-187, 205-207, 229-235.
28. Freeman MF, Werner J, van Santvoort HC et al. Interventions for necrotizing pancreatitis. Summary of a multi-disciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012; 8: 1176 – 94.
29. Freeny P.C. Angio-CT: diagnosis and detection of complications of acute pancreatitis // *Hepatogastroenterol.* – 1991. – Vol. 38. – P. 109-116.
30. Freeny P.C. Imaging acute edematous-interstitial and necrotizing pancreatitis // In: Beger H.G., Warshaw A. Buchler M. et al. (Eds.) *The Pancreas*. Blackwell Publishing Ltd, 2008. P.255-272
31. Gestring M. Abdominal compartment syndrome in adults. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Nov. 2018.
32. Gregory G. Tsiotos, Michael G. Sarr. *Planned Repeated Necrosectomy / Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery*, edited by Pierre-Alain Clavien et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007.
33. Halonen K.I., Pettila V., Leppaniemi A.K. et al. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis // *Crit. Care Med.* - 2002. – Vol. 30. – P. 1274-1279.
34. Hamad G., Broderick T. Laparoscopic pancreatic necrosectomy // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* - 2000. – Vol. 10. – P. 115–118.
35. Imrie C.W. Prognostic indicators in acute pancreatitis // *Can. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17. – № 5. – P. 325-328.
36. Kamal A, Singh VK, Akshintala VS, et al. CT and MRI assessment of symptomatic organized pancreatic fluid collections and pancreatic duct disruption: an interreader variability study using the revised Atlanta classification 2012. *Abdom. Imaging* 2015;40(6):1608–1616.
37. Khanna Ajay K, Meher Susanta, Prakash Shashi, Tiwari Satyendra, Usha Singh, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surgery*. 2013; Article ID 367581.17.
38. Kingsnorth A.N. Platelet-activating factor and results of PAF antagonist Therapy // In: *Pancreatic Diseases. Toward the year 2000.* - 1999. – P. 51-57.
39. Kirkpatrick A.W., Brenneman F.D., et al. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? // *Can. J. Surg.* – 2000. - Vol. 53. – P. 207-211.
40. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39:1190.
41. Kochhar R., Noor M.T., Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 26. - № 6. – P. 952-959.
42. Konturek S., Tasler J., Cieszkowski M. et al. Intravenous amino acids and fat stimulate pancreatic secretion // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 236. – P. 678-684.
43. Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A, et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: a US tertiary-center experience. *Pancreatology* 2017; 17:32–40.
44. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, et al. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: a decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2017; 46:482–488.
45. Lan. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2015; 386:85–96.
46. Lankisch P.G. The difficulty in predicting severe acute pancreatitis: time to take a completely new approach? // *Am. J. Gastroenterol.* - 2010. – Vol. 105. – № 12. – P. 2704-2705.
47. Larvin M., Charnes A.G., McMahon M.J. Dynamic contrast enhanced computed tomography: a precise technique for identifying and localizing pancreatic necrosis // *Br. Med. J.* – 1990. – Vol. 300. – P. 1425-1430.
48. Leach S.D., Gorelick F.S., Modlin I.M. Acute pancreatitis at its centenary. The contribution of Reginald Fitz // *Ann. Surg.* – 1990. – Vol. 212. – P. 109-113.
49. Lecesne R., Taourel P., Bret P.M. et al. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome // *Radiology.* – 1999. – Vol. 211. – P. 727-735.
50. Lippil G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49: 18 – 31.
51. Madenci AL, Michailidou M, Chiou G, Thabet A, Fernöndezdel Castillo C, Fagenholz PJ. A contemporary series of patients undergoing open debridement for necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 2014;208(3):324–331.
52. Manijashvili Z., Axaladze G., Lomidze N., Kopadze G., Tsereteli I. Modern Principles of the Acute Pancreatitis Management. *Experimental & Clinical Medicine* 2018., № 2. P 9-19.
53. Manijashvili Z., Lomidze N., Axaladze G., Tsereteli I. Fasciotomy in the Complex Treatment of the Abdominal Compartment Syndrome for Pancreatic Necrosis., *Gergian Medical News*, №1(286) January 2019, P 40-45.
54. Manijashvili Z., Lomidze N., Akhaladze G., Tsereteli I. Open Necrosectomy in The Complex Treatment of the Severe Acute Pancreatitis. *Gergian Medical News*. 2020., #1., p.7-12.
55. Marshall J.C., Cook D., Christon N. et al. Multiple organ dysfunction score // *Crit. Care.* – 1995. – Vol. 23. – P. 1638-1652.
56. McClave S.A., Chang W-K., Dhaliwal R. et al. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature // *J. Parenteral and Enteral Nutrition.* 2010. Vol.30.№2.P.143-156.
57. Modlin I.M. *A Brief History of Gastroenterology at the Millennium.* - Milan: Sudler & Hennessey, 2000. - 317 p.
58. Modlin I.M., Champaneria M.C., Chan A.K.C. et al. The history of the pancreas // *The Pancreas.* Blackwell Publishing Limited, 2008. - P. 9-42.
59. Mofidi R., Duff M.D., Wigmore S.J. et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multi-organ dysfunction and death in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93. – P. 738-744.

60. Moriguchi T., Hirasawa H., Oda S. et al. A patients with severe acute pancreatitis successfully treated with a new critical care procedure//Therapeutic Apheresis.2002. Vol. 6. P. 221-224.
61. Nesvaderani Mariam, Eslick Guy and R. Cox Michael. Acute Pancreatitis: Update on management. MJA. 2015; 202: 420- 424.
62. Pamoukan V.N., Gagner M., Laparoskopik necrosectomy for acute necrotizing pancreatitis// J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2001. Vol. 8., p. 221-223.
63. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. Gastroenterology 2015; 149:1731–1741.
64. Petrov M.S., Windsor J.A. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? Am J Gastroenterol 2010;105(1):74-76.
65. Poves P.I., Fabregat P.J., Garcia B.F.J. et al. Early onset of organ failure is the best predictor of mortality in acute pancreatitis//Rev. Esp. Enfer Dig. 2004. – Vol. 96. – P. 705-709, 709-713.
66. Ranson J.H.C., Rifkind K.M., Roses D.F. et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis // Surg. Gynecol. Obstet. – 1974. – Vol. 139. – P. 69-79.
67. Ranson J.H.C. The role of surgery in the management of acute pancreatitis // Ann. Surg. – 1990. – Vol. 211. – № 4. – P. 382-393.
68. Rau B.M., Beger H.G. Surgical management of necrotizing pancreatitis: debridement and continuous closed lavage // In: Beger H.G., Warshaw A. Buchler M. et al. (Eds.) The Pancreas. - Blackwell Publishing Ltd, 2008. – P. 308-313.
69. Rotondo M.F., Cheatham M.L., Moore F.A., Reilly P.M. Abdominal compartment syndrome - symposium // Contemporary Surgery. – 2003. – Vol. 59. – P. 260-270.
70. Santhi Swaroop Vege., David C Whitcomb., Shilpa Grover. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. Literature review current through: Feb 2018. This topic last updated: Oct 31, 2017.
71. Santhi Swaroop Vege., David C Whitcomb., Shilpa Grover. Management of acute pancreatitis. Literature review current through: Feb 2018. This topic last updated: Jan 10, 2018.
72. Scott Tenner, John Baillie, John DeWitt, Santhi Swaroop Vege. Management of Pancreatitis American College of Gastroenterology Guideline: Am J Gastroenterol advance online publication, 30 July 2013; doi: 10.1038/ajg.2013.218.
73. Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, et al. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. RadioGraphics. 2014;34(5):1218–1239.
74. Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: A dutch observational multicenter study. Pancreatolgy 2010;10(2-3):222–228.
75. Spanier B.W.M., Bruno M. J., Mathus-Vliegen E. M. H. Enteral nutrition and acute pancreatitis // Gastroenterology research and practice, 2011. – P. 21-30.
76. Steinberg WM, DeVries JH, Wadden T et al. Longitudinal monitoring of lipase and amylase in adults with type 2 diabetes and obesity: Evidence from two phase 3 randomized clinical trials with the once-daily GLP-1 analog liraglutide. Gastroenterology 2012; 121: A246
77. Swaroop S.V. Management of acute pancreatitis. www.up-todate.com. Nov. 2018.
78. Thomas E Clancy., Stanley W Ashley., John R Saltzman., Wenliang Chen. Pancreatic debridement. Literature review current through: Feb2018.This topic last updated: Nov09, 2017.
79. Topazian M., Schiller H.J. ICU treatment of severe acute pancreatitis // In: Beger H.G., Warshaw A. Buchler M. et al (Eds) The Pancreas Blackwell Publishing Ltd., 2008. P.280-287.
80. Van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL *et al.* Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. Br J Surg 201; 98:18–27 128.
81. Van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ, et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. Surgery 2014;155(3):442–448.
82. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ *et al.* A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. New Engl J Med 2013; 362 :1491 – 502.
83. Vege S, DiMagno M, Forsmark CE, et al. Initial medical treatment of acute pancreatitis: AGA Institute Technical Review. Gastroenterology 2018.
84. Vincent J.L., Moreno R. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure // Int. Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 707-710.
85. Waldemar Uhl., Oliver Strobel., Markus W. Buchler. Open Necrosectomy with Closed Postoperative Lavage/ Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, edited by Pierre-Alain Clavien et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007.
86. Wall I, Badalov N, Baradaran R et al. Decreased morbidity and mortality in patients with acute pancreatitis related to aggressive intravenous hydration. Pancreas 2011; 40: 547 – 50.
87. Wang Y.B., Liu J., Yang Z-X. et al. Effects of intestinal mucosal blood flow and motility on intestinal mucosa // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – № 5. – P. 657-661.
88. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH et al. Lactated Ringer’s solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9 : 710 – 7.
89. Wyncoll D.L. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature // Int. Care Med. – 1999. – Vol. 25. – P. 146-156.
90. Xiao B., Zhang X.M. Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis // World J. Radiol. - 2010. – Vol. 28. – № 8. – P. 298-308.
91. Yi F, Ge L, Zhao J, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. Intern Med 2012; 51: 523 – 30.
92. Zaheer A, Singh VK, Qureshi RO *et al.* The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines. Abdom Imaging 2013;38: 25 – 36.

## SUMMARY

### THE CURRENT STATE OF TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS (REVIEW)

**Manizhashvili Z., Lomidze N.**

*Tbilisi State Medical University, Department of Surgery №1, Georgia*

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common acute surgical diseases of the abdominal organs. In 1992 at the International Symposium the classification of AP was established in Atlanta (USA). Over time new knowledge and experience required adjustment in the classification of Atlanta-92. In 2011, an updated classification of AP was presented at the Congress of Pancreatologists in Cochin (India). The severity of AP is determined by local and systemic criteria. Local criteria are sterile or

infected Pancreas necrosis . Transient or chronic multiple organ failure belong to Systemic criteria. Acute Pancreatitis severity are divided into mild, moderate and severe types. There are early (1-st week) and late (>1 week) clinical phases of AP. Morphological forms of AP are divided into edematous and necrotic pancreatitis (sterile or infected).

Computed tomography (CT) imaging plays an important role in diagnosis and staging of acute pancreatitis. Local complications of AP are divided into four types, depending on the presence of pancreatic necrosis and the time elapsed since the onset of pancreatitis. With edematous pancreatitis, an acute accumulation of peripancreatic (unencapsulated) fluid formed in the first 4 weeks. A pseudocyst (encapsulated) forms after 4 weeks. With necrotic pancreatitis, acute necrotic congestion (forms in the first 4 weeks), limited necrosis (encapsulated) forms after 4 weeks. Based on these data, the radiologist becomes one of the key members of the multidisciplinary team for the diagnosis and treatment of AP.

The principles of treatment methods of AP are established. With mild-edematous pancreatitis, a conservative approach is used. In severely infected pancreatic necrosis, the general principle remains: repeated revisions, sanations, removal of necrotic foci. Thus, the accuracy of prognosis of pancreatic necrosis can be improved while using clinical, laboratory and instrumental data.

Nowadays, a single classification of AP has been created, a big step has been taken in the diagnosis of pancreatic necrosis. Methods of the treatment and prevention of complications of AP have been identified, although there is no yet full consensus on these issues and established recommendations.

**Keywords:** acute pancreatitis, etiology of acute pancreatitis, management of acute pancreatitis, treatment of acute pancreatitis, debridement for pancreatic necrosis.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ОБЗОР)

Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №1, Грузия*

Острый панкреатит (ОП) является одним из наиболее распространенных острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Вопрос об классификации ОП был решен в 1992 году на Международном симпозиуме в Атланте(США). Новые знания и опыт, приобретенные в панкреатологии, потребовали корректировки в классификации Атланты-92. В 2011 году обновленная классификация ОП была представлена на Конгрессе панкреатологов в Кочине (Индия). Степень тяжести ОП определяется локальными и системными критериями. Местные критерии: некроз панкреаса-стерильный или инфицированный. Системные критерии: полиорганный недостаточность, переходящая или хроническая. Степень тяжести ОП: легкий, умеренный и тяжелый. Клинические фазы ОП: ранняя (1-я неделя) и поздняя (>1 недели). Морфологические формы ОП: отечный и некротический панкреатит (стерильный или инфицированный). Компьютерная томография (КТ) открыла новую эру в диагностике ОП и ее осложнений, позволив визуализировать панкреас и происходящие в нем изменения. Местные осложнения ОП разделены на четыре типа в зависимости

от наличия некроза панкреаса и времени, прошедшего с момента возникновения панкреатита. При отечном панкреатите, острое скопление перипанкреатической (некапсулированной) жидкости образуется в первые 4 недели. Псевдоциста (капсулированная) образуется спустя 4 недели. При некротическом панкреатите, острое некротическое скопление формируется в первые 4 недели; ограниченный некроз (капсулированный) формируется спустя 4 недели. На основании этих данных радиолог становится одним из ключевых членом многопрофильной команды, по диагностике и лечению ОП. Установлены принципы тактики лечения ОП. При отечном панкреатите применяется консервативный подход. При инфицированном панкреонекрозе сохраняется общий принцип: повторные ревизии, санации, удаление некротических очагов. Таким образом, точность прогнозирования панкреонекроза может быть улучшена при одновременном использовании клинических, лабораторных и инструментальных данных.

На сегодняшний день создана единая классификация ОП, сделан большой шаг в диагностике панкреонекроза. Определены методы лечения и профилактики осложнений ОП, хотя по сей день нет полного консенсуса по этим вопросам и не установлены рекомендации.

## რეზიუმე

მწვავე პანკრეატიტის მკურნალობის თანამედროვე მდგომარეობა (მიმოხილვა)

ზ.მანიჯაშვილი, ნ.ლომიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიის №1 დეპარტამენტი, საქართველო

მწვავე პანკრეატიტი (მპ) მუცლის ღრუს ორგანოების ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული მწვავე ქირურგიული დაავადებაა. ატლანტაში (აშშ) 1992 წელს საერთაშორისო სიმპოზიუმზე მპ კლასიფიკაციის საკითხი ნაწილობრივ გადაწყდა. პანკრეატოლოგიაში მიღებულმა ახალმა ცოდნამ და გამოცდილებამ მოითხოვა გამოყენებული კლასიფიკაციის Atlanta-92 კორექტირება. 2011 წელს კოჩინე-ში (ინდოეთი), პანკრეატოლოგთა კონგრესზე შეთავაზებულ იქნა მპ განახლებული კლასიფიკაცია. მპ-ს სიმძიმე განისაზღვრება ლოკალური და სისტემური კრიტერიუმებით. ლოკალური კრიტერიუმები: პანკრეასის ნეკროზი - სტერილური ან ინფიცირებული. სისტემური კრიტერიუმები: პოლიორგანული უკმარისობა გარდამავალი ან ქრინიკული. მპ მსუბუქ, საშუალო და მძიმე პანკრეატიტად დაიყო. მპ-ს კლინიკური ფაზებია: ადრეული (პირველი 1 კვირა) და გვიანი (>1 კვირაზე). მპ-ს მორფოლოგიური ფორმებია: შეშუპებითი და ნეკროზული პანკრეატიტი. კომპიუტერულმა ტომოგრაფიამ (კტ) გახსნა ახალი ერა მპ-ს და მისი გართულებების დიანოსტიკაში, რაც იძლევა პანკრეასის ვიზუალიზაციის და მასში მიმდინარე ცვლილებების შეაფასების საშუალებას. მპ-ს ადგილობრივი გართულებები დაიყო ოთხ ტიპად. შეშუპებითი პანკრეატიტის დროს, პერიპანკრეასული (არაკაფსულირებული) სითხის მწვავე დაგროვება ფორმირდება პირველი 4 კვირაში, ფსევდოციტა (კაფსულირებული) ფორმირდება 4 კვირის შემდეგ. ნეკროზული პანკრეატიტის დროს, მწვავე ნეკროზული კოლექცია ფორმირდება პირველი 4

კვირიაში, შემოსაზღვრული ნეკროზი (ინკაფსულირებული) ფორმირდება 4 კვირის შემდეგ. ამრიგად რადიოლოგი გახდა მულტიდისკიპლინური გუნდის ერთ-ერთი ძირითადი წევრი. დღეს დღეობით შეიქმნილია მკერდის ერთიანი კლასიფიკაცია. გაუმჯობესდა პანკრე-

ონეკროზის დიაგნოსტიკა. განისაზღვრა მკურნალობის მეთოდები და მისი გართულებების პრევენცია. თუმცა ამ საკითხებთან დაკავშირებით მოსაზრებების სრული ერთიანობა და ჩამოყალიბებული რეკომენდაციები ჯერ-ჯერობით არ არის.

## ОПЫТ БИПОРТАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ПРИ ПОЯСНИЧНОМ СПИНАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

Фищенко Я.В., Кравчук Л.Д., Сапоненко А.И., Рой И.В.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, Украина

Определение позвоночного стеноза (ПС) происходит от греческого слово «stenosis», сужение. Современное описание поясничного стеноза предложено Антуаном Порталом в 1803 году, а в конце 19-го века Lane впервые выполнил ламинэктомию для лечения синдрома конского хвоста вследствие ПС. ПС – распространенное заболевание у пожилых людей (> 60 лет) [1]. Обычные хирургические варианты лечения ПС включают открытую декомпрессионную ламинэктомию, фораминотомию и спондилодез. В настоящее время золотым стандартом лечения ПС, резистентного к консервативному лечению, является ламинэктомия с сохранением фасеток [2], при которой делается разрез по средней линии позвоночника с двусторонним рассечением паравerteбральных мышц и выделением задних структур поясничных позвонков. Однако обширное отслоение приводит к атрофии параспинальных мышц вследствие их ишемии и денервации [3,4]. Кроме того, обязательная резекция костного компонента и связок увеличивает кровопотерю, увеличивается длительность пребывания в стационаре и риск осложнений, таких как послеоперационная боль и инфекция [5-7]. Тем не менее, степень резекции костных структур, необходимая для достижения эффективной декомпрессии с минимальным повреждением ткани при одновременном снижении риска вышеупомянутых осложнений, остается дискуссионной.

Удаление всей дужки обычно не требуется, поскольку основная причина ПС связана с гипертрофией фасеточного сустава и желтой связки, а также экструзией межпозвоночного диска. В начале XXI века несколько авторов представили различные техники декомпрессии позвоночного канала с сохранением задних структур [5,7,8], в том числе одностороннюю гемиламинотомию с двусторонней декомпрессией (ULBD). В ULBD полную двустороннюю декомпрессию достигали с минимальным повреждением задних структур путем выполнения ипсилатеральной ламинотомии вместо двусторонней ламинэктомии. Данный метод в последующем совершенствовался с применением микроскопов и тубулярных ретракторов [9].

Основа концепции унилатеральной бипортальной эндоскопической хирургии позвоночника (УБЭ) аналогична концепции артроскопической и лапароскопической хирургии,

в которой через один порт вводится оптическая навигация (эндоскоп) для наблюдения, а во второй – хирургические инструменты для рабочих целей.

Недавние исследования авторов, посвященные использованию УБЭ для лечения поясничных дегенеративных заболеваний [10-17] показали, что преимущество УБЭ заключается в возможности предотвращения атрофии параспинальных мышц, благодаря уменьшению мышечной диссекции и ретракции в сравнении с открытой декомпрессией, а также резкому снижению возможности повреждения нервных структур, поскольку возможно тонкое и четкое проведение манипуляций благодаря значительно увеличенным изображениям. Также, благодаря широкому углу обзора через эндоскоп, относительно проста декомпрессия контралатеральной стороны. Непрерывная циркуляция физиологического раствора во время операции через порталы вымывает потенциально патогенные микроорганизмы, что снижает риск развития инфекции.

J. Kim et al. [15] описали также трансфораминальный доступ, с помощью которого возможно проведение фораминопластики при клинически значимых фораминальных стенозах.

Показания для УБЭ почти идентичны показаниям для открытых операций на позвоночнике, среди которых – центральный и фораминальный стенозы, спондилолистез 1 степени и грыжа межпозвоночного диска. Противопоказания – спондилолистез 2+ степени, травматические повреждения, значительные деформации, воспалительные и онкологические заболевания позвоночника.

Цель исследования – анализ результатов лечения методом унилатеральной бипортальной эндоскопической декомпрессии пациентов со спинальным стенозом.

**Материал и методы.** Обследованы 62 пациента, которым выполнена операция унилатеральной бипортальной эндоскопической декомпрессии в период с марта 2018 по июнь 2019 года. Все 62 пациента были прооперированы в клинике хирургии позвоночника ГУ «Институт травматологии и ортопедии Национальной академии медицинских наук Украины». Критериями включения в исследования явились: боль в спине или иррадирующая боль, связанная с поясничным спинальным стенозом; прогрессирующая нейрогенная

перемежающаяся хромота; сохранение неврологической симптоматики более 4 недель; наличие на магнитно-резонансной томографии (МР) изображений, коррелирующих с симптомами. Критерии исключения были следующими: нестабильность позвоночного сегмента; спондилолистез более, чем 2 степени; сопутствующие онкологические или инфекционные заболевания.

Собраны все данные пациентов, начиная с предоперационного периода и до 6 месяцев после операции. Уровень боли в спине и нижних конечностях оценивали с использованием шкалы боли VAS (от 0-10 баллов).

Оценку качества жизни пациентов проводили с помощью анкетирования Освестри (ODI) версии 2.1a, состоящего из 10 подразделов. Для каждого подраздела вычисляли балл, оценивающий степень нарушений в той или иной сфере. Если нарушения отсутствовали, то пациент отмечал первый пункт и начисляли 0 баллов, если нарушения были значительно выраженные, то пациент выбирал последний пункт и начисляли 5 баллов. В случае, когда заполнены все 10 разделов, индекс Освестри высчитывался следующим образом, например:  $16$  (сумма набранных баллов) /  $50$  (максимально возможное количество баллов)  $\times 100 = 32\%$ .

Полученный индекс Освестри, характеризующий степень функциональных нарушений пациента, оценивали в диапазоне от 0 (отсутствие нарушений) до 100% (значительно выраженные, грубые нарушения).

Для оценки исхода лечения использовали модифицированную шкалу Маспуб (таблица 1).

Оценку результатов лечения проводили спустя 1 неделю, 3 месяца и 6 месяцев после операций.

Оценивали также периоперационные данные - продолжительность операции и продолжительность пребывания в стационаре, уровень кровопотери и осложнения. Рентгенологические результаты оценивали с использованием пред- и послеоперационного (спустя 6-8 недель после операции) МРТ.

#### Техника операции

Доступы для проведения УБЭ можно в целом разделить на интраламинарный и трансфораминальный, которые выполняют под общей анестезией в положении пациента лежа на животе на рентгенконтрастном столе. Для навигации использовали артроскоп с оптическим преломлением 0°. Для остановки кровотечения и удаления мягких тканей использовали биполярный радиочастотный электрод, костных – артроскопический бур. Из инструментария необходимы кусачки Керрисон, микро-конхотомы и ретракторы для корешка.

#### Интраламинарная декомпрессия

Перед операцией под рентгеноскопическим контролем проводили подтверждение уровня. Верхний разрез выполняли на уровне нижнего края дужки необходимого уровня. Через разрез вводили проводник, на который поочередно насаживали систему дилататоров для расширения мышечного канала с последующей установкой троакара с эндоскопом. Нижний разрез выполняли на 3 см каудальнее. Расширение мышечного канала проводили также при помощи системы дилататоров. Рабочие и обзорные порталы менялись во время операции по усмотрению хирурга. В случаях многоуровневой декомпрессии осуществляли дополнительные порталы; например, декомпрессию на 2 смежных уровнях выполняли через 3 портала. К эндоскопу подключали систему подачи физраствора. Оптимальное давление 30-50 мм рт. ст. [10,12,13,16]. При проведении доступа с правой стороны порталы меняли местами: краниальный – рабочий, каудальный – видео-портал.

После формирования триангуляции между артроскопом и инструментами и настройки циркуляции физраствора мягкие ткани, окружающее интраламинарное пространство удаляли с помощью радиочастотного вапера. После полностью обнажали жёлтую связку целевого интраламинарного пространства и нижнюю дужку, затем проводили ипсилатеральную интерламинотомию при помощи артроскопического бура. Ипсилатеральную желтую связку удаляли до полного открытия дурального мешка и нервного корешка. Гемостаз при эпидуральном кровотечении проводили путем применения электродов радиочастотной коагуляции. В случае кровотечения из кости гемостаз проводили с использованием костного воска. После завершения ипсилатеральной декомпрессии, при необходимости, выполняли контралатеральную субламинарную декомпрессию, которая включала удаление желтой связки и парциальную фасетэктомию.

Ранение дурального мешка – осложнение, которое часто встречается в начале «кривой обучения» данному методу. Точечные (до 3 мм) повреждения дурального мешка не требовали дополнительных действий. Повреждение размером 4-10 мм потребовали наложения Тахокомб®. Повреждения размером более 10 мм требовали конверсии на открытую операцию с ушиванием дурального мешка. В послеоперационном периоде таким пациентам назначали 24-48 часов постельного режима и продление антибиотикотерапии до 3-х дней.

Таблица 1. Оценка исхода лечения по модифицированной шкале Маспуб

Результат	Критерии
Отличный	Нет боли Нет ограничения мобильности Способность вернуться к нормальной работе и деятельности
Хороший	Редкая нерадикулярная боль Облегчение предшествующих симптомов Способность вернуться на модифицированную работу
Удовлетворительный	Некоторое улучшение функциональных возможностей Инвалидизация или невозможность работать
Неудовлетворительный	Продолжающиеся симптомы вовлеченности нервного корешка Требуется дополнительное оперативное вмешательство на данном уровне, вне зависимости от продолжительности и частоты послеоперационного наблюдения

Статистический анализ проводили с использованием Excel 2019 для Windows и программы Statistica 6.0.

**Результаты и обсуждение.** В настоящее исследование включили 62 пациентов, перенесших унилатеральную би-портальную эндоскопическую декомпрессию на позвоночнике на 86 уровнях. Двое из 62 пациентов, перенесших операции, вышли из-под наблюдения в течение периода исследования. Таким образом, нами зарегистрированы результаты этапного наблюдения и лечения 60 пациентов (таблица 2).

Средняя продолжительность наблюдения за пациентами в нашем исследовании составила  $8,60 \pm 1,03$  месяцев. Среди обследованных 34 пациентам была выполнена операция на уровне L4-L5, 23 пациентам на уровне L3-L4, двум – на уровне L5-S1 и одному – на уровне L2-L3. Клинические исходы и результаты операции представлены в таблице 3.

По результатам исследования сразу после операции значительно снизился уровень болевого синдрома в спине и нижних конечностях у пациентов, которым была выполнена операция УБЭ. Так, в послеоперационном периоде в группе пациентов показатель боли в спине по VAS до операции был на уровне  $6,22 \pm 1,5$  балла, а после операции -  $0,9 \pm 1,4$  балл; показатель боли в ноге по VAS до операции в среднем со-

ставлял  $7,93 \pm 1,0$  балла, а после операции  $1,28 \pm 1,1$  баллов, соответственно.

Положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. Показатель ODI на момент последнего обследования (спустя 6 месяцев) значительно улучшился и, в среднем по группе, составил  $18,9 \pm 3,7\%$  ( $p < 0,05$ , таблица 3).

Оценка результатов лечения по модифицированной шкале MacNab показала, что по истечении 6 месяцев свое состояние как отличное (то есть отсутствие боли, отсутствие ограничений мобильности, возможность нормально функционировать) оценивали 43 (71,6%) пациента, 3 (5,0%) пациента отмечали неудовлетворительный результат.

По оценке периоперационных данных средний показатель продолжительности операции составил в среднем по группе  $70,15 \pm 22,0$  мин. При этом данная операция достаточно малоинвазивна и не вызывает значительных кровопотерь (средний показатель кровопотери в группе пациентов составил  $34,8 \pm 16,2$  мл). Сопоставив наши результаты с данными литературы, мы пришли к выводу, что среднее значение продолжительности пребывания в стационаре было значительно короче в группе УБЭ  $2,9 \pm 1,3$  дней в сравнении

Таблица 2. Данные пациентов, которым была выполнена УБЭ (n=60)

Характеристики	Показатели	
Возраст (лет)		$46,60 \pm 14,18$
Пол (%)	М	37 (61,7)
	Ж	23 (38,3)
Симптомы (%)	Только боль	18 (30,0)
	Боль и слабость	42 (70,0)
Продолжительность симптоматики	(месяцы)	$14,67 \pm 0,72$
Продолжительность наблюдения	(месяцы)	$8,60 \pm 1,03$
Уровень (%)	L2-L3	1 (1,7)
	L3-L4	23 (38,3)
	L4-L5	34 (56,7)
	L5-S1	2 (3,3)

Таблица 3. Результаты лечения поясничного спинального стеноза методом УБЭ, (n=60)

Показатели	До операции	После операции	Спустя 1 неделю	Спустя 6 мес.
VAS, спина, баллы	$6,22 \pm 1,5$	$0,9 \pm 1,4$	$1,1 \pm 1,3$	$0,97 \pm 1,4^*$
VAS, нога, баллы	$7,93 \pm 1,0$	$1,28 \pm 1,1$	$1,6 \pm 0,9$	$1,3 \pm 0,9^*$
ODI спина, %	$70,1 \pm 3,2$	$14,5 \pm 11,9$	$24,5 \pm 3,5$	$18,9 \pm 3,7^*$

примечания: УБЭ – унилатеральная бипортальная эндоскопическая хирургия позвоночника;

VAS - визуально-аналоговая шкала (0–10), ODI – индекс качества жизни Освестри (0–100%);

\* - разница между результатами до операции и спустя 6 месяцев после операции статистически значима при  $p < 0,05$

Таблица 4. Оценка результатов лечения по модифицированной шкале MacNab у пациентов с поясничным спинальным стенозом, которым выполнили УБЭ, на этапах обследования (n=60)

Результат по шкале MacNab	После операции	Спустя 1 неделю	Спустя 6 мес.
Отличный	48	46	43
Удовлетворительный	9	11	15
Неудовлетворительный	3	3	3

с открытыми операциями, если сравнивать с данными литературы [2,6,11-14].

Осложнения. В сравнении с преоперационными данными по МРТ послеоперационные результаты показали ликвидацию патологического состояния, в частности компрессия структур позвоночного канала полностью устранена у 58 пациентов. У 2 наблюдали недостаточную декомпрессию по данным МРТ. Отмечены 4 случая точечного ранения дуральной оболочки, которые лечили консервативным способом, включая постельный режим в течение 48 часов и пролонгацию антибиотикотерапии. Один случай линейного ранения дуральной оболочки, длиной более 1 см с выходом содержимого дурального мешка в эпидуральное пространство, требовал конверсии на открытую операцию с ушиванием дефекта.

В исследованиях Soliman H. M. со средним периодом наблюдения 28 месяцев у 94 пациентов с диагнозом «стеноз позвоночного канала» после интраламинарной УБЭ декомпрессии по критериям Macnab определены: хороший или отличный результат у 87% пациентов, а индекс дисабилитации Освестри (ODI) улучшился в сравнении первоначальными значениями с  $64,2 \pm 10,0$  до  $23,0 \pm 20,8\%$ . В этом исследовании разрывы дуральной оболочки отмечали в 6 случаях, которые были устранены путем консервативного лечения без каких-либо дополнительных процедур [16].

В другом исследовании Eum J.H. и соавт., посвященном интраламинарной декомпрессии методом УБЭ, у 58 пациентов со стенозом позвоночного канала получен хороший или отличный результат у 81% пациентов. У 8 пациентов диагностировали осложнения, связанные с хирургическим вмешательством: один случай послеоперационной эпидуральной гематомы, два случая повреждения дуральной оболочки, два случая проходящего онемения ног и три случая послеоперационной головной боли [12].

Еще в одном исследовании, посвященном применению интраламинарной УБЭ-декомпрессии у 105 пациентов со стенозом позвоночного канала с использованием  $30^\circ$  артроскопа, авторы добились улучшений у всех пациентов по индексу ODI с  $67,4 \pm 11,5$  до  $22,9 \pm 12,4\%$ . Среди осложнений отмечено два случая повреждения твердой мозговой оболочки и один случай послеоперационной эпидуральной гематомы [13].

Во всех трех исследованиях послеоперационные осложнения произошли в начале кривой обучения, и никакой раневой инфекции не отмечено. Хотя данные исследования не были сфокусированы на стенозе позвоночного канала, сравнение пациентов, перенесших дискэктомию с помощью УБЭ и открытой декомпрессией, продемонстрировало, что ранний послеоперационный показатель боли по VAS был лучше при выполнении дискэктомии с использованием техники УБЭ в сравнении с показателем при открытой декомпрессии. Такое же преимущество УБЭ наблюдали с точки зрения оценки объема кровопотери и пребывания пациентов в стационаре. Тем не менее, между двумя подходами значительной разницы в показателях ODI и VAS [18] спустя пару месяцев после лечения не выявлено.

Согласно данным Choi и соавт. [21], кривая обучения УБЭ является относительно короткой, а частота осложнений в раннем периоде обучения составила около 10,3%. Повреждения твердой мозговой оболочки и корешков, а также послеоперационная эпидуральная гематома являлись частыми осложнениями этого нового метода [21].

На сегодняшний день по оценке результатов исследова-

ний, представленных в 14 публикациях, размещенных в базе данных PubMed, 648 пациентов перенесли интраламинарную декомпрессию, выполненную методом УБЭ в поясничном отделе позвоночника. Осложнения отмечали в 39 случаях, при этом 20 случаев касались повреждения твердой мозговой оболочки, которые были наиболее частыми осложнениями во время операции УБЭ. Послеоперационная головная боль возникла в трех случаях, послеоперационная гематома – в пяти, повреждение корешка – в четырех, преходящая парестезия – в двух, а послеоперационная неполная декомпрессия – в четырех. Один случай ятрогенного гидроперитонеума произошел в результате затека физраствора во время трансфораминального доступа.

Одной из примечательных особенностей УБЭ является то, что послеоперационная инфекция, как относительно распространенное осложнение при обычной операции на поясничном отделе позвоночника, не выявлена. В обзорной статье послеоперационную инфекцию поясничного отдела позвоночника наблюдали у 1% пациентов, которым была выполнена открытая поясничная дискэктомию, и у 1,9-4,4% пациентов, которым выполняли операцию по поясничному спондилодезу [22,23]. Тем не менее, нами не найдено ни одного качественного рандомизированного контролируемого исследования или системного обзора относительно сравнения частоты инфекционных осложнений между обычной открытой операцией на позвоночнике и УБЭ. Таким образом, доказательства того, что риск спинальной инфекции снижается при УБЭ, остаются недостаточными. Тем не менее, обзор 14 статей, связанных с бипортальной эндоскопической техникой, не выявил ни одного случая инфекции позвоночника у 648 пациентов, перенесших УБЭ.

Одним из преимуществ УБЭ является то, что во время операции использовали непрерывное промывание физиологическим раствором, что не проводится при обычной открытой операции на позвоночнике. Таким образом, по результатам литературного обзора и нашим данным следует предположить, что применение УБЭ может снизить риск развития инфекции позвоночника.

Описывая общую частоту осложнений УБЭ, можно констатировать, что по данным литературных источников, эта цифра близка к 6% и является относительно невысоким показателем, при этом большинство осложнений связаны с травматизацией корешка, повреждением твердой мозговой оболочки и неполной декомпрессией [16-24]. Недостаточная ирригация физиологического раствора и нечеткое поле из-за недостаточного гемостаза приводили к вышеупомянутым осложнениям у начинающих хирургов. Тем не менее, следует избегать чрезмерного повышения давления жидкости с целью контроля кровотечения ввиду риска повышения внутричерепного давления и послеоперационной головной боли [21]. Вместо того, чтобы пытаться получить четкое изображение путем повышения давления вливания, считается более разумным облегчить отток, применяя расширение или поперечное рассечение фасции через рабочий портал. Четкое поле зрения, полученное при непрерывном промывании, может предотвратить вышеупомянутые осложнения.

В нескольких статьях авторы также сообщали о следующих преимуществах УБЭ: во-первых, рассечение паравертебральных мышц сводится к минимуму, что приводит к меньшему повреждению заднего связочного аппарата и

мягких тканей, меньшей потребности в операциях спондилодеза для одно- или двухуровневого стеноза позвоночника; во-вторых, минимально инвазивная хирургия позвоночника, такая как микроскопическая декомпрессия, имеет преимущество в том, что сохраняет фасеточный сустав и контралатеральные костные структуры в сравнении с обычной ламинэктомией, однако возможна неполная декомпрессия из-за ограниченного поля зрения и зоны работы инструментов [11-18].

В свою очередь, УБЭ сопоставима с микроскопической техникой с точки зрения достижения полной декомпрессии в увеличенном артроскопическом поле, а дополнительный портал не ограничивает движения инструмента, что является преимуществом. В-третьих, непрерывная ирригация физиологическим раствором во время операции является преимуществом для предотвращения инфекции и обеспечения чистого поля зрения.

**Выводы.** Унилатеральная бипортальная эндоскопическая хирургия позвоночника – эффективный метод лечения поясничного спинального стеноза, который обладает рядом преимуществ перед открытой операцией: меньшая травматичность тканей, меньший уровень кровопотери, высокая удовлетворённость пациента результатом лечения. Клиническая и рентгенологическая эффективность метода, низкая частота осложнений позволяют рекомендовать унилатеральную бипортальную эндоскопию для внедрения в практику спинальных клиник.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. *N Engl J Med* 2007;356:2257-70. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070302>
- Gibson JN, Waddell G. Surgery for degenerative lumbar spondylosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD001352. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001352.pub2>
- Hu ZJ, Fang XQ, Zhou ZJ, Wang JY, Zhao FD, Fan SW. Effect and possible mechanism of musclesplitting approach on multifidus muscle injury and atrophy after posterior lumbar spine surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95: 192
- Sihvonen T, Herno A, Paljarvi L, Airaksinen O, Partanen J, Tapaninaho A. Local denervation atrophy of paraspinal muscles in postoperative failed back syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993;18:575-81. <http://dx.doi.org/10.1097/00007632-199304000-00009>
- Celik SE, Celik S, Goksu K, Kara A, Ince I. Microdecompressive laminotomy with a 5-year follow-up period for severe lumbar spinal stenosis. *J Spinal Disord Tech* 2010;23:229-35.
- Postacchini F, Cinotti G, Perugia D, Gumina S. The surgical treatment of central lumbar stenosis: multiple laminotomy compared with total laminectomy. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:386-92. <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.75B3.8496205>
- Thome C, Zevgaridis D, Leheta O, et al. Outcome after less-invasive decompression of lumbar spinal stenosis: a randomized comparison of unilateral laminotomy, bilateral laminotomy, and laminectomy. *J Neurosurg Spine* 2005;3:129-41.
- Mikami Y, Nagae M, Ikeda T, Tonomura H, Fujiwara H, Kubo T. Tubular surgery with the assistance of endoscopic surgery via midline approach for lumbar spinal canal stenosis: a technical note. *Eur Spine J* 2013;22:2105-12. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-013-2806-5>
- Pao JL, Chen WC, Chen PQ. Clinical outcomes of micro-endoscopic decompressive laminotomy for degenerative lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J* 2009;18: 672-8.
- Ahn JS, Lee HJ, Choi DJ, Lee KY, Hwang SJ. Extraforaminal approach of biportal endoscopic spinal surgery: a new endoscopic technique for transforaminal decompression and discectomy. *J Neurosurg Spine* 2018;28:492-8.
- Choi DJ, Kim JE, Jung JT, et al. Biportal endoscopic spine surgery for various foraminal lesions at the lumbosacral lesion. *Asian Spine J* 2018;12:569-73.
- Eum JH, Heo DH, Son SK, Park CK. Percutaneous biportal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: a technical note and preliminary clinical results. *J Neurosurg Spine* 2016;24:602-7.
- Kim JE, Choi DJ. Unilateral biportal endoscopic decompression by 30° endoscopy in lumbar spinal stenosis: technical note and preliminary report. *J Orthop* 2018;15:366-71.
- Kim JE, Choi DJ. Bi-portal arthroscopic spinal surgery (BASS) with 30° arthroscopy for far lateral approach of L5-S1: technical note. *J Orthop* 2018;15:354-8.
- Kim JE, Choi DJ. Biportal Endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion with arthroscopy. *Clin Orthop Surg* 2018;10:248-52. <http://dx.doi.org/10.4055/cios.2018.10.2.248>
- Soliman HM. Irrigation endoscopic decompressive laminotomy: a new endoscopic approach for spinal stenosis decompression. *Spine J* 2015;15:2282-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2015.07.009>
- Torudom Y, Dilokhuttakarn T. Two portal percutaneous endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: preliminary study. *Asian Spine J* 2016;10:335- 42. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2016.10.2.335>
- Kim SK, Kang SS, Hong YH, Park SW, Lee SC. Clinical comparison of unilateral biportal endoscopic technique versus open microdiscectomy for singlelevel lumbar discectomy: a multicenter, retrospective analysis. *J Orthop Surg Res* 2018;13:22. <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-018-0725-1>
- Teo EC, Lee KK, Qiu TX, Ng HW, Yang K. The biomechanics of lumbar graded facetectomy under anterior-shear load. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:443-9. <http://dx.doi.org/10.1109/TBME.2003.821009>
- Heo DH, Son SK, Eum JH, Park CK. Fully endoscopic lumbar interbody fusion using a percutaneous unilateral biportal endoscopic technique: technical note and preliminary clinical results. *Neurosurg Focus* 2017;43:E8. <http://dx.doi.org/10.3171/2017.5.FOCUS17146>
- Choi DJ, Choi CM, Jung JT, Lee SJ, Kim YS. Learning curve associated with complications in biportal endoscopic spinal surgery: challenges and strategies. *Asian Spine J* 2016;10:624-9. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2016.10.4.624>
- Weinstein MA, McCabe JP, Cammisa FP Jr. Postoperative spinal wound infection: a review of 2,391 consecutive index procedures. *J Spinal Disord* 2000;13:422-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00002517-200010000-00009>
- Fang A, Hu SS, Endres N, Bradford DS. Risk factors for infection after spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:1460-5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000166532.58227.4f>
- Meredith DS, Kepler CK, Huang RC, Brause BD, Boachie-Adjei O. Postoperative infections of the lumbar spine: presentation and management. *Int Orthop* 2012;36:439-44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-011-1427-z>

## SUMMARY

### EXPERIENCE OF BIPORTAL ENDOSCOPIC DECOMPRESSION IN LUMBAR SPINAL STENOSIS

Fishchenko I., Kravchuk L., Saponenko A., Roy I.

State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics National Academy of Medical Science of Ukraine», Kiev, Ukraine

The aim of the study was to analyze the results of treatment with biportal endoscopic decompression of patients with spinal stenosis.

The treatment results of 62 patients who underwent surgery (for discectomy) (for decompression) in the period from March 2018 to June 2019 were analyzed. All 62 patients were operated by biportal endoscopy at the spine surgery clinic of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Pain intensity was assessed using a visual analogue pain scale (VAS), patient satisfaction and quality of life was assessed using a modified MacNab scale and the Oswestry Disability Index (ODI), respectively, 1 week, 3 months and 6 months after surgery. Perioperative data were also evaluated (duration of surgery and length of stay in the hospital, blood loss and complications). X-ray results were evaluated using pre- and postoperative MRI (6-8 weeks after surgery).

According to the results of studies in the postoperative period, a positive trend was observed. So, the indicator of back pain according to VAS after surgery decreased to  $0,9 \pm 1,4$  points, and the indicator of pain in the leg according to VAS on average in the postoperative phase was  $1,28 \pm 1,1$  points, respectively. Assessing perioperative data, in the group of patients the level of blood loss was  $34,8 \pm 16,2$ , and the length of stay in the hospital was  $2,9 \pm 1,3$  days. Among the complications, 4 cases of point wound of the dural membrane and 1 case of linear wound of the dural membrane, more than 1 cm long with the contents of the dural sac entering the epidural space, which required conversion to an open operation with suturing the defect, were noted.

Biportal endoscopic spinal surgery is an effective method of treating lumbar spinal stenosis, which has several advantages over open surgery (less tissue trauma, less blood loss, high patient satisfaction with the treatment result). UBE has an advantage over microscopic technique in terms of achieving complete decompression in an enlarged arthroscopic field without restricting the movement of the instrument due to the use of an independent portal, and continuous irrigation with saline during surgery is a great advantage to prevent infection.

**Keywords:** biportal endoscopic spinal surgery, spinal stenosis.

## РЕЗЮМЕ

### ОПЫТ БИПОРТАЛЬНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДЕКОМПРЕССИИ ПРИ ПОЯСНИЧНОМ СПИНАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

Фищенко Я.В., Кравчук Л.Д., Сапоненко А.И., Рой И.В.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, Украина

Цель исследования - анализ результатов лечения методом унилатеральной бипортальной эндоскопической декомпрессии пациентов со спинальным стенозом.

Проведен анализ результатов лечения 62 пациентов, которым была выполнена операция унилатеральной бипортальной эндоскопической декомпрессии в период с марта 2018 по июнь 2019 года. Все 62 пациентов были прооперированы методом бипортальной эндоскопии в клинике хирургии позвоночника ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМНУ Украины». Интенсивность боли оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (VAS), удовлетворённость пациентов и их качество жизни оценивали при помощи модифицированной шкалы MacNab и индекса дисабилитации Освестри (ODI), соответственно, спустя 1 неделю, 3 месяца и 6 месяцев после операций. Оценивали также периоперационные данные - продолжительность операции и продолжительность пребывания в больнице, уровень кровопотери и осложнения. Рентгенологические результаты оценивали с использованием пред- и послеоперационного МРТ спустя 6-8 недель после операции.

По результатам исследований в послеоперационном периоде наблюдалась положительная динамика: показатель боли в спине по VAS после операции снизился до  $0,9 \pm 1,4$  баллов, а показатель боли в ноге на послеоперационном этапе, в среднем, составил  $1,28 \pm 1,1$  баллов. Оценивая периоперационные данные, в группе пациентов уровень кровопотери составил  $34,8 \pm 16,2$  мл, продолжительность пребывания в стационаре  $2,9 \pm 1,3$  дня. Среди осложнений отмечено 4 случая точечного ранения дуральной оболочки и 1 случай её линейного ранения, длиной более 1 см с выходом содержимого дурального мешка в эпидуральное пространство, который требовал конверсии на открытую операцию с ушиванием дефекта.

Бипортальная эндоскопическая хирургия позвоночника – эффективный метод лечения поясничного спинального стеноза, который обладает рядом преимуществ перед открытой операцией (меньшая травматичность тканей, меньший уровень кровопотери, высокая удовлетворённость пациента результатом лечения). УБЭ обладает преимуществом над микроскопической техникой с точки зрения достижения полной декомпрессии в увеличенном артроскопическом поле без ограничения движения инструмента из-за использования независимого портала, а непрерывная ирригация физиологическим раствором во время операции является большим преимуществом для предотвращения инфекции.

## რეზიუმე

ბიპორტული ენდოსკოპიური დეკომპრესიის გამოცდილება წველის სპინალური სტენოზის დროს

ი. ფიშჩენკო, ლ.კრავჩუკი, ა.საპონენკო, ი.როი

ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სპინალური სტენოზის მქონე პაციენტების უნილატერალური ბიპორტული ენდოსკოპიური დეკომპრესიის მეთოდით მკურნალობის შედეგების ანალიზი.

ჩატარებულია 62 პაციენტის მკურნალობის შედეგების ანალიზი, რომელთაც 2018 წლის მარტიდან 2019 წლის ივნისის ჩათვლით პერიოდში ჩატარდა უნილატერალური ბიპორტული ენდოსკოპიური დეკომპრესია. ყველა პაციენტი ოპერირებული იყო ბიპორტული

ენდოსკოპიის მეთოდით უკრაინის ტრანსკოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტის ხერხემლის ქირურგიის კლინიკაში. ტკივილის ინტენსივობა ფასდებოდა ტკივილის ვიზუალური ანალოგიური შკალის (VAS) გამოყენებით, პაციენტების კმაყოფილება და მათი სიცოცხლის ხარისხი - MacNab-ის მოდიფიცირებული შკალის და ოსვესტრის დისაბილიზაციის ინდექსით (ODI), შესაბამისად, ოპერაციიდან 1 კვირის, 3 თვის და 6 თვის შემდგომ. ასევე, ფასდებოდა პერიოპერაციული მონაცემები - ოპერაციის ხანგრძლივობა და კლინიკაში დაყოვნების ხანგრძლივობა, სისხლის დანაკარგის დონე და გართულებები. რენტგენოლოგიურ შედეგები ფასდებოდა წინა- და პოსტოპერაციული მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის გამოყენებით ოპერაციიდან 6-8 კვირის შემდეგ.

კვლევის შედეგების მიხედვით, პოსტოპერაციულ პერიოდში აღინიშნა დადებითი დინამიკა: ზურგის ტკივილის მანევრებელი VAS-ის მიხედვით ოპერაციის შემდეგ შემცირდა  $0,9 \pm 1,4$  ბალამდე, ფეხის ტკივილის მანევრებლმა კი პოსტოპერაციულ ეტაპზე შეადგინა, საშუალოდ,  $1,28 \pm 1,1$  ბალი. პერიოპერაციული მონაცემების შეფასების მიხედვით, პაციენტებში სისხლის დანაკარგის მოცულობამ შეადგინა  $34,8 \pm 16,2$

მლ, სტაციონარში დაყოვნების დრომ კი -  $2,9 \pm 1,3$  დღე. გართულებებიდან აღინიშნა ტვინის მაგარი გარსის წერტილოვანი დაზიანების 4 შემთხვევა და მისი ხაზოვანი ჭრილობის 1 შემთხვევა, 1 სმ-ზე მეტი სიგრძით და მაგარი გარსის პარკის შიგთავსის გადმოსვლით ეპიდურულ სივრცეში, რამაც მოითხოვა კონვერსია ღია ოპერაციაზე დეფექტის გაკერვით.

ხერხემლის ბიპორტული ენდოსკოპიური ქირურგია წარმოადგენს წელის სპინალური სტენოზის მკურნალობის ეფექტურ მეთოდს, რომელსაც აქვს უპირატესობები ღია ოპერაციასთან შედარებით (რბილი ქსოვილების ნაკლები ტრავმულობა, სისხლის ნაკლები დანაკარგი, მკურნალობის შედეგებით პაციენტის კმაყოფილების მაღალი ხარისხი). უნილატერალური ბიპორტული ენდოსკოპიური დეკომპრესია, მიკროსკოპიულ ტექნიკასთან შედარებით, უპირატესია სრული დეკომპრესიის მიღწევის თვალსაზრისით გაზრდილ ართროსკოპიულ ველში ინსტრუმენტის მოძრაობის შეზღუდვის გარეშე დამოუკიდებელი პორტალის გამოყენების საფუძველზე; ოპერაციის დროს ფიზიოლოგიური ხსნარით უწყვეტი ირიგაცია კი დიდ უპირატესობას იძლევა ინფექციის თავიდან აცილების თვალსაზრისით.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППАРАТНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА МИРИЗЗИ

Русин В.И., Румянцев К.Е., Павук Ф.Н.

*Государственное высшее учебное учреждение «Ужгородский национальный университет», Украина*

По данным литературы для диагностики синдрома Мириззи (СМ) используют комплекс современных инструментальных методов - ультразвунографию (УСГ), компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ), эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), чрескожную чреспеченочную холангиографию (ЧЧХГ) [4]. Однако, точный диагноз у 62-74% пациентов устанавливается только во время операции [8,9].

Ультрасонография (УСГ) брюшной полости является скрининговым методом диагностики СМ, однако чувствительность его низкая - в пределах от 4% до 46% [1-4, 6]. Диагностическая чувствительность МРХПГ по данным литературы при СМ составляет 97,6%, интраоперационной холангиографии - 94%, ЭРХПГ - 86%, ЧЧХГ - 56%, фиброхолангиоскопии - 77% [3-5,7].

Чувствительность КТ возрастает при наличии холецистохоледохеального свища [4]. Yehat C.N. [12], анализируя результаты диагностики СМ у 11 пациентов, отмечает, что компьютерная томография не дает дополнительной информации в сравнении с УСГ брюшной полости или ЭРХПГ. Однако данный метод исследования играет значительную роль в проведении дифференциального диагноза с холангиокарциномой, раком желчного пузыря, сдавлением холедоха метастазами в ворота печени.

Значительно выше оценивается чувствительность

МРХПГ, однако опыт ее применения при СМ пока небольшой [7].

Раннее выявление СМ позволит избежать интраоперационного повреждения гепатикохоледоха, обеспечит раннее начало лечения и повысит его эффективность за счет уменьшения интраоперационных осложнений и послеоперационной смертности.

Однако часто возникает опасность гипердиагностики или ошибочной диагностики, что может привести к неправильному выбору тактики лечения и, как результат, к возникновению периоперационных осложнений. Вышеизложенное диктует необходимость применения аппаратно-инструментальных методов обследования, обладающих достаточной чувствительностью и высоким уровнем специфичности.

Цель исследования - сравнительная оценка эффективности аппаратно-инструментальных методов в дооперационной диагностике синдрома Мириззи.

**Материал и методы.** За период 1997-2019 гг. в клинике кафедры хирургических болезней Ужгородского национального университета выполнено 8100 операций по поводу желчекаменной болезни (ЖКБ). В 410 случаях по результатам дооперационного обследования был заподозрен СМ. Из них у 202 (49%) пациентов интраоперационно подтверждены различные формы синдрома Мириззи (СМ). Проведен анализ результатов аппаратно-инструментального обследо-

вания и лечения у этих 410 пациентов. Частота выявления СМ составила 2,5%.

Синдром Мириizzi (СМ) I типа диагностирован у 80 (39,6%) пациентов, синдром Мириizzi II-V типа – у 122 (60,4%). Мужчин было 66 (31,7%), женщин - 136 (68,3%). Возраст пациентов колебался в пределах от 37 до 80 лет (в среднем, 66,4 лет).

Все больные ЖКБ обследованы с применением современных аппаратно-инструментальных методов диагностики. УСГ брюшной полости выполнена 410 пациентам, мультиспиральная КТ брюшной полости – 80, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография – 410, магнитно-резонансная томография брюшной полости с холангиографией – 82 пациентам.

Во время исследования выполняли определение диагностической специфичности (ДС), чувствительности (ДЧ), эффективности (ДЭ) метода, а также рассчитывали процент ложноположительных и ложноотрицательных результатов, значение прогностической значимости положительных (ПО+) и прогностической значимости отрицательных (ПО-) результатов диагностики.

Все обследованные тем или иным методом пациенты по результатам операции разделены на 2 категории: больные (Б) (т.е. пациенты с СМ) и не больные (НБ) – пациенты, у которых СМ интраоперационно не подтвердился.

Если после инструментального обследования диагностировали у больных наличие СМ и это действительно подтверждалось во время операции, то результат оценивали как истинно положительный (ИП), если не подтверждалось – как ошибочно положительный (ОП).

В случае, когда по результатам метода обследования устанавливалось отсутствие СМ у пациента, а интраоперационно диагноз не подтверждался, то такой результат трактовали как истинно отрицательный (ИО), а в случае выявления СМ результат был ложноотрицательным (ЛО).

Диагностическую чувствительность метода рассчитывали как процент истинно положительных результатов исследования, т.е. выявленного СМ, от количества истинно больных СМ среди обследованных пациентов. ДЧ рассчитывали по формуле:

$$ДЧ = \frac{ИП}{Б} \cdot 100 \%$$

В клинике инструментальный метод с высокой чувствительностью, с большой вероятностью, классифицирует больного человека как больного.

Диагностическую специфичность метода рассчитывали, как процент истинно отрицательных результатов теста у пациентов, у которых интраоперационно СМ не выявили. ДС рассчитывали по формуле:

$$ДС = \frac{ИО}{НБ} \cdot 100 \%$$

В клинике метод с высокой специфичностью, с высокой долей вероятности при отрицательном результате классифицирует человека как здорового, т.е., у которого СМ отсутствует.

Диагностическую эффективность метода рассчитывали, как процент истинных результатов теста к общему числу полученных результатов. ДЭ рассчитывали по формуле:

$$ДЭ = \frac{ИП + ИО}{ИП + ИО + ОП + ЛО} \cdot 100\%$$

В клинике инструментальный метод с высокой ДЭ с высокой долей вероятности одновременно больного классифицирует как больного, а здорового как здорового.

Прогностическая значимость положительных результатов (ПО+) метода рассчитывается, как процент истинно положительных результатов к общему числу положительных результатов. ПО рассчитывали по формуле:

$$ПО+ = \frac{ИП}{ИП + ОП} \cdot 100\%$$

Высокая ПО+ инструментального метода диагностики свидетельствует о хорошей способности выявлять СМ в общем массиве обследованных.

Прогностическая значимость отрицательных результатов (ПО-) метода рассчитывается, как процент истинно отрицательных результатов к общему числу отрицательных результатов и рассчитывается по формуле:

$$ПО- = \frac{ИО}{ИО + ЛО} \cdot 100\%$$

Высокая ПО- свидетельствует о надежности отрицания наличия СМ в общем массиве обследованных.

**Результаты и обсуждение.** По данным УСГ брюшной полости признаки СМ I типа обнаружены у 46 пациентов из 80. Чувствительность метода составила 57,5%, специфичность 52,2%.

СМ II типа диагностирован у 82 пациентов из 122 (чувствительность 67%, специфичность 70%).

Признаками СМ I типа по данным УСГ были: наличие конкремента в общем желчном протоке, расширение общего желчного протока и, нередко, внутривенечных протоков.

Желчный пузырь в большинстве случаев был сморщенным (симптом «микроцисты»). Наиболее часто наблюдалось уменьшение размеров желчного пузыря менее чем на 5 см в продольном измерении и 3 см в поперечном; на фоне уменьшения в размерах развивалось утолщение стенки желчного пузыря до 2-3 мм (таблица 1). Ультрасонографическими признаками синдрома Мириizzi II типа были: аэробилия, расширение холедоха, холедохолитиаз (рис. 1).

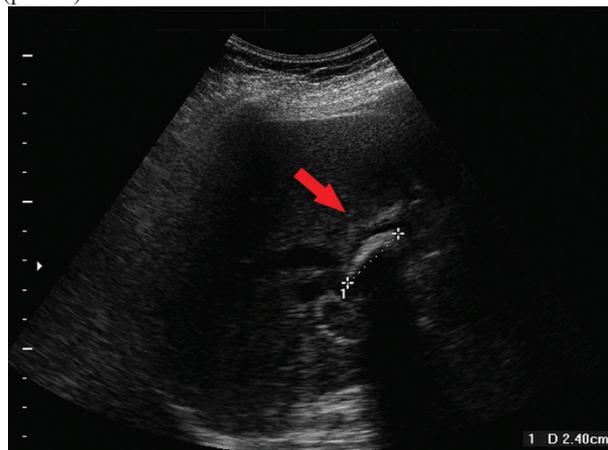


Рис. 1. Ультрасонографическая визуализация СМ I типа (сморщенный желчный пузырь)

Вышеуказанные ультрасонографические критерии у пациентов с СМ клинически проявлялись механической желтухой у 128 (63,3%) пациентов и у 56 (27,7%) - признаками манифестирующего холангита.

Таблица 1. Частота встречаемости УСГ критериев синдрома Мириizzi

Критерии	Синдром Мириizzi I	Синдром Мириizzi II(II-V)
Сморщенный ЖП	45(22,2 %)	79(39 %)
Холангит	2(0,9 %)	54(26,8 %)
Аеробилия	-	60(29,7 %)
Холедохолитиаз	-	63(31 %)
Расширение общего желчного протока	39(19,3 %)	82(40,5 %)

Наличие у пациентов с СМ вышеуказанных ультразвукографических критериев и клиники механической желтухи или холангита было основанием для проведения комплексного обследования с помощью других методов предоперационной диагностики.

При клинике механической желтухи и холангита всем больным выполнялась ЭРХПГ (рис. 2).



Рис. 2. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. СМ II тип, наличие холецистохоледохеального свища с конкрементом в нем

С помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии до операции диагноз СМ I был установлен у 61 пациента из 80, а СМ II типа - у 96 пациентов из 122. Чувствительность и специфичность ЭРХПГ в диагностике СМ I составили 76% и 75%, соответственно, в отличие от СМ II, где чувствительность составила 78,6%, а специфичность - 83,6%. У 6 (5%) пациентов с СМ II типа не удалось технически выполнить исследование, и они отнесены к ложноотрицательным результатам.

Диагноз СМ II по данным ЭРХПГ основывался на следующих признаках: расширение проксимальных отделов желчных протоков, сморщенный желчный пузырь.

Признаками СМ II типа по данным ЭРХПГ были: наличие патологического соустья между желчным пузырем и общим желчным протоком, сдавление общего желчного протока извне в верхней трети, сужение его (стриктура).

Среди 202 пациентов с СМ у 22 (10,8%) выявлен холедоходуodenальный свищ. У этих больных диагноз установлен эндоскопически при проведении ЭРХПГ. Среди пациентов с холедоходуodenальными свищами по данным фибродуоденоскопии мы выделяли два их вида в зависимости от местоположения: первый (19 пациентов) - когда свищевое отверстие находилось в пределах переходной складки большого дуоденального сосочка, второй (3 пациента) - когда свищевое отверстие располагалось выше переходной складки.

С помощью мультиспиральной КТ брюшной полости с

внутривенозным контрастным усилением среди 40 пациентов у 22 установлен диагноз синдрома Мириizzi (рис. 3).

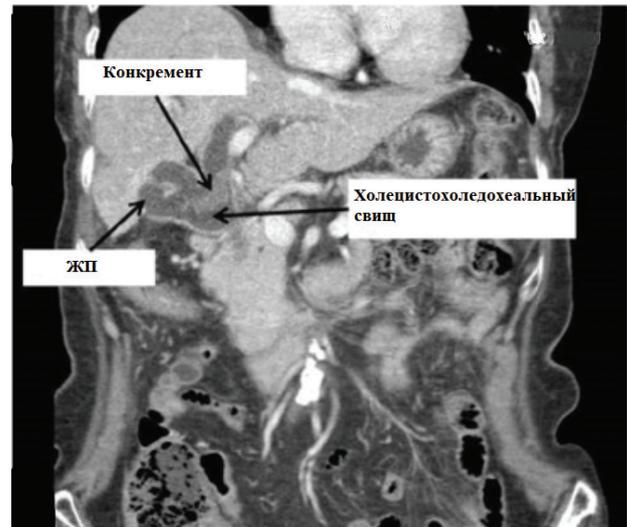


Рис. 3. Компьютерная томограмма. СМ II тип. Холецистохоледохеальный свищ

Чувствительность и специфичность метода в дооперационной диагностике СМ I типа составила 40% и 20%, СМ II типа - 60 и 63% соответственно. МРХПГ выполнили 23 пациентам (рис. 4). По данным трехмерной модели МРХПГ диагноз СМ I типа установлен у 6 (27%) пациентов, СМ II типа - у 15 (68%). У двух (8%) пациентов с СМ результат был ложноотрицательным. Чувствительность и специфичность метода составила 95% и 96%.

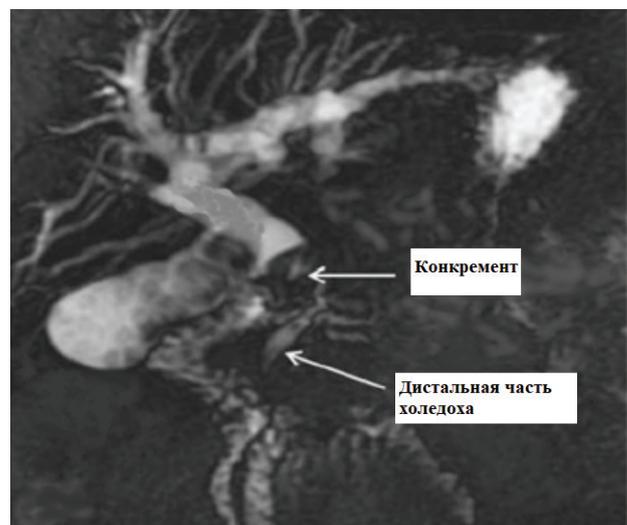


Рис. 4. МРХПГ визуализация СМ II типа (в области шейки желчного пузыря МР-признаки конкремента)

Таблица 2. Сравнительная характеристика аппаратных методов в дооперационной диагностике синдрома МириZZи

	Методы исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Эффективность, %	Ошибочно (-) результат,	Ошибочно (+) результат,	Прогностическая значимость (ПО +), %	Прогностическая значимость (ПО -), %
					%	%		
СМ I	УСГ	57,5	52	55	42,5	48	54	55
	ЭРХПГ	76	75	75,6	24	25	75	76
	КТ	40	20	30	60	80	33	25
	МРТ	83	85	84	17	15	83	85
СМ II	УСГ	67	70	68,8	33	30	68	69
	ЭРХПГ	79	84	81	21	16	82	80
	КТ	60	63	61	40	37	62	61
	МРТ	93	87,5	90	7	12,5	88	93

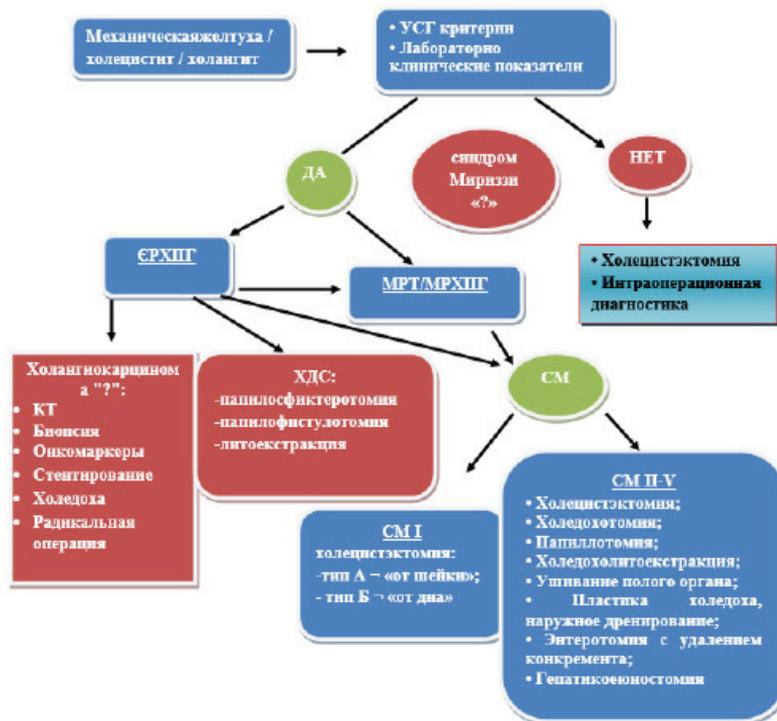


Рис. 5. Схема тактики ранней диагностики и выбора хирургического лечения СМ

МРХПГ дает возможность полипозиционно и пространственно оценить структуру интрагепатальных и внепеченочных желчных протоков.

При сравнительной характеристике аппаратно-инструментальных методов в дооперационной диагностике синдрома МириZZи, наиболее эффективной при синдроме МириZZи I и II типа была МРХПГ с эффективностью 84% (СМ I) и 90% (СМ II-V) (таблица 2).

На втором месте по диагностической эффективности оказалась эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, где эффективность для СМ I типа составила 75,6%, а для СМ II типа - 81%.

Эффективность ультразвукографии для пациентов с СМ I типа составила 55% и для СМ II типа - 68,8%.

Сравнение значений прогностической значимости истинно положительных и истинно отрицательных результатов выявило, что в предоперационной диагностике СМ I типа наиболее эффективной была МРХПГ с ПО+ и ПО- 83 и 85%, соответственно. Для СМ II типа соответствующие показатели были схожими и составили 88 и 93%, соответственно. Прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов применения компьютерной томографии при СМ II типа была выше почти в 2 раза чем у пациентов с СМ I типа, но метод уступает по эффективности другим методам.

На основе полученной оценки эффективности различных методов в ранней диагностике синдрома Мирizzi и их прогностических значений, нами предложен следующий алгоритм предоперационной диагностики СМ и способы его лечения (рис. 5).

Наличие клиничко-лабораторных и ультрасонографических признаков СМ диктует необходимость выполнения ЭРХПГ с возможными последующими эндоскопическими манипуляциями на желчных протоках. Отдельные специалисты при подозрении на синдром Мирizzi при ультрасонографическом исследовании рекомендуют использовать МРХПГ [10,13].

На наш взгляд, эндоскопическая гастро- и дуоденоскопия с ретроградной холангиопанкреатографией должна предшествовать другим методам исследования после выполнения УСГ, так как визуализация просвета желудка и двенадцатиперстной кишки дает возможность увидеть фистулу, конкремент, ущемленный в большом дуоденальном сосочке или в холедоходуоденальном свище, выполнить литоэкстракцию и эндоскопическое лечение холедоходуоденального свища путем папилостомии и/или папилосфинктеротомии.

Несмотря на весьма низкую специфичность и чувствительность УСГ, ультрасонография продолжает оставаться скрининговой методикой диагностики желчнокаменной болезни и ее осложнений.

Если при наличии «микроцисты» и холелитиаза с механической желтухой пациентам необходимо выполнить ЭРХПГ, как с диагностической, так и с лечебной целью, то всем больным с желчнокаменной болезнью с подозрением на синдром Мирizzi без признаков механической желтухи необходимо выполнить МРХПГ. Компьютерная томография с контрастированием показана при подозрении на опухоль гепатопанкреатобилиарной зоны.

#### Выводы:

1. Эффективность УСГ у пациентов с СМ I типа составляет 55%, у пациентов с СМ II (II-V) типа - 68,8%. Частота ложноположительных результатов соответственно составляет 48% и 30%, ложноотрицательных - 42,5% и 33%.

2. При применении ЭРХПГ у пациентов с СМ I типа эффективность составляет 75,6%. Эффективность ЭРХПГ у пациентов с СМ II типа составляет 81% при чувствительности 78,6% и специфичности 83,6%. Частота ложноположительных результатов составляет 25% и 16%, ложноотрицательных - 24% и 21%, соответственно.

3. По данным КТ эффективность в дооперационной диагностике СМ I и II типов составляет 30% и 61%, соответственно. Частота ложноположительных результатов составляет 80% и 37%, ложноотрицательных - 60% и 40%, соответственно.

4. Наиболее эффективным методом предоперационной диагностики СМ I и II типа является МРХПГ при чувствительности 84% и специфичности 90%. Частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов у пациентов с СМ I типа составляет 17% и 15% и 12,5% и 7% у пациентов с СМ II типа, соответственно.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артюшенко Н. Е. Билиодигестивных свищи и непроходимость кишечника, вызванная желчными камнями, в практике ургентной эндоскопии: обзор литературы и собственный опыт / Н. Е. Артюшенко, И. М. Тумак, Л. М. Когут и др. // Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. - 2012. - Т. 16, № 2. - С. 20-22.

2. Винник Ю. С. Значение ультразвукового исследования в диагностике синдрома Мирizzi / Ю. С. Винник, Е. В. Репина, Е. В. Серова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - № 3 (138). - С. 39-40.

3. Давлатов С. С. Дифференцированный подход к лечению больных с синдромом Мирizzi / С. С. Давлатов, З. Э. Хидиров, А. М. Насимов // Academy. - 2017. - Т. 2 (17). - С. 95-98.

4. Колкин Я. Г. Синдром Мирizzi: диагностика и хирургическая тактика / Я. Г. Колкин, В. В. Хацко, А. М. Дудин [и др.] // Украинский журнал хирургии. - 2012. - № 2. - С. 115-118.

5. Коханенко Н. Ю. Выбор хирургической тактики у больных с синдромом Мирizzi при помощи МРТ диагностики / Н. Ю. Коханенко, К. В. Павелец, А. В. Глебова, Т. В. Корякина // Вестник СПбГУ. Сер. 11. - 2014. - Вып. 2. - С. 130-137.

6. Коханенко Н. Ю. Диагностика и лечение синдрома Мирizzi / Н. Ю. Коханенко, А. В. Глебова // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 12-3. - С. 573-576.

7. Лурия И. А. Первый опыт применения магнитнорезонансной холангиопанкреатографии на томографе напряженностью магнитного поля 3 Тесла в комплексе методов лучевой диагностики патологии желчевыводящих путей / И. А. Лурия, В. П. Слободяник, С. В. Варуск [и др.] // Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. - 2012. - Т. 16, № 2. - С. 14-18.

8. Пархисенко Ю. А. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения / Ю. А. Пархисенко, А. И. Жданов, В. Ю. Пархисенко, Р. С. Калашник // Украинский журнал хирургии. - 2013. - № 3. - С. 202-214.

9. Сулайманов С. У. Дифференцированный подход к лечению больных с синдромом Мирizzi / С. У. Сулайманов, Д. Б. Юсупалиева, Ю. М. Тилава // Достижения науки и образования. - 2019. - Т. 6 (47). - С. 64-68.

10. Угляр Ю. В. Ультразвуковая диагностика желтухи / Ю. В. Угляр, М. В. Иванчишин, И. М. Лескив [и др.] // Достижения клинической и экспериментальной медицины. - 2003. - № 1. - Вып. 1. - С. 45-48.

11. Шило Р. С. Синдром Мирizzi / Р. С. Шило, Э. В. Могилевец, В. Г. Богдан [и др.] // Военная медицина. - 2018. - № 1. - С. 143-145.

12. Grinchesku A. E. Surgical management of Mirizzi's syndrome / A. E. Grinchesku, A. G. Butyrskii, S. S. Khilko // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. - 2019. - Vol. 38(1). - P. 32-36.

13. Payá-Llorente C. Mirizzi's syndrome: a new insight provided by a novel classification / C. Payá-Llorente, A. Vázquez-Taragón, A. Alberola-Soler // Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg. - 2017. - № 21(2). - P. 67-75.

#### SUMMARY

#### USE OF THE INSTRUMENTAL METHODS IN DIAGNOSTICS OF THE MIRIZZI SYNDROME

Rusin V., Rumiantsev K., Pavuk F.

State higher education facility "Uzhhorod National University", Ukraine

The aim of the study was a comparative description of the instrumental methods effectiveness in the preoperative diagnostics of Mirizzi syndrome (MS). Materials and methods. An analysis

of the examination and treatment results of the 410 patients with cholelithiasis and suspected according to clinical data Mirizzi syndrome, was carried out for the period of 1997-2019. In 202 patients, various forms of Mirizzi syndrome were confirmed intraoperatively. Mirizzi type I syndrome was diagnosed in 80 (39.6%) patients, Mirizzi type II-V syndrome - in 128 (60.4%). There were 66 men (31.7%) and 136 women (68.3%). The age of patients ranged from 37 to 80 years (an average of 66.4 years). All patients were examined using ultrasonography (USG) of the abdominal cavity, multispiral CT with intravenous contrast enhancement; endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); magnetic resonance imaging (MRI) of the abdominal cavity with cholangiopancreatography (MRCP). After examined all patients underwent surgery. Comparing intraoperative data and data from instrumental studies, we determined the diagnostic specificity, sensitivity, effectiveness of the method, as well as the value of false positive and false negative results and predictive value of positive and negative diagnostic results. Results. After conducting a comprehensive examination using instrumental diagnostic methods, it was found that the effectiveness of USG in patients with type I MS is 55%, sensitivity - 57.5%, specificity - 52.2%. For ERCP, the efficiency was 75.6%, sensitivity - 76%, specificity - 75%. The highest efficiency in the diagnosis of MS type I was demonstrated by magnetic resonance cholangiopancreatography - 84% with sensitivity and specificity of 83% and 85%. In patients with MS II (II-V) type, the effectiveness of USG was 68.8%, sensitivity - 67%, and specificity - 70%. The efficiency of ERCP was 81% with a sensitivity of 78.6% and a specificity of 83.6%. For CT, the efficiency in the preoperative diagnosis of type II MS was 61%, sensitivity - 60%, and specificity - 63%. The highest efficiency in the diagnosis of MS type II was demonstrated by magnetic resonance cholangiopancreatography - 90%, with sensitivity and specificity of 93% and 87.5% respectively.

**Keywords:** Mirizzi syndrome; ultrasonography; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; computed tomography; magnetic resonance cholangiopancreatography.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АППАРАТНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА МИРИЗЗИ

Русин В.И., Румянцев К.Е., Павук Ф.Н.

*Государственное высшее учебное учреждение «Ужгородский национальный университет», Украина*

Цель исследования - оценка эффективности аппаратно-инструментальных методов в дооперационной диагностике синдрома Мирizzi.

Проведен ретроспективный (1997-2019 гг.) анализ результатов обследования и лечения 410 пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), у которых по клиническим данным подозревали синдром Мирizzi (СМ). У 202 пациентов установлены различные формы СМ. СМ I типа диагностирован у 80 (39,6%) пациентов, СМ II-V типа - у 122 (60,4%). Мужчин было 66 (31,7%), женщин - 136 (68,3%). Возраст пациентов колебался в пределах от 37 до 80 лет, в среднем, 66,4 года. Больные обследованы с помощью ультразвукографии (УСГ) брюшной полости, мультиспиральной КТ с внутривенным контрастным усилением; эндоскопической

ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ); магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости с холангиопанкреатографией (МРХПГ). После обследования всем больным выполнены операции. Сравнивая интраоперационные данные с данными аппаратно-инструментальных исследований, определены диагностическая специфичность, чувствительность, эффективность метода, а также прогностическая значимость ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

После проведения комплексного обследования с помощью аппаратных методов диагностики установлено, что эффективность УСГ у пациентов с СМ I типа составляет 55%, чувствительность - 57,5%, специфичность - 52,2%. Для ЭРХПГ эффективность составила 75,6%, чувствительность - 76%, специфичность - 75%. Наивысшую эффективность (84%) в диагностике СМ I типа продемонстрировала МРХПГ с 83% чувствительностью и 85% специфичностью. У пациентов с СМ II (II-V) типа эффективность УСГ составила 68,8%, чувствительность - 67%, специфичность - 70%. Эффективность ЭРХПГ составила 81% при чувствительности 78,6% и специфичности 83,6%. Для КТ эффективность в дооперационной диагностике СМ II типа составила 61%, чувствительность - 60%, специфичность - 63%. Высочайшую эффективность при диагностике СМ II типа продемонстрировала МРХПГ - 90%, с чувствительностью и специфичностью 93% и 87,5%, соответственно.

## რეზიუმე

აპარატულ-ინსტრუმენტული მეთოდების გამოყენება მირიზის სინდრომის დიაგნოსტიკაში

ვ. რუსინი, კ. რუმინცევი, ფ. პავუკი

უგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აპარატულ-ინსტრუმენტული მეთოდების გამოყენების ეფექტურობის შეფასება მირიზის სინდრომის ოპერაციამდელ დიაგნოსტიკაში.

ჩატარებულია ნაღვლკენჭოვანი დაავადების მქონე 410 პაციენტის კვლევის და მკურნალობის შედეგების რეტროსპექტული (1997-2019 წწ.) ანალიზი, რომელთა შემთხვევაშიც კლინიკური მონაცემების მიხედვით ნავარაუდებო იყო მირიზის სინდრომის არსებობა. 202 პაციენტს დაუდგინდა მირიზის სინდრომის სხვადასხვა ფორმა. მირიზის სინდრომის I ტიპი დიაგნოსტირდა 80 (39,6%) პაციენტში, II ტიპი - 122-ში (60,4%); მამაკაცი - 66 (31,7%), ქალი - 136 (68,3%). პაციენტების ასაკი მერყეობდა 37-80 წ. ფარგლებში, საშუალოდ - 66,4 წელი. პაციენტები გამოკვლეულნი იყვნენ მუცლის ღრუს ულტრასონოგრაფიით მულტისპირალური კომპიუტერული ტომოგრაფიით ინტრაოპერაციული კონტრასტული გაძლიერებით, ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეატოგრაფიით, მუცლის ღრუს მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით ქოლანგიოპანკრეატოგრაფიით. გამოკვლევის შემდეგ ყველა პაციენტს ჩატარდა ოპერაცია. ინტრაოპერაციული და აპარატულ-ინსტრუმენტული კვლევების მონაცემების შედარებით განისაზღვრა მეთოდის დიაგნოსტიკური სპეციფიკურობა, მგრძობელობა და ეფექტურობა, ასევე ცრუ-დადებითი და ცრუ-უარყოფითი შედეგების პროგნოზული მნიშვნელობა.

დიაგნოსტიკის აპარატული მეთოდებით კომპლექსური კვლევის ჩატარების შემდეგ დადგენილია, რომ პაციენტებში მირიზის სინდრომის I ტიპით ულტრასონოგრაფიის ეფექტურობა შეადგენს 55%-ს, მგრძობელობა – 57,5%-ს, სპეციფიკურობა – 52,2%-ს. ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეტოგრაფიის ეფექტურობამ შეადგინა 75,6%, მგრძობელობამ – 76%, სპეციფიკურობამ – 75%. მირიზის სინდრომის I ტიპის დიაგნოსტიკაში მაქსიმალური ეფექტურობა გამოავლინა მაგნიტურ-რეზონანსულმა ტომოგრაფიამ ქოლანგიოპანკრეტოგრაფიით – 83%-იანი მგრძობელობით და 85%-იანი სპეციფიკურობით. მირიზის სინდრომის II (II-IV) ტიპის მქონე პაციენტებში

ულტრასონოგრაფიის ეფექტურობა შეადგენდა 68,8%-ს, მგრძობელობა – 67%-ს, სპეციფიკურობა – 70%-ს. ენდოსკოპიური რეტროგრადული ქოლანგიოპანკრეტოგრაფიის ეფექტურობამ შეადგინა 81%, მგრძობელობამ – 78,6%, სპეციფიკურობამ – 83,6%. კომპიუტერული ტომოგრაფიის ეფექტურობამ მირიზის სინდრომის II ტიპის ოპერაციამდე დიაგნოსტიკაში შეადგინა 61%, მგრძობელობამ – 60%, სპეციფიკურობამ – 63%. მაქსიმალური ეფექტურობა (90%) მირიზის სინდრომის II ტიპის დიაგნოსტიკაში გამოავლინა მაგნიტურ-რეზონანსულმა ტომოგრაფიამ ქოლანგიოპანკრეტოგრაფიით, 93%-იანი მგრძობელობით და 87,5%-იანი სპეციფიკურობით.

## URETEROCALICOSTOMY FOR RECONSTRUCTION OF THE UPPER URINARY TRACT

<sup>1,2</sup>Demchenko V., <sup>1,2</sup>Shchukin D., <sup>3</sup>Antonyan I., <sup>1</sup>Lisova G., <sup>1</sup>Harahaty A., <sup>3</sup>Shus A.

<sup>1</sup>Kharkov National Medical University; <sup>2</sup>Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology named after V. Shapoval, Kharkov; <sup>3</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

One of the most difficult problems of reconstructive surgery of the upper urinary tract is hydronephrosis in patients with the intrarenal pelvis, when it is impossible to perform an adequate anastomosis between the ureter and the renal pelvis from the side of the renal sinus. Similar difficulties occur in patients who undergone multiple ineffective operations for hydronephrosis, as well as in patients with urolithiasis with severe inflammatory changes and scarring of the pelvic wall. In these clinical cases, ureterocalicostomy (UC) is the only alternative to the lifelong nephrostomy and nephrectomy.

For the first time, an anastomosis between the lower renal calyx and the ureter was performed in 1947 by Neuwirt K. in a patient with urolithiasis [1]. However, this technique was used very rarely, mainly to compensate for the failure of pyeloplasty (reconstruction of the ureteropelvic junction). The widespread introduction of this operation was restrained by a high rate of anastomotic strictures. The modern technique of UC was described in 1976 by Hawthorne et al., who proposed extensive resection of the lower pole of the kidney as an important integral part of this surgical intervention [2]. However, over the following years, this operation has been performed quite rarely due to its complexity and high probability of anastomosis failure. An analysis of the largest studies has demonstrated that the rate of negative results of UC can reach 20%-30% [3-8].

We conducted a retrospective study of the long-term results of ureterocalicostomies performed in one specialized center and analyzed the prognostic factors for the successful operation.

**Material and methods.** The study included 37 patients who underwent an anastomosis between the ureter and the lower calyx from 2012 to 2019. The median age of 17 (45.9%) males was 46.0±0.87 years (min=23; max=73; Q<sub>25-75</sub>=32-52) and 20 (54.1%) females was 58.5±0.82 years (min=22; max=72; Q<sub>25-75</sub>=48-65.5) (p<0.048). Right-sided and left-sided operations

were performed in 18 (48.6%) and 19 (51.4%) cases, respectively. A single kidney occurred in 1 patient. A horseshoe kidney was found in another patient. Duplication of the kidney and ureter was observed in yet another case. UC was performed as a primary operation in 16 (43.2%) cases: 8 (21.6%) – hydronephrosis of intrarenal pelvis, 8 (21.6%) – urolithiasis with primary or secondary changes of the ureteropelvic junction of intrarenal pelvis. In 21 (56.8%) patients, anastomosis between the ureter and the renal calyx was performed as a secondary or salvage surgical intervention: 13 (35.1%) – after unsuccessful pyeloplasty or endoureterotomy, 8 (21.6%) – after surgical treatment of urolithiasis, including percutaneous nephrolitholapaxy, ureterolithotripsy, and open pyelolithotomy. Stones in the lumen of the renal hollow system were registered in 30 (81.1%) of 37 patients.

Signs of acute pyelonephritis on admission were observed in 22 (59.5%) patients. Percutaneous nephrostomy prior to the surgery was performed in 9 (24.3%) cases. In 5 (13.5%) cases, lumbar urinary fistulas and paranephritis were observed after preliminary surgical interventions.

The thickness of the renal parenchyma varied from 5 to 20 mm (an average of 13.6 mm). This parameter was less than 10 mm in 11 (29.7%) cases and more than 10 mm in 26 (70.3%). The median blood creatinine level and glomerular filtration rate (GFR) were 98.0±0.81 (min=72; max=146; Q<sub>25-75</sub>=84-114) and 64±0.63 (min=40; max=98; Q<sub>25-75</sub>=56-78), respectively.

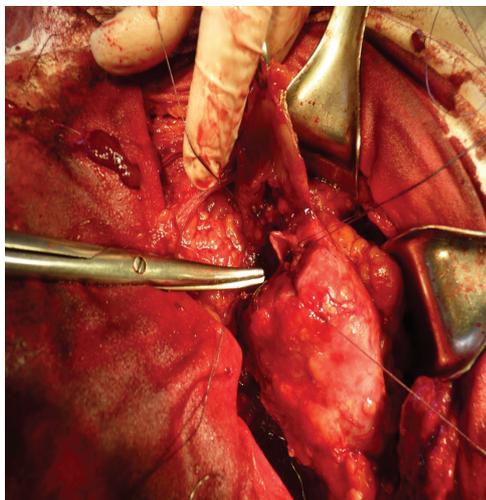
All surgeries were performed with an open approach. After cutting off the ureter from the pelvis, stones were removed from the renal hollow system (n=28/75.7%) and in certain patients, a nephrostomy tube was placed through the middle calyx (n=17/45.9%). In 2 (5.4%) cases, the stones were evacuated through the opened lower calyx. The next step was the identification of the most convenient lower calyx using a tool inserted into the lumen of the hollow system through an incision of the

pelvis and the kidney resection was started afterwards. The specific aspects of this step of the surgery depended on the size and location of the lower calyx, as well as the thickness of the renal parenchyma. All surgical interventions were classified into two groups according to the type of kidney resection:

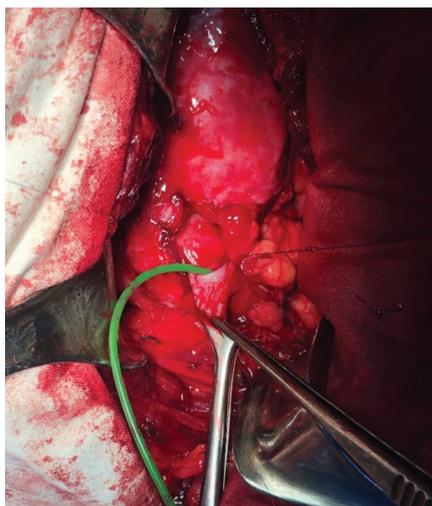
Type I – with preserved renal parenchyma (more than 10 mm), resection was performed in warm ischemia conditions with exposure and transection of the lower calyx at the level of its fornix or neck with removal of the entire lower pole of the kidney (n=27/72.9%). We tried to transect the calyx 3 to 5 mm distal from the parenchymal resection area (Fig. 1a).

Type II – in cases where the thickness of the renal parenchyma did not exceed 10 mm, the part of the lower pole was removed in the area of maximal thinning of the parenchyma without renal ischemia (n=9). The length of the part removed was usually limited to 1.5-2.0 cm (Fig. 1b).

In one case, a patient with a horseshoe kidney underwent a direct anastomosis between the ureter and the extrarenal lower calyx without kidney resection.



a



b

Fig. 1. Intraoperative images demonstrate various types of the partial nephrectomy when performing ureterocalicostomy. a – Type I resection. b – Type II resection

All types of resection, according to the direction of its plane, were also classified into transverse (perpendicular to the vertical

axis of the kidney; n=17/48.6%) and oblique (at an angle of 45° towards the vertical axis of the kidney; n=19/51.4%) (Fig. 2).

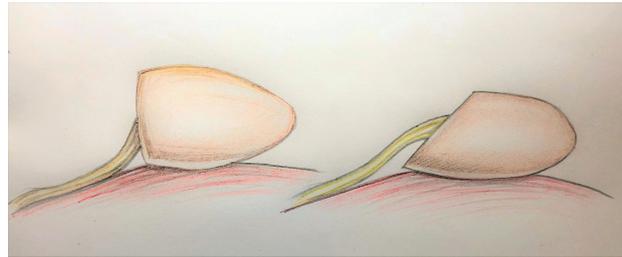


Fig. 2. The position of the anastomosis and the upper third of the ureter after classical transverse resection and after resection at an angle of 45°

For hemostasis, we applied separate z-shaped sutures on the main damaged vessels of the renal parenchyma, preventing the deformation of the opened calyx. In cases of large renal calyces or opening several calyces, they were reduced by suturing or reconstructed to fit the diameter of the calyx to the ureteric lumen. A running 4-0 polyglactin suture was afterwards used for anastomosis between one of the semicircles of the renal calyx and one of the edges of the spatulated ureter. The next step was placing a 6 Fr/Ch ureteral stent and unclamping the renal artery. After additional stitching of the damaged vessels, the anastomosis was completed. In 12 cases, a horizontal mattress or running stitches were placed on the renal parenchyma. The ureteral stent was removed 2 months after the operation.

The median follow-up period was 7±0.06 years (min=3; max=8; Q<sub>25-75</sub>=6-7 years). The results were evaluated 3, 6 and 12 months after surgery and during annual follow-up visits based on the analysis of the patients' complaints, clinical picture, creatinine level and GFR, US, MDCT, or excretory urography. Functional results were classified into three types: good (no complaints, no signs of obstruction by medical imaging results, clear visualization of the anastomotic lumen, good renal function); satisfactory (no complaints, good renal function, moderate obstruction, the anastomotic lumen is not clearly visualized); poor (obstruction, the anastomotic lumen is not visualized, renal function deteriorated, frequent recurrent pyelonephritis, kidney pain). Statistical analysis was carried out based on standard methods of descriptive statistics using "Statistica 8.0" software.

**Results and discussion.** The median duration of surgery was 170.0±0.95 minutes (min=120; max=210; Q<sub>25-75</sub>=150-180 minutes). The median volume of blood loss was 600.0±7.89 ml (min=250; max=900; Q<sub>25-75</sub>=400-700 ml). Warm renal ischemia was applied in 30 (81.1%) cases, mainly in Type I resections (100% of cases). Type II resections were accompanied by renal ischemia in only 3 of 9 (33.3%) patients (p<0.007). The median time of warm ischemia was 18±0.16 minutes (min=13; max=28; Q<sub>25-75</sub>=15-20 minutes). There were no significant differences in this parameter between Type I and II resection groups (p>0.426).

Reconstruction of the lower renal calyces after resection of the lower renal pole was performed in 6 (16.2%) patients (Type I, n=5 (18.5%) and Type II, n=1 (11.1%); p>0.594). In one (2.7%) case of a very wide lower calyx and thinned parenchyma of the lower pole, the whole calyx was sharply separated from its neck, and anastomosis was performed between the ureter and the calyceal neck tissue. In 3 (8.1%) cases, a very wide calyceal cavity required hermetic suturing until its size matched the size of the spatulated ureter. Another 2 (5.4%) patients had

two or three calyces transected, which were sutured separately (n=1/2.7%) or combined into one calyx (n=1/2.7%).

Early postoperative complications were observed in 14 (37.8%) patients. All complications were not severe and were classified as grade I-II according to the Clavien-Dindo classification. The most frequent complication was an exacerbation of upper urinary tract infection (n=9/24.3%). Small retroperitoneal hematomas not requiring surgery occurred only in 4 (10.8%) patients. The formation of urinary fistulas was recorded in 6 (16.2%) cases. In all cases, the urinary fistulas reduced spontaneously within 2 weeks after surgery.

The univariate analysis of the prognostic value of certain parameters of patients and surgeries revealed that the complication rate of ureterocalicostomy was objectively associated

with performing the secondary operation, with the presence of acute pyelonephritis and urinary extravasation before the intervention, with the use of warm ischemia more than 20 minutes, and with long duration of surgery (Table 1). Such factors as patient's age, thickness of the renal parenchyma, plane type and angle of the resection, renal function parameters, as well as the use of warm ischemia were not statistically significant.

Analysis of long-term functional results of ureterocalicostomy showed that the rate of good results was 81.1% (n=30), of satisfactory results was 13.5% (n=5), and of poor results was 5.4% (n=2) (Fig. 3). One patient with a single kidney underwent repeated ureterocalicostomies, and for another patient nephrectomy had to be performed.

Table 1. The results of univariate analysis of the factors predicting the early complications of ureterocalicostomy

Patient and operation parameters	Without complications (n=23)	With complications (n=14)	P value, MANN-WHITNEY U-test
Age over 60 years (n=11)	5 (21.7%)	6 (42.9%)	>0.180
Secondary operation (n=21)	10 (43.5%)	11 (78.6%)	<0.044
Acute pyelonephritis before surgery (n=23)	9 (39.1%)	14 (100%)	<0.001
Urinary extravasation before surgery (n=5)	0 (0%)	5 (35.7%)	<0.004
Parenchyma thickness below 10 mm (n=11)	6 (26.1%)	5 (35.7%)	>0.540
Creatinine over 110 µmol/L (n=13)	6 (26.1%)	7 (50%)	>0.149
GFR less than 60 ml/min (n=12)	6 (26.1%)	6 (42.9%)	>0.297
Technique Type I (n=27)	16 (69.6%)	11 (78.6%)	>0.554
Technique Type II (n=9)	6 (26.1%)	3 (21.4%)	>0.749
Oblique resection (n=19)	12 (52.2%)	7 (50%)	>0.897
Warm ischemia (n=30)	18 (78.3%)	12 (85.7%)	>0.580
Warm ischemia 20 min or more (n=9)	2 (8.7%)	7 (50%)	<0.008
Surgical time over 170 min (n=17)	7 (30.4%)	10 (71.4%)	<0.021
Blood loss volume over 500 ml (n=19)	9 (39.1%)	10 (71.4%)	>0.065



a



b

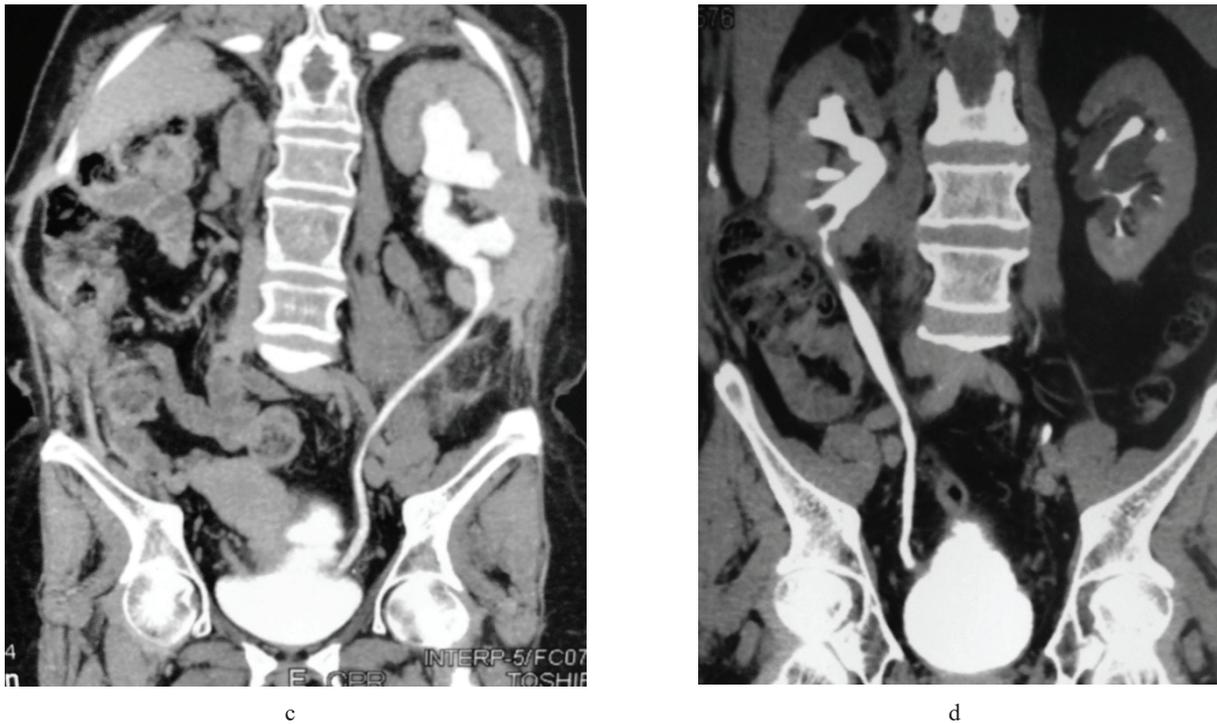


Fig. 3. Frontal MDCT reconstruction in patients with good results of ureterocalicostomy.  
a, d - Type I resection; b, c - Type II resection

Table 2 shows the data obtained in the univariate analysis of the factors for predicting the results of ureterocalicostomy.

Table 2. The data obtained in the univariate analysis of factors predicting the outcomes of ureterocalicostomy

Patient and operation parameters	Good result (n=30)	Satisfactory or poor result (n=7)	P value, MANN-WHITNEY U-test
Age over 60 years (n=11)	9 (30%)	2 (28.6%)	>0.942
Secondary operation (n=21)	16 (53.3%)	5 (71.4%)	>0.390
Acute pyelonephritis before surgery (n=23)	19 (63.3%)	4 (57.1%)	>0.763
Urinary extravasation before surgery (n=5)	4 (13.3%)	1 (14.3%)	>0.945
Parenchyma thickness below 10 mm (n=11)	5 (16.7%)	6 (85.7%)	<0.001
Creatinine over 110 $\mu\text{mol/L}$ (n=13)	10 (33.3%)	3 (42.9%)	>0.635
GFR less than 60 ml /min (n=12)	9 (30%)	3 (42.9%)	>0.516
Technique Type I (n=27)	24 (80%)	3 (42.9%)	>0.054
Technique Type II (n=9)	5 (16.7%)	4 (57.1%)	<0.031
Oblique resection (n=19)	15 (50.0%)	4 (57.1%)	>0.737
Warm ischemia (n=30)	25 (83.3%)	5 (71.4%)	>0.474
Warm ischemia 20 min or more (n=9)	6 (20%)	3 (42.9%)	>0.212
Surgical time over 170 min (n=17)	14 (46.7%)	3 (42.9%)	>0.857
Blood loss volume over 500 ml (n=19)	15 (50%)	4 (57.1%)	>0.737

Among all the factors studied, only two parameters had a reliable prognostic value in terms of negative results of the operation: the thickness of the renal parenchyma of below 10 mm and the use of Type II resection of the renal parenchyma.

During the entire follow-up period, recurrence of urolithiasis in the operated kidney occurred in 5 (13.5%) patients. The size of the stones ranged from 4 to 15 mm and averaged 7.3 mm. In 3 (8.1%) cases, patients were admitted to the hospital due to renal colic associated with obstruction of the ureterocalicos-

tomy area. Intracorporeal ureterolithotripsy was performed in 2 (5.4%) cases, and extracorporeal lithotripsy was performed in one (2.7%) case. Two (5.4%) patients with asymptomatic stones without signs of obstruction refrained from treatment and currently are under dynamic observation. Good patency of the ureterocaliceal segment is confirmed by ureteroscopy and computed tomography data.

Angular deformation of the junction of the ureter with the lower calyx was recorded in 13 (35.1%) patients (Fig. 4). In

most cases, angular deformation was observed in patients who underwent transverse resection of the lower pole of the kidney (n=10/58.8%) out of 17 patients. In the oblique resection group, this problem occurred only in 3 (15.8%) out of 19 patients (p<0.011). Comparison of patients with Type I and Type II resection showed no objective differences of the incidence of angular deformation in both groups (4 out of 9 patients (44.4%) compared to 9 out of 27 (33.3%), respectively, for Type I and II resection; p>0.552).



a



b

Fig. 4. Patients with angular deformity of ureterocalyceal anastomosis

The anastomosis between the ureter and the lower renal calyx is one of the reconstruction methods of the upper urinary tract, which is used in rare clinical situations. The main priority of this surgical approach is to connect tissues containing urothelium and having a similar histological structure, blood supply system and innervation.

Ureterocalicostomy is one of the complex surgical procedures, which is due not only to the need for extensive kidney resection and reconstruction of the lower calyx, but also to frequent use of warm renal ischemia, which puts a surgeon within a narrow time frame. Currently, there are three main problems

that significantly restrain the active use of this operation: high technical complexity, lack of sufficient experience in performing these surgical procedures, and poorly predicted long-term results. However, over the last decade, there has been a growing interest in performing the procedure of urinary tract reconstruction, both open and laparoscopic [9-12]. For a long time, UC was considered exclusively as a secondary or salvage operation, but with the improvement of the surgical techniques, the indications for its use became wider. In our study, the primary UC was performed in 43.2% of patients with intrarenal hydronephrosis or urolithiasis with secondary changes in the ureteropelvic junction. At the same time, the parenchyma thickness exceeded 10 mm in 70.3%.

From our point of view, for the “ideal” ureterocalicostomy it is necessary to focus on several aspects of this operation:

- the depth of kidney resection must match the thickness of the renal parenchyma or even exceed this parameter in order to carefully isolate and preserve the calyceal tissue which is used for anastomosis;
- it is desirable that only one calyx is opened during kidney resection, since the restoration of the second calyx integrity will require an increase in the warm ischemia time, and unnoticed calyx damage can lead to the formation of a urinary fistula;
- the anastomosis should not be deformed in the postoperative period, which requires performing the “oblique” kidney resection;
- the lumen of the opened calyx should match the size of the lumen of the spatulated ureter, since the large size of the calyx opening will require its suturing or reconstruction, which also increases the warm ischemia time.

The thickness of the renal parenchyma is the most important parameter of ureterocalicostomy, since it affects the type and volume of renal resection, the need for renal ischemia application, and the long-term treatment results. In this regard, we have identified two different types of renal resection. Type I is a more complex surgical procedure, since in all cases it requires the use of warm renal ischemia, careful stitching of a large number of damaged vessels, and is often accompanied by reconstruction of the lower calyceal group. In our work, the calyceal reconstruction was necessary in 18.5% of patients with Type I resection and in 11.1% of patients with Type II resection (p>0.571). Renal ischemia in Type II renal resection was used much less frequently (33.3% compared to 100%; p<0.002). Both types of renal resection did not significantly differ in the rate of postoperative complications, and were not predictors of complications. However, univariate analysis has shown that Type II kidney resection is a negative predictor of the long-term outcome of surgery.

From our point of view, besides the volume of the removed parenchyma, during resection of the lower pole of the kidney, it is necessary to evaluate the angle of its plane. Although the classical transverse guillotine resection makes it possible to reliably isolate the lower renal calyx, it has certain disadvantages. In particular, an anastomosis between the spatulated ureter and transversely incised renal calyx usually results in the formation of a ureter bend towards the lumbar muscles. In our study, the angular deformation of the junction between the ureter and the lower calyx, was recorded in 35.1% of cases, was reliably associated with the use of transverse resection and did not depend on the usage of Type I or II resection. It is also necessary to take into account that when performing a strictly transverse incision of the lower pole, the upper third of the ureter and the actual anastomosis area lie on the lumbar muscles. With active scar tissue formation in the postoperative period, this can lead to its de-

formation, narrowing, and disruption of blood flow. Due to this circumstance, we recommend a guillotine resection of the lower pole at an angle of 45°, open upwards. This maneuver allows you to isolate the area of the anastomosis from the contact with the lumbar muscles and scar tissue surrounding the kidney. In this case, the anastomosis is completely covered from below by the renal parenchyma. In this study, we used oblique resection in most patients (51.4%). According to the univariate analysis, it was not associated with postoperative complications and was not a predictor of the negative long-term results of surgery.

However, the ability to perform ureterocalicostomy with this type of resection significantly depends on the highly variable calyceal anatomy. In particular, it depends on the presence of calyces which are anterior or true vertical. In our work, the number of the lower calyces group varied from 1 to 4. At the same time, anastomosis with the anterior lower calyx was applied in 11 (29.7%) cases (mainly with the help of oblique resection).

Given the large number of secondary operations and the presence of preoperative acute inflammatory changes in the urinary tract and retroperitoneal space, the frequency of early postoperative complications in our work was relatively low (37.8%). In addition, they were classified as of light or moderate severity and did not require additional surgical procedures. The univariate analysis showed that the most significant predictors of the UC complications are warm renal ischemia for more than 20 minutes, the secondary nature of the operation, the long duration of the surgical intervention, and preoperative presence of acute pyelonephritis and urinary extravasation.

The rate of good results among our patients was high (more than 80%). Poor results were recorded only in 2 (5.4%) of 37 patients. Nephrectomy was performed in one of them. In the second case, a repeated ureterocalicostomy of the solitary kidney was performed, which was accompanied by a good long-term result. Among the factors of negative prognosis of long-term results, it is necessary to distinguish the thickness of the renal parenchyma less than 10 mm and the use of Type II resection. However, these parameters are interrelated, since Type II resection is used only in patients with thinned renal parenchyma. Therefore, the thickness of the parenchyma less than 10 mm, from our point of view, is the most important predicting factor of a negative result of surgery.

**Conclusion.** The presented work demonstrated a high level of good results of ureterocalicostomy. The most important predictor of the long-term outcome of surgery was the thickness of the renal parenchyma less than 10 mm. Using oblique resection of the lower kidney pole allows you to isolate the area of the anastomosis from contact with the lumbar muscles or scar tissue of the retroperitoneal space to avoid its angular deformation.

## REFERENCES

1. Neuwirt K. Implantation of the ureter into the lower calyx of the renal pelvis. // VII Congress de la Societe Internationale d'Urologie, Part 2, 1947: 253–5.
2. Hawthorne N. J., Zincke H., Kelalis P. P. Ureterocalicostomy: an alternative to nephrectomy. // J. Urol. 1976; 115(5):583-6.
3. Nerli RB, Shankar K, Kadeli V, Ghagane SC. Primary ureterocalicostomy in a child: Operative steps. // J Sci Soc 2017; 44:158-60
4. Chow A. K., Rosenberg B. J., Capoccia E. M., and Cherullo E.E. Risk Factors and Management Options for the Adult Failed Ureteropelvic Junction Obstruction Repair in the Era of Minimally Invasive and Robotic Approaches: A Comprehensive Literature Review. // Journal of Endourology. ahead of print <http://doi.org/10.1089/end.2019.0737>
5. Nerli RB, Magdum PV, Pathade A, Mallikarjun RN, Pingale ND, Ghagane SC, *et al.* Primary ureterocalicostomy in children. // Indian J Health Sci Biomed Res. 2017;10: 221-4
6. Lobo S., Mushtaq I. Laparoscopic ureterocalicostomy in children: The technique and feasibility. // J Pediatr Urol. 2018. Vol. 14, No. 4. P. 358–359.
7. Srivastava D., Sureka S. K., Yadav P., Bansal A., Gupta S., Kapoor R., Ansari M. S., Srivastava A. Ureterocalicostomy for reconstruction of complicated ureteropelvic junction obstruction in adults: Long-term outcome and factors predicting failure in a contemporary cohort. // J. Urol. 2017 Dec;198(6):1374-8.
8. Gite V.A., Siddiqui A.K., Bote S.M., Patil S.R., Kandi A.J., Nikose J.V. Ureterocalicostomy – final resort in the management of secondary pelvi – ureteric junction obstruction: our experience. // BJU International. 2016. Vol. 42, No. 3. P. 501–506.
9. Arap M. A.1, Andrade H., Torricelli F. C., Denes F. T., Mitre A. I, Duarte R. J., Srougi M. Laparoscopic ureterocalicostomy for complicated upper urinary tract obstruction: mid-term follow-up. // Int Urol Nephrol. 2014 May;46(5):865-9.
10. Komyakov B. K., Guliyev B.G., Al-Attar T. H. Laparoscopic ureterocalicostomy for long recurrent stricture of the right ureteropelvic junction. // Urology Herald. 2017;5(3):87-94.
11. Очеленко В.А. Хирургическое лечение больных с протяженными сужениями мочеточников: автореф. дис. Санкт-Петербург 2018; 19.
12. Demchenko V.M., Shchukin D.V., Harahaty A.I., Shus A.V. The role of ureterocalicoanastomosis in reconstruction of the ureteropelvic junction and upper part of the ureter. // Урологія 2019; 23(4).

## SUMMARY

### URETEROCALICOSTOMY FOR RECONSTRUCTION OF THE UPPER URINARY TRACT

<sup>1,2</sup>Demchenko V., <sup>1,2</sup>Shchukin D., <sup>3</sup>Antonyan I., <sup>1</sup>Lisova G., <sup>1</sup>Harahaty A., <sup>3</sup>Shus A.

<sup>1</sup>Kharkov National Medical University; <sup>2</sup>Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology named after V. Shapoval, Kharkov; <sup>3</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The paper provides a retrospective study of long-term results of ureterocalicostomy (UC) performed in one specialized center.

The study included 37 patients who underwent UC as a primary (43.2%) or secondary (56.8%) operation for intrarenal hydronephrosis or urolithiasis. All surgical interventions were classified into two groups according to the type of kidney resection: Type I - if the kidney parenchyma was more than 10 mm, the entire lower pole of the kidney was removed (72.9%); Type II – if the parenchyma was less than 10 mm, a part of the lower pole (1.5-2.0 cm) was removed in the zone of maximal parenchymal thinning (24.3%). All resections, depending on the angle of their plane, were also divided into transverse (48.6%) and oblique (51.4%).

Early postoperative complications were observed in 14 (37.8%) patients. All complications were not severe and were classified as Grade I-II according to the Clavien-Dindo system. The univariate analysis showed that the predictors of UC complications are the long duration of the operation, warm re-

nal ischemia for more than 20 minutes, the secondary nature of the operation, as well as the presence of acute pyelonephritis and urinary extravasation before the operation. The rate of good long-term results was 81.1% (n=30), satisfactory – 13.5% (n=5), poor – 5.4% (n=2). The reliable prognostic value in terms of negative surgery results had: the thickness of the renal parenchyma below 10 mm, as well as the use of Type II resection of the renal parenchyma.

**Conclusion.** A high level of good UC results was demonstrated. The most important predictor was the renal parenchyma thickness less than 10 mm.

**Keywords:** ureterocalicostomy, ureteric reconstruction, hydronephrosis of the intrarenal pelvis.

## РЕЗЮМЕ

### УРЕТЕРОКАЛИКОАНАСТОМОЗ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

<sup>1,2</sup>Демченко В., <sup>1,2</sup>Шукин Д., <sup>3</sup>Антонян И., <sup>1</sup>Лесовая А., <sup>1</sup>Гарагатый А., <sup>3</sup>Шусь А.

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет; <sup>2</sup>КНП ХОС «Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала», Харьков; <sup>3</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

В статье представлено ретроспективное исследование отдаленных результатов уретерокаликостомозов (УКА), выполненных в одном специализированном центре.

В исследование были включены 37 пациентов, перенесших УКА в качестве первичной (43,2%) или вторичной (56,8%) операции по поводу внутрипочечного гидронефроза или мочекаменной болезни. Все хирургические вмешательства были разделены на две группы в зависимости от типа резекции почки: тип I - если паренхима почки составляла более 10 мм, удалялся весь нижний полюс почки (72,9%); Тип II - если паренхима была менее 10 мм, удаляли только часть нижнего полюса (1,5-2,0 см) в зоне максимального истончения паренхимы (24,3%). Все резекции, в зависимости от угла их плоскости, также были разделены на поперечные (48,6%) и косые (51,4%).

Ранние послеоперационные осложнения наблюдались у 14 (37,8%) пациентов. Все осложнения не были серьезными и характеризовались, как I-II градация в соответствии с системой Clavien-Dindo. Унивариантный анализ показал, что предикторами осложнений УКА являются большая продолжительность операции, время тепловой ишемии почки более 20 минут, вторичный характер операции, а также наличие острого пиелонефрита и затека мочи перед операцией. Уровень хороших отдаленных результатов составил 81,1% (n=30), удовлетворительных - 13,5% (n=5), плохих - 5,4% (n=2). Достоверное прогностическое значение с точки зре-

ния отрицательных результатов операции имели: толщина почечной паренхимы менее 10 мм, а также использование резекции II типа почечной паренхимы.

## რეზიუმე

ურეთეროკალიკოანასტომოზი ზედა საშარდვ გზების რეკონსტრუქციის დროს

<sup>1,2</sup>ა.დემჩენკო, <sup>1,2</sup>დ.შუკინი, <sup>3</sup>ი.ანტონიანი, <sup>1</sup>ა.ლესოვაია, <sup>1</sup>ა.გარაგატი, <sup>3</sup>ა.შუსი

<sup>1</sup>ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>გ.შაპოვალოვის სახელობის უროლოგიისა და ნეფროლოგიის საოლქო სამედიცინო კლინიკური ცენტრი, ხარკოვი; <sup>3</sup>ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია ერთ სპეციალიზებულ ცენტრში ჩატარებული ურეთეროკალიკოანასტომოზის შორეული შედეგების რეტროსპექტიული კვლევის შედეგები.

კვლევაში ჩართული იყო 37 პაციენტი, რომელთაც ჩატარდა ურეთეროკალიკოანასტომოზი პირველადი (43,2%) ან მეორადი (56,8%) ოპერაციის სახით თირკმელშიდა პიდრონეფროზის ან თირკმელკენჭოვანი დაავადების გამო.

ყველა ქირურგიული ჩარევა, თირკმლის რეზექციის ტიპისაგან დამოკიდებულებით, დაყო ორ ჯგუფად: I ტიპი - თუ თირკმლის პარენქიმა შეადგენდა 10 მმ-ზე მეტს, მთლიანად სცილდებოდა თირკმლის ქვედა პოლუსი (72,9%); II ტიპი - თუ პარენქიმა 10 მმ-ზე ნაკლები იყო - სცილდებოდა ქვედა პოლუსის მხოლოდ ნაწილი (1,5 - 2,0 სმ) პარენქიმის მაქსიმალური გათხელების ზონაში (24,3%). ყველა რეზექცია, მათი სიბრტყის კუთხისაგან დამოკიდებულებით, ასევე, დაყო განივ (48,6%) და ირიბ (51,4%) რეზექციად.

ადრეული ოპერაციის შემდგომი გართულებები აღინიშნა 14 პაციენტში (37,8%). არც ერთი გართულება არ იყო სერიოზული და, Clavien-Dindo-ს სისტემის მიხედვით, ხასიათდებოდა, როგორც I-II გრადაცია. უნივარიანტულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ურეთეროკალიკოანასტომოზის გართულებების პრედიქტორებს წარმოადგენს ოპერაციის დიდი ხანგრძლივობა, თირკმლის სითბური იშემია 20 წუთზე მეტი ხნის განმავლობაში, ოპერაციის მეორადი ხასიათი, ასევე, მწვავე პიელონეფრიტის და ოპერაციის წინ შარდის შეგუბების არსებობა. დადებითი შორეული შედეგების დონემ შეადგინა 81,1% (n=30), კმაყოფილებელის - 13,5% (n=5), ცუდის - 5,4% (n=2). ოპერაციის უარყოფითი შედეგების თვალსაზრისით სარწმუნო პროგნოზული მნიშვნელობა აქვს თირკმლის პარენქიმის 10 მმ-ზე ნაკლებ სისქეს, ასევე, თირკმლის პარენქიმის რეზექციის II ტიპის გამოყენებას.

## THE INFLUENCE OF CONTRACEPTION ON VAGINAL MICROBIOCENOSIS CONDITION

Kovalenko T., Tishchenko M., Vovk O., Mishyna M.

*Kharkiv National Medical University, Ukraine*

It was recently found out that well-structured polymicrobial film is formed with bacterial vaginosis (BV), which covers vaginal epithelium and consists of anaerobic bacteria including *Gardnerella vaginalis* [6,7]. This in its turn can explain frequent relapses of vaginal microflora disorder which is connected with antibiotic resistance growth of anaerobic microorganisms [1,13]. Despite progressive achievements in diagnostics and treatment etiology of microflora disorders so far remains insufficiently studied.

Vaginal secretion (fluorvaginalis) is a transudate with the admixture of vaginal epithelium cells as well as microflora, transient, transient opportunistic, aerobic and anaerobic ones [8,9]. On the border of two environments (liquid and solid, liquid and air) films with microorganisms are formed. Microbial film is a structural consortium of bacterial or fungal cells, surrounded by matrix of its own production [3].

The biofilms formation is one of the main strategies of bacteria survival in the external environment. At the same time the formation of biofilms like other microbial processes such as bioluminescence, virulence determinants synthesis in pathogenic bacteria, competence state, conjugative plasmids transference, antibiotics biosynthesis, DNA exchange and replication are realized only in condition of certain density level achievement by population [2]. Process of biofilms (BF) formation on the contraceptive: Insertion. Accretion and formation of dense resistant matrix (fibrin, thrombocytes, immunoglobulins), which does not respond to traditional antimicrobial treatment, that is why determination of biofilms is a very important aspect of the development of new medications for certain pathogens of separate types of pathogenic BF destruction. Fragmentation.

Many works are dedicated to the use of intrauterine means with the aim of contraception [10]. Little systematized data exist concerning vaginal microflora and endometrium study with the long usage of intrauterine contraceptives (IUC) during certain period of time and after it. In this connection the problems of long-term use of contraceptives influence on the female reproductive system are of great importance [4,11], particularly on vaginal biocenosis and the development of chronic inflammation in women [5,12]. But some clinical and morphological aspects of intrauterine contraception are contradictory and demand further study. Thus vaginal biocenosis study in women with IUC is of current interest.

**Aim:** in complex to evaluate different types of female vaginal biocenosis on the background of contraceptives usage in order to detect implant-associated infection.

The aim is achieved by general clinico-laboratory characteristics of the state of women who use IUC and microbiological examination of vaginal secretion in women on the background of IUC with the determination of microorganisms ability to form biofilms.

**Material and methods.** The studies were of randomized character in presence of informed consent on study participation. 64 women in all were examined at the age between 23 and 36 years old. The first group (control) included 30 practically healthy women. The second group (main) included 34 patients having inert IUC of the second generation for a period from 5 months to 6 years.

Clinical anamnestic data analysis demonstrated that there were no complaints in the first group, women underwent medical routine examination or preconception preparation.

In other clinical group women complained about periodic vaginal profuse discharge (58,8%), periodic pain in pelvic area and lumbar region (15,6%), itching and burning of external genitalia (21,4%), menstrual irregularities (40,0%).

All women of the control group had 1 pregnancy in anamnesis which resulted in normal physiological childbirth without complications.

Patients of the main group had 1, 2 and more pregnancies. The results of previous pregnancies: 46,6% of women had normal childbirth, 20,6% had pathological childbirth (primary uterine inertia, manual uterine cavity revision, fetal distress), 12,5% - spontaneous abortion, 43,7% - medical abortion, 32,9% - artificial abortion.

Clinical examination of women included obstetric-gynecological history, general examination, gynecological examination, pelvic organs USE and laboratory examination in Kharkov multidisciplinary clinico-diagnostic laboratory. The examination data were registered in outpatient medical records.

Vaginal biocenosis stat was assessed according to "Femoflor-Screen" data, polymerase chain reaction (PCR) in real time, this reaction gave a possibility to receive qualitative and quantitative characteristic of vaginal biotopes in general as well as some of its components. Total concentration of bacterial DNA was determined with the help of the test – total bacterial mass (TBM) and concentration (absolute and relative).

The formation of biofilms was explored with the study of the ability of pure culture to adhesion on the surface of polystyrene plates for immune-enzyme analysis. Pure cultures strains from vaginal secretion were allocated with the help of bacterial method during cultivation on elective media at microbiology, virology and immunology department of Kharkov National Medical University. Number of inoculated plankton cells was calculated with photometer «Multiskan EX-355» (Labsystems, China) at wavelength 540 nm and expressed in conventional units, optic density (from 4 cells) must not differ for more than 10% from necessary concentration of microorganisms. Straining intensity of crystal violet cells content corresponds to the level of film formation.

For pH determination of vaginal environment diagnostic test-strips CITOLAB (Farmasko, Ukraine), were used. Vaginal pH test is dedicated for measurement of vaginal environment acidity. The use of vagina l pH test CITOLAB gives a possibility to monitor vaginal biocenosis quickly and simply by vaginal discharges analysis.

**Results and discussion.** Vaginal ecosystem disorder in women of reproductive age is of current interest in obstetric and gynecological practice. Vaginal epithelium is covered by microbial biofilms being structured concorcium of bacterial and fungal cells.

Biofilms are differentiated:

**Normal.** in which lactobacteria prevail from total amount of bacteria producing hydrogen peroxide, lactal acid, thus forming vaginal normoflora (Fig. 1).

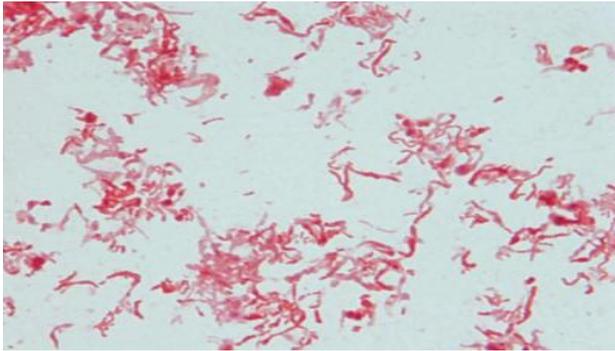
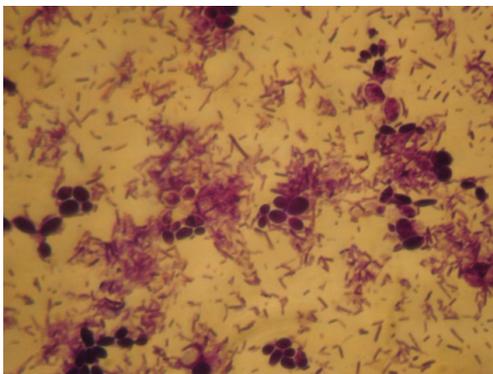
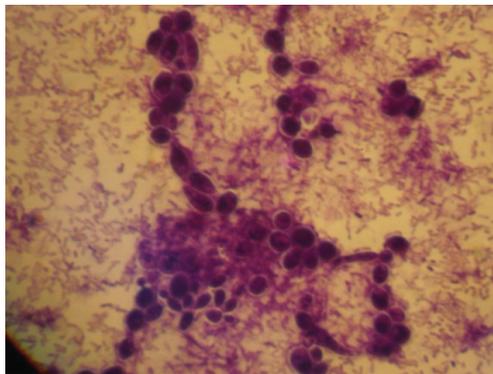


Fig. 1 The total amount of vaginal flora consists of *Lactobacillus* spp

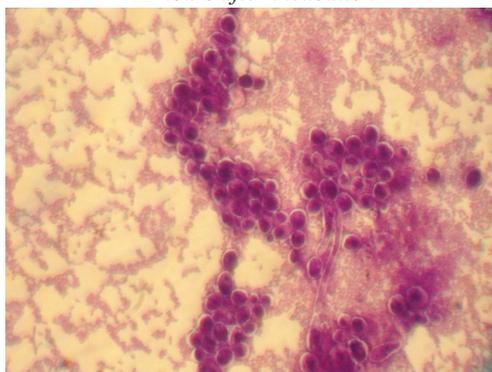
**Pathological**, which are formed on the background of bacterial vaginosis (replacement of lactobacteria by aerobic microorganisms *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, which are most pathogenic) (Fig. 2).



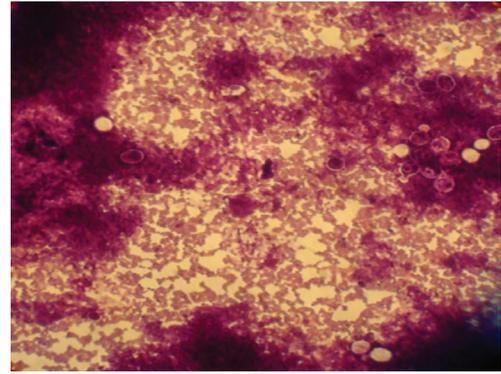
6 hours after incubation



12 hours after incubation



24 hours after incubation



48 hours after incubation

Fig. 2. Formation of pathological biofilm by anaerobic microorganisms under a microscope (*Gardnerella vaginalis*)

Research of biofilms formation with IUC of the 2 generation use were carried out in this work because bacteria have the ability to adhesion on solid surfaces.

After urogenital tract biocenosis study with the help of PCR using “Femoflor screen” we received the following results.

Total bacterial mass (TBM) according to PCR data fluctuated from  $10^6$ - $10^8$  in control group, *Lactobacillus* spp. (67%), *Bifidobacterium* spp. (54,8%), *Propionibacterium* spp. (34,6%), *Enterobacter* (24,8%) microorganisms prevailed, in some samples appearance of a *Candida* spp. (4,6%) was marked, the number of lactobacteria comprised  $10^{6-8}$ .

In the main group TBM prevailed  $10^{5.5}$  to  $10^8$  - fungus association of *Candida* genus with *Staphylococcus* was found in 21,4% of cases, *Streptococcus* - in 38,6% of cases, *Proteus* and *Staphylococcus* - in 12,8%, *Candida* spp. - in 45,7%, *E. coli* - in 43,8%. The number of lactobacteria sharply lowered to  $10^{2.2}$  or were absent, but *Gardnerella vaginalis* in concentration  $>10^{5.3}$  or *Atopobium vaginae* -  $<10^5$ , *Enterobacteriaceae*  $10^3$  appeared. Analyzing the received data it can be proved that most prevailing microorganisms received from vaginal discharge were: *Peptostreptococcus* spp. - 74,2%, *Enterococcus* - 57,1%, *S. aureus* - 60,0%, *E. coli* - 68,6%, *Fusobacterium* spp. - 57,1%, *Candida* spp. - 42,8%.

Determination of vaginal acidity by pH-indicator was done with the help of graduated test-strips. pH level was conditioned by lactobacteria and the number of vaginal epithelial glycogen. Thus the method to a certain extent allows assessment of vaginal biotop. So in the control group pH biotope fluctuated from 4,0 to 4,4 (66,6%), index of pH 4,5 was marked in 33,3% of cases.

In the main group pH-metry corresponded 4,5 in 29,4% of cases, the overwhelming majority of biotates fluctuated from pH  $>4,7$  to pH 5,0 (58,8%), women who had complaints about odorous discharges, burning, itching, pain deserve special attention, pH corresponded the level  $>5,0$  (14,7%).

Vaginal alkaline environment according to pH-metry was found in 24 women of the main group. Presence of vaginal disbiosis was confirmed but only 5 patients had clinical manifestations, they had explicit complaints, in 19 patient disbiosis had no symptoms.

After the carried out research the following types of vaginal biocenosis were determined (Table 1).

Table 1. Comparative characteristics of groups according to PCR ("Femoflor-screen"). Quantitative metric

Group	Indicators	I type normocenosis n=10	II type intermediate n=10	III type bacterial vaginosis n=19	IV type vaginitis n=5
Diagnosis of normocenosis	TBM	10 <sup>6.5-10<sup>8</sup></sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6.6-7</sup>	10 <sup>7-10<sup>9</sup></sup>
	Lactobacillus spp.	10 <sup>6-10<sup>8</sup></sup>	10 <sup>7.3</sup>	10 <sup>2.6-0</sup>	Not found
Aerobic microorganisms	Enterobacteriaceae	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3.1</sup>	10 <sup>3.2</sup>
	Streptococcus spp.	10 <sup>3.3</sup>	Not found	10 <sup>5</sup>	10 <sup>3.1</sup>
	Staphylococcus spp.	Not found	Not found	Not found	10 <sup>3.1</sup>
Anaerobic microorganisms	Gardnerella vaginalis	Not found	10 <sup>3</sup>	10 <sup>6-10<sup>7</sup></sup>	10 <sup>7.8</sup>
	Eubacterium spp.	10 <sup>2</sup>	Not found	10 <sup>4</sup>	10 <sup>4.2</sup>
	Fusobacterium spp.	Not found	Not found	Not found	10 <sup>4</sup>
	Megasphaera spp.	Not found	Not found	10 <sup>4</sup>	Not found
	Clostridium spp.	Not found	Not found	10 <sup>3.2</sup>	Not found
	Corynebacterium spp.	10 <sup>3.6</sup>	10 <sup>3.7</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup>
	Peptostreptococcus spp.	Not found	Not found	10 <sup>4.4</sup>	10 <sup>4.5</sup>
Atopobium vaginae	Not found	Not found	10 <sup>2-10<sup>5</sup></sup>	10 <sup>6-10<sup>7</sup></sup>	
Mycoplasma	Mycoplasma genitalis	Not found	Not found	Not found	10 <sup>5</sup>
	Ureaplasma	Not found	10 <sup>4.7</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>4</sup>
Fungal	Candida spp.	Not found	10 <sup>3</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>

• *I type – normocenosis*: pH 4,0-4,4; presence of lactobacteria > 78 %; TBM – 10<sup>8</sup>, number of lactobacteria – 10<sup>6-8</sup>. Conditionally pathogenic flora, aerobic – up to 30 %, from TBM – 10<sup>3-4</sup>, anaerobes – to 10<sup>2</sup>. Women had no complaints, no pathologic discharges were found during vaginal examination, no signs of inflammation.

• *II type – intermediate type*: (1 and 2 type – IUC was present for a period from some months to 2 years), pH to 4,5; TBM – 10<sup>6.5</sup>; lactobacteria comprise the total number from 53 % to 77 %; leukocytes 4-10 in sight. Flora is conditionally pathogenic, aerobic – up to 30 % – 10<sup>3</sup>; anaerobes - to 10<sup>3</sup>. No clinical manifestations. But in smears of the intermediate type there was a certain amount of leukocytes.

• *III type – bacterial vaginosis*: (increasing of pH 4,5 into acidic environment proved about the development of BV and the ability to form pathogenic biofilms), disbiosis pH>4,7 - 5,0; TBM – 10<sup>5.8</sup>; lactobacteria in biotope are decreased – from 36% to 0%. leukocytes – 0–7 in sight. Anaerobic flora prevailed: *Gardnerella vaginalis* in concentration >10<sup>5.3</sup>, *Atopobium vaginae* - <10<sup>3</sup>, which resulted in bacteria accumulation and pathogenic biofilms formation because in this group of women IUC was used more than 2 years.

At pH 5,0 concentration of *Gardnerella vaginalis* >10<sup>5</sup>, *Atopobium vaginae* <10<sup>5</sup>, *Candida* – was to 10<sup>3</sup>. Flora is anaerobically pathogenic, conditionally pathogenic to 20 % from total biotope, concentration to 10<sup>3</sup>; anaerobes to 10<sup>3</sup>, conditionally pathogenic flora of *E. coli*.

At pH 4,7 only 8,3% of women complained about vaginal pathologic discharges without certain characteristics. At pH 5,0 (74 % of women) complained about discharges of grey-white color, abundant, with bad smell.

• *IV type – biocenosis corresponds to non-specific and hybrid vaginitis* - pH>5,0; TBM - 10<sup>8</sup>. Lactobacteria number is sharply decreased or absent. Biotope is presented by various flora: coccus, sticks in concentration more than 10<sup>5</sup>; aerobes – more than 10<sup>3</sup>. IUC was used during 5-8 years, which resulted in biofilm formation by anaerobic bacteria as a response factor on long-term presence of implant-associated aggressor in vaginal cavity. Patients complained about expressed discomfort, odorous discharges, burning, itching, pain. Number of leukocytes – more than 50 (Table 2).

Increase of optical density of inoculated isolates in immune enzyme analysis proves about microorganisms reproduction. High level of optical density in a number of microbial bodies allows following the kinetics of microorganisms reproduction, receiving and assessment of bacteria growth and ability to form biofilms.

As a result of the study it was determined that in patients of control group vaginal microbiocenosis data were combined with pH secretion which corresponded to microocenosis of the I and II type (normocenosis, intermediate type).

While investigating the main group of vaginal microbiocenosis contaminations of opportunistic and pathogenic flora were found which gave rise to combination of some bacterial associations and biofilms development.

Table 2. Types of vaginal biocenosis in the studied women

Type of smear	Control group (n=30)	Main group (n=34)
I Normocenosis	10 (33,3 %)	-
II Intermediate type	20 (66,6 %)	10 (29,4 %)
III Bacterial vaginosis	-	19 (55,8 %)
IV Vaginitis	-	5 (14,7 %)

Attention should be paid on the fact that smears with normocenosis were not found, conformity to smear of the II type was found in 29,4%, duration of IUC - up to 12 months.

III type was observed in 55,8%, clinical manifestations were not registered in these women but the smear type depended on the duration of IUC presence in uterus cavity. Thus in 85.6 % of women duration of IUC was from 2 to 5 years.

Women of the IV type smear group demonstrated the conformity to non-specific and hybrid vaginitis with expressed complaints which required immediate treatment and extraction of IUC (IUC duration more than 5 years).

**Conclusions.** Considering biotopes change under the influence of commensal bacteria development or separate associators it can be assumed that for diagnostic criteria of bacterial vaginosis attention should be paid not only on clinical manifestations of the given disease but also on urogenital tract biocenosis study, especially at IUC use because it is the factor for implant-associated infection development.

1. Change in total bacterial mass (TBM), determination of opportunistic or pathogenic flora especially at mixed bacterial associations in women with IUC give rise to vaginal biofilm formation.

2. Index of vaginal pH secretion can be used as an indicator of vaginal biocenosis state which responds to quantification of microbiota and presence of lactobacteria in it.

3. Vaginal pH secretion can serve as screening-control of vaginal biotope state with IUC stay for the control of its durability in the uterus.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## REFERENCES

1. Anahtar M. N., Byrne E. H., Doherty K. E. et al. Cervico-vaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory response in the female genital tract. *Immunity*. Vol. 42. N 5. 2015: 965–976. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
2. Franasiak J. M., Jr. Scott R. T. Introduction: Microbiome in human reproduction. *Fertil. Steril.* Vol. 104, N 6. 2015: 1341–1343. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.021.
3. Hoiby N. A Personal history of research on microbial biofilms and biofilm infections. *Pathog Dis.* 2014; 70:205-211. DOI: 10.1111/2049-632X.1216.
4. Mastromarino R., Hemalatha R., Barbonetti A et al. Biological control of vaginosis to improve productive health. *Indian J. Med. Res.* Vol. 140. 2014: 91–97.
5. Ross J., Judlin P., Jensen J. 2012 Europe an guide line for them an agemen to fpelvic inflammatory disease. *International Union against sexually transmitted. Infections. Int. J. STD AIDS.* Vol. 25, N 1. 2014: 1–7. DOI: 10.1177/0956462413498714.
6. Авраменко Н. В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия // Запорожский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 63–68.
7. Бойко В. І., Єжова А. В. Генітальний ендометріоз у жінок із безпліддям: прогнозування і рання діагностика // Здоров'я жінки. 2014. № 9. С. 166–167.
8. Гаспаров А. С., Дубинская Е. Д., Титов Д. С. Биохимические маркеры оценки овариального резерва (обзор литературы) // Гинекология. 2014. Т. 16, № 3. С. 60–63.
9. Назарова В. В., Шалепко К. В., Менухова Ю. Н., Савичева А. М. Микрофлора влагалища женщин репродуктивного возраста при бактериальном вагинозе – соответствие критериям Amsel // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. № 1. С. 48-53.
10. Петров Ю. А. Воздействие продолжительной внутриматочной контрацепции на эндометрий // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25101>.
11. Подольський В. В., Лісяна Т. О., Пономарьова І. Г. Стан мікробіоценозу урогенітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу // Здоров'я жінки. 2015. № 2. С. 142–150.
12. Старкова І. В. Реабілітація функції органів репродуктивної системи у дівчаток-підлітків, перенеслих двусторонній сальпінгофорит // Експериментальна і клінічна медицина. 2015. № 3. С. 98–100.
13. Тертишник А. О. Стан мікробіоценозу піхви у пацієнток з неспецифічним хронічним сальпінгофоритом // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016. Т. VI, №1(19). С. 49–54.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF CONTRACEPTION ON VAGINAL MICROBIOCENOSIS CONDITION

Kovalenko T., Tishchenko M., Vovk O., Mishyna M.

*Kharkiv National Medical University, Ukraine*

Aim - in complex to evaluate different types of female vaginal biocenosis on the background of contraceptives usage in order to detect implant-associated infection.

Clinical status, features of vaginal microflora and formation of biofilms were assessed in 64 women of reproductive age, who had inert intrauterine device (IUD) of the second generation for a period of from 5 months to 8 years. pH of vaginal secretion was measured by the test strips CITOLAB (Farmasko, Ukraine). The condition of vaginal biocenosis was assessed according to «Femoflor-Screen», polymerase chain reaction in real time. The formation of biofilms was explored with the study of the ability of pure culture *Gardnerella* to adhesion on the surface of microplates and the addition of crystal violet indicator. Optical density was measured with the photometer «Multiskan EX-355» (Labsystems, China).

These vaginal microbiota of the patients in control group were inconsistent with microbiocenosis of I and II type (normocenosis, intermediate type). II type of the vagina normocenosis was found in 29,4 % patients with long usage of contraception up to 12 month. III type of vaginal microbiocenosis was observed in 55,8 % of examined patients within the duration of IUD use from 2 till 5 years. Microbiocenosis of women with IV type of smear was inconsistent with non-specific or hybrid vaginitis (IUD duration more than 5 years).

Changes of total bacterial exudates, detection of opportunistic or pathogenic flora, especially for mixed bacterial associations for women with intra-uterine devices gives rise to vaginal biofilm formation. The type of vaginal biocenosis depends on the duration of IUC use. pH level of vaginal secretion, which conforms to the quantitative evaluation of microbiocenosis and the availability of lactobacteria in it can be used as an indicator for

condition of vaginal biocenosis. pH level of vaginal secretion can be a screen control of vaginal biocenosis condition during intrauterine devices stay for the control of its durability in the uterus.

**Keywords:** contraception, biofilm, normocenosis, vaginal biocenosis.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ КОНТРАЦЕПЦИИ НА СОСТОЯНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА

Коваленко Т.И., Тищенко М.О., Вовк А.О.,  
Мишина М.М.

*Харьковский национальный медицинский университет,  
Украина*

Цель исследования – комплексная оценка различных типов вагинального биоценоза у женщин на фоне использования внутриматочных контрацептивов для выявления имплант-ассоциированной инфекции.

Проведена оценка клинического состояния, особенности микрофлоры влагалища и формирования биопленок у 64 женщин репродуктивного возраста с инертными внутриматочными контрацептивами (ВМК) второго поколения в период от 5 месяцев до 8 лет. pH вагинального секрета измеряли с помощью тест-полосок CITOLAB (Фармаско, Украина). Состояние биоценоза влагалища оценивали по данным «Фемофлор-скрин», полимеразной цепной реакции в реальном масштабе времени. Образование биопленок изучали с помощью способности чистой культуры Gardnerella к адгезии на поверхности полистироловых планшетов и добавления индикатора кристалл-Виолетта. Оптическая плотность биопленки измерялась на фотометре «Multiskan EX-355» (Labsystems, Китай).

Установлено, что у пациенток контрольной группы данные микробиоты влагалища отвечали микроценозу I и II типа (нормоценоз, промежуточный тип). II тип (нормоценоз) влагалища выявлен у 29,4% пациенток при продолжительности использования ВМК до 12 месяцев. III тип микробиоценоза влагалища наблюдался у 55,8% исследуемых при продолжительности использования ВМК от 2 до 5 лет. У женщин с IV типом мазка микробиоценоз отвечал неспецифическому или смешанному вагиниту (продолжительность использования ВМК более 5 лет).

Установлено, что изменение общей бактериальной массы, наличие условно-патогенной или патогенной флоры, особенно при смешанных бактериальных ассоциациях у женщин с внутриматочными контрацептивными средствами, способствует образованию вагинальной биологической пленки. Тип биоценоза влагалища зависит от продолжительности использования ВМК. В качестве индикатора состояния биоценоза влагалища может быть использован показатель pH секрета влагалища, который дает возможность количественной оценки микробиоты и наличия в ней лактобактерий. Показатель pH секрета влагалища, по всей вероятности, является скрининг-контролем состояния биотопа влагалища во время использования внутриматочного контрацептива с целью контроля продолжительности нахождения его в матке.

## რეზიუმე

კონტრაცეპციის გავლენა ვაგინური მიკრობიოცენოზის მდგომარეობაზე

ტ. კოვალენკო, მ. ტიშჩენკო, ა. ვოვკი, მ. მიშინა  
სარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სხვადასხვა ტიპის ვაგინური ბიოცენოზის კომპლექსური შეფასება იმპლანტასოცირებული ინფექციების გამოვლენის მიზნით ქალებში საშიფლოსნოსშიდა კონტრაცეპტივების გამოყენების ფონზე.

შეფასებულია კლინიკური მდგომარეობა, საშოს მიკროფლორის თავისებურებები და ბიოაპკის ფორმირება რეპროდუქციული ასაკის 64 ქალში მეორე თაობის ინერტული საშიფლოსნოსშიდა კონტრაცეპტივების გამოყენების პირობებში 5 თვიდან 8 წლამდე პერიოდის განმავლობაში. ვაგინური სეკრეტის pH განისაზღვრებოდა CITOLAB-ის (Farmasko, უკრაინა) ტესტ-ხოლგების გამოყენებით. საშოს ბიოცენოზი ფასდებოდა “ფემოლორ-სკრინის” მონაცემებით, პოლიმერაზული-ჯაჭვური რეაქციით, დროის რეალურ მასშტაბში. ბიოაპკის წარმოქმნა შეისწავლებოდა Gardnerella-ს სუფთა კულტურის პოლისტიროლურ პლანშეტებზე ადჰეზიურობის უნარის მიხედვით, კრისტალ-ვიოლეტის ინდიკატორის დამატებით. ბიოაპკის ოპტიკური სიმკვრივე განისაზღვრებოდა ფოტომეტრზე «MultiskanEX-355» (Labsystems, ჩინეთი).

დადგენილია, რომ საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებში საშოს მიკრობიოტის მონაცემები შეესაბამება I და II ტიპის მიკროცენოზს (ნორმოცენოზი, შუალედური ტიპი). საშოს II ტიპის მიკროცენოზი (ნორმოცენოზი) გამოუვლინდა პაციენტების 29,4%-ს საშიფლოსნოსშიდა კონტრაცეპტივების 12 თვემდე ხანგრძლივობით გამოყენების პირობებში. III ტიპის ბიოცენოზი აღინიშნა გამოკვლეულ პირთა 55,8%-ში საშიფლოსნოსშიდა კონტრაცეპტივების 2-დან 5 წლამდე ხანგრძლივობით გამოყენების პირობებში. IV ტიპის ბიოცენოზი შეესაბამებოდა არასპეციფიკურ ან შერეულ ვაგინიტს საშიფლოსნოსშიდა კონტრაცეპტივების 5 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში გამოყენების პირობებში.

დადგენილია, რომ საერთო ბაქტერიული მასის ცვლილებები, პირობით-პათოგენური და პათოგენური ფლორის არსებობა, განსაკუთრებით – შერეული ბაქტერიული ასოციაციების დროს, საშიფლოსნოსშიდა კონტრაცეპტივების გამოყენების შემთხვევაში ხელს უწყობს ვაგინური ბიოაპკის წარმოქმნას. საშოს ბიოცენოზის ტიპი დამოკიდებულია საშიფლოსნოსშიდა კონტრაცეპტივების გამოყენების ხანგრძლივობაზე. საშოს ბიოცენოზის მდგომარეობის ინდიკატორად გამოყენებულია pH-ის მაჩვენებელი, რაც იძლევა მიკრობიოტის რაოდენობრივი განსაზღვრის და მასში ლაქტობაქტერიის არსებობის დადგენის საშუალებას. საშიფლოსნოსშიდა კონტრაცეპტივების გამოყენების დროს საშოს სეკრეტის pH მაჩვენებელი, სავარაუდოდ, წარმოადგენს საშოს ბიოტოპის მდგომარეობის სკრინინგ-კონტროლს კონტრაცეპტივების საშიფლოსნოსში ყოფნის ხანგრძლივობის კონტროლის მიზნით.

## ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУР ЯИЧКА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН 22-35 ЛЕТ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Гогюр О.И., Кочержат О.И., Васыльченко М.М., Вакалюк И.И.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина*

На сегодняшний день мужская доля приходится на 55% бесплодия в Украине. Мужское бесплодие в мире и, в частности в Украине увеличивается с каждым годом, о чем отмечалось экспертами в ходе круглого стола в Украинском независимом информационном агентстве новостей. Доктор Свободного бельгийского университета, профессор Пауль Деврой отмечает, что у 15% населения выявлены проблемы, связанные с зачатием: «Это может быть обусловлено как мужским, так и женским фактором». Согласно статистик одной из клиник Киева: «В Украине около 1 млн. супружеских пар не имеют детей». На сегодня официально зарегистрировано 1214 бесплодных пар, среди которых у 419 отмечается именно мужской фактор бесплодия [2,8].

Согласно рекомендациям протоколов МЗ Украины, определение причины бесплодия у пары следует начинать с проведения спермограммы.

Известно, что к расстройствам сперматогенеза, кроме других заболеваний, приводит варикозное расширение вен семенного канатика и оболочек яичка, что сопровождается замедлением кровотока, гипоксией и местным повышением температуры [3,5,10]. Варикоцеле возникает вследствие почечно-яичкового рефлюкса, что на прямую зависит от клапанов яичковых вен.

В результате исследования гемодинамики в яичке 18 мужчин в возрасте 18-35 лет в условиях варикоцеле методами ультразвукового сканирования и цветовой ультразвуковой ангиографии установлено статистически достоверное уменьшение объема яичка, обратный кровоток в расширенных венах семенного канатика на фоне проведения пробы Вальсальвы и значительные отклонения в эякуляте, характеризующие патоспермию [4].

Значимая роль в развитии этой патологии принадлежит компрессии левой почечной вены и ее впадению в почечную вену под прямым углом. Данная проблема является актуальной в андрологии, так как при варикоцеле нарушение фертильности диагностируется в 80% случаев, а бесплодие - в 45% [1,9,10].

Для выявления причин развития мужского бесплодия при варикоцеле необходимо установить особенности регрессивных изменений в репродуктивном периоде онтогенеза, определить особенности строения гемомикроциркуляторного русла и паренхимы яичка и надъяичка у мужчин зрелого возраста (22-35 лет). В этот период при создании новой семейной пары, наибольшая ответственность направлена именно на репродуктивную функцию мужчины. Это касается не только воспроизведения себе подобных, но и мужской потенции. Ведь секс - это не только неотъемлемая часть интимной жизни, но и составная часть здоровья как женщины, так и мужчины [7].

В этом возрасте на эректильную функцию агрессивно влияют стресс и выброс адреналина, а на качественный и количественный состав спермограммы – инфекционные заболевания и возбуждение мужчины, которое не завершается эрекцией и эякуляцией, что непосредственно влияет и на созревание сперматозоидов, их анатомическую и гистологическую структуру, патологическое и физиологическое

развитие, созревание. В результате возникает простатит или воспаление предстательной железы, импотенция, преждевременная эякуляция в дальнейшем, а также - варикоцеле при хроническом переполнении кровью сосудов половых органов (чаще всего, возникает при чрезмерном увлечении мастурбацией) [2,6,8]. Вышеперечисленные воздействия влияют на гистологическую структуру кровеносных сосудов, паренхим яичка и надъяичка.

Изложенные предположения и изменения обнаружены исследователями в 2018 году посредством эхограмм, гистограмм, электронограмм и спермограмм у мужчин с варикоцеле. Доказано, что они могут стать причиной мужского бесплодия [1,5].

Таким образом, исследования гисто- и ультраструктур яичек у мужчин репродуктивного возраста по сей день требует детального изучения.

Целью исследования является определение гисто- и ультраструктурных изменений у мужчин в возрасте 22-35 лет при варикоцеле, приводящих к развитию бесплодия

**Материал и методы.** Исследованы 12 биоптатов яичек, извлеченных у мужчин 22-35 лет с диагностической целью при варикоцеле, фиксированных в растворе Буэна. Срезы с парафиновых блоков толщиной 7 - 8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с доокраской гематоксилином Эрлиха. На гистологических препаратах определяли диаметр извивистых семенных трубочек, количество в них сперматогоний, сперматозитов на стадии прелептотены, пахитены и сперматид 7-го этапа развития. Для оценки активности интерстициальных эндокриноцитов определяли объем их ядер, который рассчитывали с помощью эллипса  $V = \pi/6 \times LB2$  (Л.Е. Хесин, 1967), где  $V$  - объем ядра,  $L$  - максимальный диаметр,  $B$  - минимальный диаметр. Полученные результаты определяли в мкм<sup>3</sup>. Статистическую обработку материалов проводили с помощью компьютерной системы STATISTICA for Windows R. Часть материала для электронного исследования структур яичек проводили по общепринятым правилам. На ультрамикротоме Tesla BS-490A изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на медные бленды, дополнительно контрастировали цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе ПЕМ-125К (ООО "НПП "Академприбор", Украина) с ускоряющим напряжением 75 кВ с последующим фотографированием при увеличении от 4000 до 16000 раз.

**Результаты и обсуждение.** По результатам ультраструктурного исследования яичек установлено сужение просвета кровеносных сосудов за счет набухания цитоплазмы эндотелиоцитов, внутренней цитолеммы, которая образует различной формы и высоты выступления, ядра клеток которой деформированы, что свидетельствует о значительных ультраструктурных изменениях при варикоцеле (рис. 1).

Практически все ультраструктурные комплексы и элементы расширены, в определенной степени деформированы ввиду набухания разной степени. Цитоплазма клеток вакуолизирована, митохондрии с редуцированными гребнями, их количество значительно уменьшено, элементы эндоплазматической сети и комплексы Гольджи - расширены. В ап-

парате специализированных соединений поддерживающих эпителиоцитов, микрофиламенты редуцированы, цистерны эндоплазматической сети расширены. Ядра поддерживающих эпителиоцитов с инвагинациями и просветленной кариплазмой, перинуклеарное пространство неравномерно расширено.

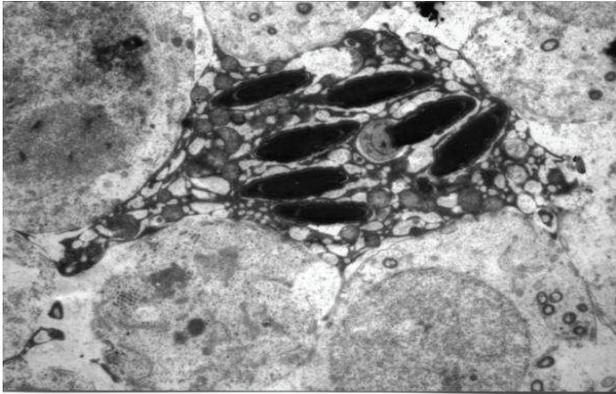


Рис. 1. Вакуолизация цитоплазмы интерстициального эндокриноцита с накоплением капель жира в яичке мужчины в возрасте 35 лет при варикоцеле. Электронограмма. Сб. х 5000

Четко прослеживается влияние изменений гисто- и ультраструктуры при варикоцеле на сперматогенез. Исследование показало изменения различного характера с отрицательным количественным составом клеток на разных стадиях своего развития, больше в сперматоцитах и сперматиде, на что указывает их выраженный цитоллиз (рис. 2).

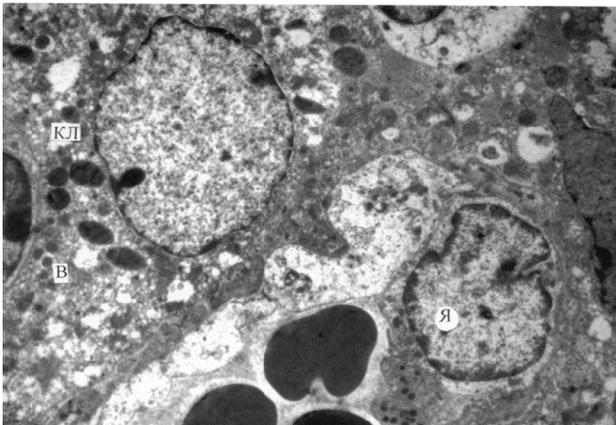


Рис. 2. Сперматоцит на стадии пахитены с цитоллизом и деструкцией сперматид в яичке мужчины в возрасте 35 лет при варикоцеле. Электронограмма. Сб. х 4000

В результате проведенного исследования установлено достоверное уменьшение диаметра извилистых семенных трубочек у мужчин 22-35 лет при варикоцеле ( $163,91 \pm 4,24$  мкм,  $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем ( $218,63 \pm 2,95$  мкм). Увеличены и значительно расширены соединительнотканые элементы при варикозно расширенных венах, напоминающих тяжи искажающих и утолщающих собственную оболочку извилистых семенных трубочек, что негативно влияет, прежде всего, на клеточный состав в трубочках. В частности, при данной патологии количественно уменьшаются клетки сперматогенного эпителия в извилистых семенных трубочках в 78%, особенно сперматоцитов на

стадии пахитены и сперматид седьмого этапа развития -  $98,94 \pm 2,79$  и  $187,45 \pm 5,32$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Количество интерстициальных эндокриноцитов в яичке при варикоцеле уменьшено, а объем их ядер, в среднем, составил  $69,37 \pm 1,0$  мкм<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ , в контроле -  $74,54 \pm 1,0$  мкм<sup>3</sup>. Неблагоприятно отражается на репродуктивной функции таких мужчин, и является причиной бесплодия, о чем свидетельствует обнаруженная нами атрофия части извилистых семенных трубочек. В 28,2% из них имеется тяжелая степень расстройства сперматогенеза, а 23,6% семенных трубочек были опустошены. Значительно уменьшилось количество сперматоцитов и сперматид. Изменения компонентов гематотестикулярного барьера могут привести как к увеличению проницаемости различных микроорганизмов так и к развитию аутоиммунной редукции, что свидетельствует о повышенной чувствительности мужского организма при данной патологии в возрасте 22-35 лет до возникновения у них инфекций, передаются мочеполовых путей.

Таким образом, уменьшение диаметра извилистых семенных трубочек и объема ядер интерстициальных эндокриноцитов на фоне выраженных ультраструктурных изменений в гемокapиллярах, собственной оболочке извилистых семенных трубочек и поддерживающих эпителиоцитах имеет прямое влияние на созревание мужских половых клеток, что негативно влияет на мужскую репродуктивную функцию.

**Вывод.** В условиях варикозно расширенных вен семенного канатика у мужчин в возрасте 22-35 лет наблюдается значительное уменьшение диаметра извилистых семенных трубочек, снижение количества в них сперматоцитов (до 60%), сперматид (до 50%), а также объема ядер интерстициальных эндокриноцитов (до 70%), что способствует возникновению мужского бесплодия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Небесна З.М. Структурно-функціональні особливості кровоносних судин і гемодинаміки яєчка у чоловіків різного віку / З.М. Небесна, О.І. Готюр // Світ медицини та біології. – 2017. – № 1(59). – С. 133 – 136.
2. Hamada A. et al. Varicocele and Male Infertility. Current Concepts, Controversies and Consensus // Springer International Publishing. – 2016. – 107 p.
3. Грицуляк Б.В. Гісто – та ультраструктурні зміни у звивистих сім'яних трубках яєчка чоловіків репродуктивного віку при водяниці / Б.В. Грицуляк, В.Б. Грицуляк, О.Я. Глодан та ін // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Вип.1, Том 1(148). – С. 262 – 264.
4. Готюр О.І. Гемомікроциркуляторное русло оболочек яєчка у мужчин зрелого возраста в норме и в условиях варикоцеле / О.І. Готюр // Научное обозрение. – 2013. – №5. – С. 146 – 149.
5. Готюр О.І. Структурно-функціональні зміни в яєчку і еякулаті при лівосторонньому варикоцеле / І.О. Готюр., В.Б. Грицуляк // Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної медичної конференції «Сучасна медицина: тенденції та перспективи розвитку» (Республіка Польща, Жешув, 09.07.2018). – 2018. – С.74 – 78.
6. Jungwirth A. (Chair) et al. Guidelines on Male Infertility // European Association of Urology. – 2015. – 42 p.
7. Lotti F. Sexual dysfunction and male infertility / F. Lotti, M. Maggi // Nat Rev Urol. 2018. – 15(5). – P. 287–307.
8. Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L, et al. Infertility as a

proxy of general male health: results of a cross-sectional survey // *Fertil Steril.* – 2015. – 104(1). – P.48 – 55.

9. Clavijo RI. Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men / RI. Clavijo, R. Carrasquillo, R. Ramasamy // *Fertil Steril.* – 2017. – 108(3). – P.364–9.

10. Jensen CFS, Ostergren P, Dupree JM, et al. Varicocele and male infertility // *Nat Rev Urol.* – 2017. – 14(9). – P.523 – 33.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF THE HISTO- AND ULTRASTRUCTURE ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION IN MAN 22-35 YEARS AT VARICOCELE

Hotiur O., Kocherzhat O., Vasilechko M., Vakalyuk I.

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine*

To find out whether histo- and ultrastructural changes which occurs in men 22-35 years old with varicocele that could lead to infertility?

Used 12 testicular biopsy specimens collected from males 22 to 35 years old for diagnostic purposes with varicocele fixed in Buen's solution. Sections of paraffin blocks 7 to 8 micrometers thick were stained with hematoxylin and eosin with Ehrlich hematoxylin staining. To assess the activity of interstitial endocrinocytes, the volume of nuclei was calculated using an ellipse  $V = \pi/6 \times LB^2$  (L.E. Hesin, 1967), where V - is the volume of the nucleus, L - is the maximum diameter, B - is the minimum diameter. The results obtained were determined in micrometers. Part of the material for electron microscopic examination of the testicular structures was performed according to generally accepted rules. The TeslaBS-490A ultramicrotome made ultra-thin sections, mounted them on copper apertures, further contrasted with lead citrate and studied in a PEM-125K electron microscope with an accelerating voltage of 75 kV and subsequent photography at magnification from 4000 to 16000 times. Statistical processing of materials was performed using a computer system STATISTICA for Windows R.

As a result of ultrastructural examination of the testicle, the narrowing of the lumen of the blood vessels due to the swelling of the endothelial cells cytoplasm, the inner cytolemus of which forms different shapes and the height of the projection, the nuclei of which cells are deformed, indicating significant ultrastructural changes in varicocele were established.

The effect of changes in histo- and ultrastructure on varicocele and on spermatogenesis is determined. We found changes of different nature with negative quantitative composition of cells at different stages of their development, to a greater extent in spermatocytes and spermatids, their pronounced cytolysis, atrophy of a part of the meandering tubules, in 28.2% of which there is a severe degree of spermatogenesis disorders, and 23.6% of the tubules were emptied. Also, the number of spermatocytes and spermatids decreased significantly ( $p < 0.05$ ).

We found a significant reduction in the diameter of the meandering tubules in men 22-35 years of age with varicocele  $163.91 \pm 4.24$  micrometers<sup>3</sup> compared with the control  $218.63 \pm 2.95$  micrometers<sup>3</sup> ( $p < 0.05$ ). The spermatogenic epithelium cells in the meandering tubules in this pathology were quantitatively reduced by 78%, especially spermatocytes at the pachytene stage and spermatids of the 7th stage of development ( $98.94 \pm 2.79$  and  $187.45 \pm 5.32$  respectively  $p < 0.05$ ). The number of interstitial endocrinocytes in the testicle at varicocele was

reduced, and the volume of their nuclei averaged  $69.37 \pm 1.0$  micrometers.

All of the above adversely affects the male reproductive function, and is a cause of infertility, as evidenced by the atrophy found in the part of the meandering tubules.

In conditions of varicose veins of the spermatic cord in men aged 22 - 35 years there is a significant decrease in the diameter of the meandering tubules, a decrease in the number of spermatocytes (up to 60%), spermatids (up to 50%), as well as the volume of nuclei interstitial endocrinocytes (up to 70%), which contributes to the development of male infertility.

**Keywords:** testicle, meandering tubules, varicocele.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУР ЯИЧКА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН 22-35 ЛЕТ ПРИ ВАРИКОЦЕЛЕ

Готюр О.И., Кочержат О.И., Васыльченко М.М., Вакалюк И.И.

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина*

Цель исследования – выявить гисто- и ультраструктурные изменения, приводящие к бесплодию, у мужчин в возрасте 22-35 лет при варикоцеле.

В исследовании использованы 12 образцов биопсии яичка, фиксированных в растворе Буэна, взятых у мужчин в возрасте 22-35 лет с диагностической целью при варикоцеле.

По результатам ультраструктурного исследования яичек четко прослеживается влияние изменений гисто- и ультраструктуры на сперматогенез при варикоцеле. Исследование выявило изменения различного характера с отрицательным количественным составом клеток на разных стадиях развития, больше в сперматоцитах и сперматиде, их выраженный цитоллиз, атрофию части извилистых семенных трубочек; в 28,2% из них отмечена тяжелая степень расстройств сперматогенеза, 23,6% семенных трубочек были опустошены. Значительно уменьшилось также количество сперматозоидов и сперматид.

Таким образом, у мужчин в возрасте 22-35 лет в условиях варикозно расширенных вен семенного канатика выявлено значительное уменьшение диаметра извилистых семенных трубочек, понижение в них количества сперматоцитов (до 60%), сперматид (до 50%), а также объема ядер интерстициальных эндокриноцитов (до 70%), что способствует развитию мужского бесплодия.

## რეზიუმე

სათესლეს ჰისტო- და ულტრასტრუქტურების მდგომარეობის გააღებნა 22-35 წლის ასაკის მამაკაცების რეპროდუქციულ ფუნქციაზე ვარიკოცელეს დროს

ო. გოტიური, ო. კოჩერჯატი, მ. ვასილჩენკო, ი. ვაკალიუკი

*ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა*

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰისტო- და ულტრა-

სტრუქტურული ცვლილებების და ამ მიზეზით უნაყოფობის განვითარების შესაძლებლობის განსაზღვრა 22-35 წლის ასაკის მამაკაცებში ვარიკოცელეს დროს.

ვარიკოცელეს დიაგნოსტიკის მიზნით კვლევაში გამოყენებული იყო 22-35 წლის ასაკის მამაკაცების სათესლეს ბიოფსიის 12 ნიმუში, დაფიქსირებული ბუენის ხსნარში.

სათესლეების ულტრასტრუქტურული კვლევის შედეგების მიხედვით მკაფიოდ ისახება ჰისტო- და ულტრასტრუქტურული ცვლილებების გავლენა სპერმატოგენეზზე ვარიკოცელეს დროს. გამოვლინდა სხვადასხვა ხასიათის ცვლილებები უჯრედების უარყოფითი რაოდენობრივი შემადგენლობით განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე, მეტად – სპერმატოციტებსა და სპერმატიდებში, ასევე, მათი გამოსა-

ტული ციტოლიზი, სათესლეს კლაკნილი მილაკების ატროფია, მათგან 28,2%-ში აღინიშნა სპერმატოგენეზის მძიმე დარღვევა, 23,6%-ში სათესლეს მილაკები იყო დაცლილი; მნიშვნელოვნად იყო შემცირებული, ასევე, სპერმატოციტების და სპერმატიდების რაოდენობა.

ამრიგად, 22-35 წლის ასაკის მამაკაცებში სათესლე ბაგირაკის ვენების ვარიკოზული გაგანიერების პირობებში გამოვლინდა სათესლეს კლაკნილი მილაკების დიამეტრის მნიშვნელოვანი შემცირება, მათში სპერმატოციტების (60%-მდე) და სპერმატიდების (50%-მდე) რაოდენობის, ასევე, ინტერსტიციული ენდოკრინოციტების ბირთვების მოცულობის (70%-მდე) შემცირება, რაც ხელს უწყობს მამაკაცების უნაყოფობის განვითარებას.

## ESR1 GENE RELATED RISK IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC INFERTILITY AND EARLY PREGNANCY LOSS IN MARRIED COUPLES

<sup>1,2</sup>Fishchuk L., <sup>1,2</sup>Rossokha Z., <sup>2,3</sup>Sheyko L., <sup>2,3</sup>Brisevac L., <sup>2,3</sup>Gorovenko N.

<sup>1</sup>State Institution Reference-centre for Molecular Diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine, Kyiv,

<sup>2</sup>State Institute of Genetic and Regenerative Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv;

<sup>3</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

At present the urgent issue of obstetrics and gynecology is reproductive disorders which present a severe medical, social and economic problem. Regardless of the fact, that modern diagnostic methods give a possibility to determine the reason for infertility of both men and women, most couples still receive the diagnosis of idiopathic infertility. Despite the capacity of medicine, the level of early reproductive losses (ERL) is as high as 10 to 20% from the total number of pregnancies without any downward trend [23]. Thus, the efforts of modern science are aimed at developing genetic testing which plays an important role and is actively used in reproductive medicine for determining the reasons for infertility and reproductive losses [4].

One of the factors, which may lead to reproductive losses, is the impact of estrogens – a group of female sex hormones, related to the functioning of gonadotrophic hormones and their regulation. By their chemical structure, estrogens are divided into steroid estrogens (natural hormones and their derivatives): ethynyl estradiol, estrone, estradiol, estriol; conjugated estrogens and compounds of non-steroidal structure (synthetic preparations): hexestrol, dimestrol. The biological action of estrogens is mediated via binding to specific receptors, which are ligand-dependent transcription factors. Two types of receptors are distinguished in humans –  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) and  $\beta$  (ER $\beta$ ) [8]. The literature data indicate that the main mediator of female and male reproduction is ER $\alpha$ , while the role of ER $\beta$  in the reproductive function is yet to be identified in full detail [12, 14].

The *ESR1* gene, encoding ER $\alpha$ , is located on the long chromosome arm 6 (6q25.1) and contains 8 exons [21]. It is mostly expressed in endometrium, breast, stromal cells of the ovaries and hypothalamus, in the prostate and testicles of men, as well as in bones, endothelium, smooth vascular muscles, brain, liver, kidneys and eyes [6].

The genetic screening of *ESR1* gene loci determined a great number of polymorphisms – over 2,000, but the most studied ones among them were A-351G (or XbaI, rs9340799) and T-397C (or PvuII, rs2234693) in intron 1 [2]. It should be noted that there is no clear hypothesis to explain the connection between these polymorphic variants and functional specificities of the encoded product of *ESR1* gene. For instance, the polymorphic variants A-351G and T-397C are known to be in unbalanced linkage, but this linkage is not complete. The alternative hypothesis states that these polymorphic variants may be in unbalanced linkage with other polymorphic variants of the gene *ESR1* or, which is less probable, with polymorphic variants of the neighboring genes [10]. If the work of Herrington *et al.* [11] is taken into consideration, one may assume that polymorphic variants A-351G and T-397C are associated with the decreased expression level of the gene *ESR1*, which, in its turn, leads to the reduction in the intensity of signal transmission from estrogen.

There are articles on the investigation of associations between polymorphic variants A-351G and T-397C of the gene *ESR1* and different reproductive disorders in women [3, 13, 19, 24] and men [7, 9, 15], but their results are rather contradictory. In addition, these articles have mostly viewed on one of specific variants of *ESR1* gene. The aim of the study was to assess genetic risk of reproductive disorders in married couples, conditioned by the polymorphic variants A-351G and T-397C of *ESR1* gene.

**Material and methods.** The investigation involved 412 persons – 206 married couples: 69 married couples (group I) with natural idiopathic sterility, lasting over 5 years, and 137 married couples (group II) with early reproductive losses in their past medical history. The exclusion criteria of the investigation were as follows: karyotype abnormalities, obesity, somatic and oncologic pathology, chronic infectious diseases and sexually

transmitted infections, azoospermia and/or presence of Y-chromosome deletions in men. The patients, involved in the study, were subject to medical and genetic consulting and survey, the collection of data about their lifestyle and bad habits. All the patients gave their informed consent for the participation in the investigation, which had been approved by the bioethics committee. The data of population frequencies for the European population, obtained from the open database of 1000 Genomes project, were used as a comparison group [1].

The molecular and genetic investigation of the polymorphic variants of the gene *ESR1* was conducted using modified protocols by the method of polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphisms [16, 20].

The statistical analysis of the results was conducted using the MS Excel software package and SPSS 17.0 program. The genotype frequencies for each polymorphic variant of the gene *ESR1* were checked in terms of correspondence to Hardy-Weinberg equilibrium.

The reliability of differences was determined using the criterion  $\chi^2$  at the significance level of  $p < 0.05$ . The association between the polymorphic variants of the gene *ESR1* and their combinations and the risk of developing reproductive disorders was investigated using the estimation of the odds ratio index (OR) within 95% of the confidence interval (CI). The determination

of possible models of inheritance by specific loci (codominant, dominant, recessive, over-dominant and log-additive) was conducted by the method of logistic regression in the open access program SNPStats [22], here the best model of inheritance was selected by the lowest Akaike information criterion (AIC).

**Results and discussion.** The genetic investigation determined genotype frequencies by the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* and established the best models in the groups with reproductive disorders (Table 1). The established distribution of genotypes by the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* in the groups with reproductive disorders had no reliable differences from theoretically expected one according to Hardy-Weinberg law.

As seen from the data of Table 1, log-additive models were the best models of inheritance in the general, first and second groups of the investigation. Here, in case of allele -351G in the general group and group I of the investigation, there was a reliable increase in the risk of developing reproductive disorders, namely, idiopathic infertility which was confirmed with the results of the statistical analysis (OR=1.34, 95% CI: 1.10-1.63 and OR=1.77, 95% CI: 1.34-2.34, respectively). Taking into consideration gender specificities regarding the function of estrogens and their receptors in the organism, on the next stage of the analysis general groups of the investigation were divided by gender, and the genetic risk models were estimated for them. The best

Table 1. The analysis of the genotype frequency distribution by the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* in the investigation groups

	Number, n (%)			Best model of risk p OR (95% CI)	AIC
	-351AA	-351AG	-351GG		
<b>General groups</b>					
General group/ Population	163 (36.9)	191 (46.4)	58 (14.1)	Log-additive* 0.0036 1.34 (1.10-1.63)	1254.9
	238 (47.3)	220 (43.7)	45 (8.9)		
Group I/ Population	44 (31.9)	67 (48.6)	27 (19.6)	Log-additive* 0.0001 1.77 (1.34-2.34)	655.6
	238 (47.3)	220 (43.7)	45 (8.9)		
Group II/ Population	119 (43.4)	124 (45.3)	31 (11.3)	Log-additive 0.2 1.16 (0.92-1.45)	1011
	238 (47.3)	220 (43.7)	45 (8.9)		
<b>Men</b>					
General group, men/ Population, men	83 (40.3)	88 (42.7)	35 (17)	Recessive* 0.0088 2.13 (1.14-3.89)	612.8
	105 (43.8)	114 (47.5)	21 (8.8)		
Group I, men/ Population, men	18 (26.1)	35 (50.7)	16 (23)	Log-additive* 0.0004 2.06 (1.37-3.10)	323.2
	105 (43.8)	114 (47.5)	21 (8.8)		
Group II, men/ Population, men	65 (47.5)	53 (38.7)	19 (13.9)	Over-dominant 0.097 0.70 (0.45-1.07)	495.4
	105 (43.8)	114 (47.5)	21 (8.8)		
<b>Women</b>					
General group, women / Population, women	80 (38.8)	103 (50)	23 (11.2)	Dominant* 0.011 1.61 (1.11-2.33)	640.8
	133 (50.6)	106 (40.3)	24 (9.1)		
Group I, women/ Population, women	26 (37.7)	32 (46.4)	11 (15.9)	Log-additive* 0.031 1.53 (1.04-2.26)	338.7
	133 (50.6)	106 (40.3)	24 (9.1)		
Group II, women/ Population, women	54 (39.4)	71 (51.8)	12 (8.8)	Over-dominant* 0.028 1.59 (1.05-2.42)	513.3
	133 (50.6)	106 (40.3)	24 (9.1)		

note: reliable models of inheritance are marked \*

and statistically significant models of inheritance for men of the general group and group I were recessive and log-additive models, respectively (Table 1). Both models indicated the increase in the risk of reproductive disorders, namely, idiopathic infertility, 2.13 and 2.06 times in case of present genotype -351GG or allele 351G respectively. No reliable differences were found for men of group II which proves the absence of the impact of the mentioned male polymorphic variant of the gene on the increasing risk of early reproductive losses in the married couples.

The analysis of the best models among women (Table 1) determined that the dominant model was the best and statistically significant in the general group of women. Therefore, the risk of developing reproductive disorders increases 1.61 times if women have genotypes -351AG and -351GG compared to genotype -351AA, for which the protective effect was established. A significant log-additive model was the best among women of group I according to which the presence of allele -351G is associated with more than 1.5-fold increase in the risk of developing idiopathic infertility. Significant differences were also determined by us regarding women of group II of the investigation on the risk of developing early reproductive losses: we have established a significant 1.59-fold increase in the risk (compared to the best over-dominant model). Therefore, we can make a conclusion that, contrary to men, the women from the investigated married couples had the association of polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* with the risk of developing both idiopathic infert-

tility and early reproductive losses.

The results, obtained by us, are confirmed by the results of other experimental groups who demonstrated the association between the presence of genotype -351GG of the gene *ESR1* and the risk of women developing infertility [18]. Also, different experimental groups demonstrated that in case of the presence of genotype -351GG in women, there was a reliable increase in the risk of developing recurrent spontaneous abortions [17, 24]. As for men, we have not found any data on determining the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* in men from the families which have reproductive disorders.

The distribution of genotype frequencies by the polymorphic variant -397C of the gene *ESR1* in the investigation groups and the results of analysis for the best model of inheritance are presented in Table 2. The distribution of genotype frequencies by the polymorphic variant -397C of the gene *ESR1* in the investigation groups corresponds to the theoretically expected ones according to Hardy-Weinberg law. The exception was found only in group II of men, who demonstrated the deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium due to excessive number of homozygotes -391TT of the gene *ESR1* which may be explained by the presence of unbalanced linkage. The work of J. J. Galan *et al.* regarding the men with azoospermia also demonstrated the deviation from Hardy-Weinberg equilibrium due to excessive number of homozygotes -391TT of the gene *ESR1* [7].

Table 2. The analysis of the genotype frequency distribution by the polymorphic variant T-397C of the gene *ESR1* in the investigation groups

	Number, n (%)			Best model of risk P OR (95% CI)	AIC
	-397TT	-397TC	-397CC		
<b>General groups</b>					
General group/ Population	125 (30.3)	198 (48.1)	89 (21.6)	Recessive 0.12	1261
	166 (33)	249 (49.5)	88 (17.5)	1.30 (0.94-1.80)	
Group I / Population	26 (18.8)	76 (55.1)	36 (26.1)	Log-additive* 0.0006	660.1
	166 (33)	249 (49.5)	88 (17.5)	1.61 (1.22-2.12)	
Group II / Population	99 (36.1)	122 (44.5)	53 (19.3)	Over-dominant 0.18	1010.9
	166 (33)	249 (49.5)	88 (17.5)	0.82 (0.61-1.10)	
<b>Men</b>					
General group, men / Population, men	66 (32)	93 (45.1)	47 (22.8)	Recessive 0.16	617.7
	74 (30.8)	124 (51.7)	42 (17.5)	1.39 (0.87-2.22)	
Group I, men/ Population, men	10 (14.5)	39 (56.5)	20 (29)	Log-additive* 0.0028	323.2
	74 (30.8)	124 (51.7)	42 (17.5)	1.83 (1.22-2.75)	
Group II, men/ Population, men	56 (40.9)	54 (39.4)	27 (19.7)	Over-dominant* 0.022	492.8
	74 (30.8)	124 (51.7)	42 (17.5)	0.61 (0.40-0.93)	
<b>Women</b>					
General group, women / Population, women	59 (28.6)	105 (51)	42 (20.4)	Dominant 0.14	645.1
	92 (35)	125 (47.5)	46 (17.5)	1.34 (0.90-1.99)	
Group I, women/ Population, women	16 (23.2)	37 (53.6)	16 (23.2)	Dominant 0.057	339.7
	92 (35)	125 (47.5)	46 (17.5)	1.78 (0.96-3.29)	
Group II, women/ Population, women	43 (31.4)	68 (49.6)	26 (19)	Dominant 0.7	517.6
	92 (35)	125 (47.5)	46 (17.5)	1.18 (0.76-1.83)	

note: \* - reliable models of inheritance are marked

No reliable differences were found while conducting comparisons for the general group of patients. In comparison to the population group, the reliable log-additive model was determined for group I, which indicated the 1.61-fold increase in the risk of idiopathic infertility if the patients had allele -397C. In comparison with the population group, men from group I demonstrated the reliable 1.83-fold increase in the risk of idiopathic infertility according to the best log-model if allele -397C was present. According to the best over-dominant model, the protective effect was noted for group II of men if genotype -397TC of the gene *ESR1* was present, i.e. there was a considerable decrease in early reproductive losses if this male genotype was present in the married couple. In our opinion, the predominant protective impact of the heterozygous variant is conditioned by the specificities of the linked inheritance of both polymorphic variants of the gene, investigated by us. The mentioned linked inheritance can be confirmed by the analysis of genotype combinations in patients. No reliable models of inheritance were determined for the investigated groups of women, which indicates the prognostic significance of the investigated polymorphic variant notably for men, and the need of its obligatory determination notably in men from the married couples with reproductive disorders. We have not found any data on determining the polymorphic variant T-397C of the gene *ESR1* in men from the families which have reproductive disorders.

The complex assessment of the impact of the genetic component on the risk of developing reproductive disorders, using the analysis of both polymorphic variants of the gene, involved the analysis of all the possible frequencies of genotype combinations by the polymorphic variants A-351G and T-397C of the gene *ESR1* in the investigation groups. A total of 9 possible combinations of genotypes were analyzed for each group. The

reliable differences, revealed during this analysis, are presented in Table 3.

We established that the combination of genotypes -351AA/-397TT and -351AA/-397TC in the investigation groups has a protective effect regarding the risk of developing reproductive disorders: the presence of this combination of genotypes in the general group was associated with the decrease in the risk of reproductive disorders in the married couples 1.67 times, idiopathic infertility – 2.12 times, early reproductive losses – 2.27 times, and male infertility – 2.63 times. On the contrary, the presence of the combination of genotypes -351GG/-397CC was associated with the increase of the corresponding risk: reproductive disorders in married couples in general – 1.67 times, idiopathic infertility – 2.48 times, reproductive disorders in men in general – 2.13 times, and male infertility – 3.15 times. The 1.55-fold increase in the risk was demonstrated only for men from the married couples with early reproductive losses in case of the present combination of genotypes -351AA/-397TT along with the 2.45-fold decrease in the corresponding risk if the combination of genotypes -351AA/-397TC was present. The determined specificities result from the linked inheritance of not only these two loci but also others in the gene *ESR1* and indicate that the investigated genetic variants are not a decisive factor in the development of early reproductive losses in the married couples. No reliable differences were revealed in the group of women, thus, the combination of genotypes had a decisive impact notably on reproductive disorders in men from the investigated married couples.

The next stage of assessment was the analysis of haplotype frequencies in the investigation groups. The reliable differences, revealed during this analysis, are presented in Table 4.

Table 3. The reliable differences in the frequency of genotype combinations by the polymorphic variants A-351G and T-397C of the gene *ESR1*

Investigation groups	Genotype combination	Frequencies, n (%)	$\chi^2$	OR (95% CI)	p-value
General group/ Population	-351AA/-397TC	32 (7.8)/ 62 (12.3)	5.11	0.60 (0.38-0.94)	0.015
General group/ Population	-351GG/-397CC	58 (14.1)/ 45 (8.9)	5.97	1.67 (1.10-2.52)	0.0146
Group I / Population	-351AA/-397TT	26 (18.8)/ 166 (33)	10.35	0.47 (0.30-0.75)	0.0013
Group I / Population	-351GG/-397CC	27 (19.6)/ 45 (8.9)	12.25	2.48 (1.47-4.17)	0.0005
Group II / Population	-351AA/-397TC	16 (5.8)/ 62 (12.3)	8.26	0.44 (0.25-0.78)	0.004
General group, men/ Population, men	-351GG/-397CC	35 (17)/ 21 (8.8)	6.86	2.13 (1.20-3.80)	0.0088
Group I, men/ Population, men	-351AA/-397TT	10 (14.5)/ 74 (30.8)	7.23	0.38 (0.18-0.78)	0.0072
Group I, men/ Population, men	-351GG/-397CC	16 (23.2)/ 21 (8.8)	10.6	3.15 (1.54-6.44)	0.0011
Group II, men/ Population, men	-351AA/-397TT	56 (40.9)/ 74 (30.8)	3.89	1.55 (1.00-2.40)	0.0485
Group II, men/ Population, men	-351AA/-397TC	7 (5.1)/ 28 (11.7)	4.45	0.08 (0.04-0.18)	0.0349

Table 4. The reliable differences in the frequency of haplotypes by polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1*

Investigation groups	Haplotype	Frequencies	OR (95% CI)	p-value
General group/ Population	-351G/-397C	0.3712/ 0.3082	1.28 (1.05-1.57)	0.015
Group I / Population	-351G/-397C	0.4384/ 0.3082	1.80 (1.35-2.42)	0.0001
Group I, men/ Population, men	-351G/-397C	0.4855/ 0.325	2.10 (1.37-3.23)	0.0008
General group, women/ Population, women	-351G/-397C	0.3589/ 0.2928	1.36 (1.01-1.81)	0.04
Group I, women/ Population, women	-351G/-397C	0.3913/ 0.2928	1.56 (1.04-2.35)	0.032
Group II, men/ Population, men	-351A/-397C	0.062/ 0.1083	0.55 (0.31-0.98)	0.042

The results of the analysis demonstrate that the presence of haplotype -351G/-397C by the polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1* is associated with the increasing risk of developing reproductive disorders, and the maximal value (OR=2.10, 95% CI:1.37-3.23) was obtained for group I of men for the increasing risk of infertility in the married couples. On the contrary, the presence of haplotype -351A/-397C in men from the married couples with reproductive disorders is associated with the 1.82-fold decrease in the risk, i.e. with the protective effect contrary to women, for whom no effect related to early reproductive losses was determined. The association between haplotype -351G/-397C and the increasing risk of female infertility was determined in women, but the odds ratio index for the determined effect is lower compared to men.

The obtained results demonstrate the association between the polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1* and the risk of developing reproductive disorders – idiopathic infertility and early reproductive losses. The highest number of reliable models of inheritance was noted for the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1*. It is noteworthy that our results are confirmed with the results of other authors. For instance, the work of N. Anousha *et al.* showed the protective effect of the haplotype -351A/-397T regarding the risk of spontaneous abortions in women [2]. And the group of researchers, headed by H. Pan, indicated in their research that there is association between the haplotype -397C/-351G by the investigated polymorphic variants of the gene *ESR1* and the increased risk of recurrent spontaneous abortions for women [17].

It is also interesting that if the investigation groups are divided by gender, reliable differences are observed in the groups of men. Unfortunately, we have not found any literature data about the study of polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1* in the married couples. Only the work of R. M. Corbo *et al.* demonstrated that the presence of genotype -351AA and the combination of genotypes -351AA/-391TT of the gene *ESR1* in men is reliably associated with a higher number of children in the families [5]. As for the men from the married couples with early reproductive losses, the results of the investigation, conducted by scientists, headed by C. N. Jayasena demonstrated that men-partners of women with ERL had lower concentrations of serum testosterone and estrogen compared against the control [13]. Still, the mechanisms of this impact and their connection to the genetic factors are yet to be studied and thus require further investigation. A possible explanation may be that the genes, car-

rying the paternal “trace”, play an important role in regulating placentation. It has been illustrated with the study which demonstrated that a small number of mouse embryos from two parental genomes (androgenotes), which developed up to the implantation stages, had well-developed placenta, but demonstrated rather limited development of the embryo. On the contrary, the embryos from two maternal genomes (parthenogenotes) demonstrated better embryonic development but poor growth of placenta [13]. The interactions of paternal and maternal genotypes in the married couples require further investigation.

**Conclusions.** Therefore, during our study we have obtained the data about the molecular profile of reproductive disorders (idiopathic infertility and early reproductive losses) in the married couples by the polymorphic variants A-351G and T-391C of the gene *ESR1*. It was demonstrated that the variants of gene A-351G determine both the increasing risk of developing reproductive disorders and protective effects in the married couples. It was determined that the presence of genotype -351GG and the combination of genotypes -351GG/-397CC by the gene *ESR1* in men were associated with more than 2.5-fold increase in the risk of developing idiopathic infertility in the married couples. The association between the polymorphic variant A-351G of the gene *ESR1* and the increasing risk of developing idiopathic infertility and early reproductive losses was determined in women from the examined married couples, but it was lower – 1.5-fold. The effect, which would be more expressed in women than in men, was demonstrated neither during the analysis of variant T-391C of the gene *ESR1* nor for the combinations of genotypes by both genetic variants of haplotypes.

The obtained results demonstrated new view about the *ESR1* identical genetic mechanisms of developing idiopathic infertility and early pregnancy loss in couples. These determined specificities highlight the need of conducting genetic investigations of both *ESR1* polymorphic variants in couples and the significance of searching for phenotypic manifestations of investigated reproductive disorders which occurred due to genetic variants.

## REFERENCES

- 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. // *Nature*. 2015;526(7571):68-74.
- Anousha N, Hossein-Nezhad A, Biramijamal F, Rahmani A, Maghbooli Z, Aghababaei E, et al. Association study of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with spontaneous abortion:

is this a possible reason for unexplained spontaneous abortion? // *Biomed Res Int*. 2013;256470.

3. Bahia W, Soltani I, Haddad A, Soua A, Radhouani A, Mahdhi A, et al. Association of genetic variants in Estrogen receptor (*ESR1*) and *ESR2* with susceptibility to recurrent pregnancy loss in Tunisian women: a case control study. // *Gene*. 2020;736:144406.
4. Cariati F, D'Argenio V, Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. // *J Transl Med*. 2019;17(1):267.
5. Corbo RM, Ulizzi L, Piombo L, Martinez-Labarga C, De Stefano GF, Scacchi R. Estrogen receptor alpha polymorphisms and fertility in populations with different reproductive patterns. // *Mol Hum Reprod*. 2007;13(8):537-40.
6. Edgar R, Mazor Y, Rinon A, Blumenthal J, Golan Y, Buzhor E, et al. LifeMap Discovery™: the embryonic development, stem cells, and regenerative medicine research portal. // *PLoS One*. 2013;8(7):e66629.
7. Galan JJ, Buch B, Cruz N, Segura A, Moron FJ. Multilocus analyses of estrogen-related genes reveal involvement of the *ESR1* gene in male infertility and the polygenic nature of the pathology. // *Fertil Steril*. 2005;84(4):910-8.
8. Ganesh V, Venkatesan V, Koshy T, Reddy SN, Muthumuthiah S, Paul SFD. Association of estrogen, progesterone and follicle stimulating hormone receptor polymorphisms with in vitro fertilization outcomes. // *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(4):260-5.
9. Ge YZ, Xu LW, Jia RP, Xu Z, Li WC, Wu R, et al. Association of polymorphisms in estrogen receptors (*ESR1* and *ESR2*) with male infertility: a meta-analysis and systematic review. // *Assist Reprod Genet*. 2014;31(5):601-11.
10. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabrò A, Becherini L, Martini G, et al. Estrogen receptor, gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review. // *Am J Epidemiol*. 2005;161(4):307-20.
11. Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, McDonnell DP, Li X, Hawkins GA, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. // *Circulation*. 2002;105(16):1879-82.
12. Hewitt SC, Winuthayanon W, Korach KS. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. // *J Mol Endocrinol*. 2016;56(2):R55-71.
13. Jayasena CN, Radia UK, Figueiredo M, Revill LF, Dimakopoulou A, Osagie M, et al. Reduced testicular steroidogenesis and increased semen oxidative stress in male partners as novel markers of recurrent miscarriage. // *Clin Chem*. 2019;65(1):161-9.
14. Lee HR, Kim TH, Choi KC. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER $\alpha$  and ER $\beta$ , identified by estrogen receptor knockout mouse. // *Lab Anim Res*. 2012;28(2):71-6.
15. Mobasseri N, Nikzad H, Karimian M. Protective effect of oestrogen receptor  $\alpha$ -PvuII transition against idiopathic male infertility: a case-control study and meta-analysis. // *Reprod Biomed Online*. 2019;38(4):588-98.
16. Paliychuk OV, Polishchuk LZ, Rossokha ZI, Chekhun VF. Clinical significance of estrogen receptor gene *ESR1* SNP in cancer patients from families with oncological pathology in pedigrees. // *Oncology*. 2016; 18(4): 316-24.
17. Pan H, Sui P, Liu C, Wang J, Zhou S, Ma X, Wang B. The *ESR1* gene in unexplained recurrent spontaneous abortion. // *Syst Biol Reprod Med*. 2014;60(3):161-4.
18. Paskulin DD, Cunha-Filho JS, Paskulin LD, Souza CA, Ashton-Prolla P. *ESR1* rs9340799 is associated with endometriosis-

related infertility and in vitro fertilization failure. // *Dis Markers*. 2013;35(6):907-13.

19. Pérez-Nevot B, Royo JL, Cortés M, Lendínez AM, Reyes-Palomares A, Jiménez AJ, et al. Fetal alpha 5-reductase Val-89Leu mutation is associated with late miscarriage. // *Reprod Biomed Online*. 2017;34(6):653-8.
20. Pineda B, Hermenegildo C, Tarín JJ, Laporta P, Cano A, Garcia-Pérez M A. Alleles and haplotypes of the estrogen receptor alpha gene are associated with an increased risk of spontaneous abortion. // *Fertil Steril*. 2010;93(6):1809-15.
21. Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. // *EMBO J*. 1988;7(11):3385-8.
22. Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. // *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928-9.
23. Vovk IB, Gorovenko NG, Trohymovich OV, Rossokha ZI. [The current approach to the treatment tactics of the threatening miscarriage of early gestation]. // *Visnyk naykovykh doslidzen*. 2015;1:87-9. Ukrainian.
24. Yin XQ, Ju HM, Guo Q, Zhao L. Association of Estrogen Receptor 1 Genetic polymorphisms with recurrent spontaneous abortion risk. // *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(15):1857-65.

## SUMMARY

### **ESR1 GENE RELATED RISK IN THE DEVELOPMENT OF IDIOPATHIC INFERTILITY AND EARLY PREGNANCY LOSS IN MARRIED COUPLES**

<sup>1,2</sup>Fishchuk L., <sup>1,2</sup>Rossokha Z., <sup>2,3</sup>Sheyko L., <sup>2,3</sup>Brisevac L., <sup>2,3</sup>Gorovenko N.

<sup>1</sup>State Institution Reference-centre for Molecular diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine, Kyiv; <sup>2</sup>State Institute of Genetic and Regenerative Medicine National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; <sup>3</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim of the work was to assess genetic risk of reproductive disorders in married couples, conditioned by polymorphic variants A-351G and T-397C of *ESR1* gene. The study involved 412 persons – 206 married couples: 69 married couples with idiopathic infertility, lasting over 5 years, and 137 married couples with early reproductive losses in their past medical history. The data of population frequencies for the European population, obtained from the open database of 1000 Genomes project, were used as a comparison group. The polymorphic variants A-351G and T-397C of *ESR1* gene were investigated using the method of polymerase chain reaction with subsequent analysis of the restriction fragment length polymorphisms.

It was determined that the presence of genetic variant -351GG (log-additive model of inheritance) and the combination of genotypes -351GG/-397CC of *ESR1* gene was associated with the increasing risk of developing male idiopathic infertility. The association of the polymorphic variant A-351G of *ESR1* gene with the increasing risk of developing idiopathic infertility (log-additive model of inheritance) and early reproductive losses (over-dominant model of inheritance) was revealed in women from the examined married couples. Significant protective effects in terms of reproductive disorders in men were found for the combinations of genotypes -351AA/-397TT and -351AA/-397TC of *ESR1* gene.

The obtained results demonstrated new view about the *ESR1* identical genetic mechanisms of developing idiopathic infertility and early pregnancy loss in couples. These determined specificities highlight the need of conducting genetic investigations of both *ESR1* polymorphic variants in couples and the significance of searching for phenotypic manifestations of investigated reproductive disorders which occurred due to genetic variants.

**Keywords:** married couples, early reproductive losses, idiopathic infertility, *ESR1*, gene.

## РЕЗЮМЕ

### **ESR1 ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ И РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ**

<sup>1,2</sup>Фищук Л.Е., <sup>1,2</sup>Россоха З.И., <sup>2,3</sup>Шейко Л.П.,  
<sup>2,3</sup>Бришевац Л.И., <sup>2,3</sup>Горovenko Н.Г.

<sup>1</sup>Государственное учреждение Референс-центр молекулярной диагностики Министерства здравоохранения Украины; <sup>2</sup>Государственный институт генетической и регенеративной медицины Национальной академии медицинских наук Украины, Киев; <sup>3</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина

Целью исследования была оценка генетического риска репродуктивных нарушений в супружеских парах, обусловленных полиморфными вариантами A-351G и T-397C гена *ESR1*. В исследовании участвовало 206 супружеских пар (n=412): 69 супружеских пар с идиопатическим бесплодием, продолжительностью более 5 лет и 137 супружеских пар с ранними репродуктивными потерями в анамнезе. В качестве группы сравнения использованы данные о частоте вариантов гена для европейской популяции, полученные из открытой базы данных проекта 1000 геномов. Полиморфные варианты A-351G и T-397C гена *ESR1* исследованы методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Установлено, что наличие генетического варианта -351GG (лог-аддитивная модель наследования) и комбинации генотипов -351GG /-397CC гена *ESR1* связано с повышенным риском развития мужского идиопатического бесплодия. Выявлена ассоциация полиморфного варианта A-351G гена *ESR1* с повышенным риском развития идиопатического бесплодия (лог-аддитивная модель наследования) и ранних репродуктивных потерь (супер-доминантная модель наследования) у женщин из обследованных супружеских пар. Достоверно значимый протективный эффект к нарушению репродуктивной функции у мужчин выявлен у комбинаций генотипов -351AA/-397TT и -351AA/-397TC гена *ESR1*.

Полученные результаты продемонстрировали новый подход к идентичным *ESR1*, обусловленным генетическим механизмам развития идиопатического бесплодия и раннего прерывания беременности в супружеских парах. Выявленные особенности диктуют необходимость проведения генетических исследований обоих полиморфных вариантов гена

*ESR1* в супружеских парах и указывают на значимость поиска фенотипических проявлений генетических вариантов у пациентов с репродуктивными нарушениями.

## რეზიუმე

იდიოპათიური უნაყოფობის და ცოლ-ქმრული წყვილების ადრეული რეპროდუქციული დანაკარგების განვითარების *ESR1*-ით გამოწვეული გენეტიკური რისკი

<sup>1,2</sup>ლ. ფიშუკი, <sup>1,2</sup>პ. როსოხა, <sup>2,3</sup>ლ. შეიკო, <sup>2,3</sup>ლ. ბრიშევაცი, <sup>2,3</sup>ნ. გოროვენკო

<sup>1</sup>უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს მოლეკულური დიაგნოსტიკის რეფერენს-ცენტრი; <sup>2</sup>გენეტიკური და რეგენერაციული მედიცინის სახელმწიფო ინსტიტუტი; <sup>3</sup>პ.შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა *ESR1*-გენის A-351G და T-397C პოლიმორფული ვარიანტებით განპირობებული რეპროდუქციული დარღვევების გენეტიკური რისკის შეფასება ცოლ-ქმრულ წყვილებში. კვლევაში ჩართული იყო 206 ცოლ-ქმრული წყვილი (n=412): 69 წყვილი - 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის იდიოპათიური უნაყოფობით, 137 წყვილი - ადრეული რეპროდუქციული დანაკარგებით ანამნეზში. შედარების ჯგუფად გამოყენებული იყო 1000 გენომის პროექტის მონაცემთა ღია ბაზიდან მიღებული მონაცემები ამ გენის ვარიანტების შესახებ ევროპულ პოპულაციაში. *ESR1*-გენის A-351G და T-397C პოლიმორფული ვარიანტები გამკვლეულია ჯაჭვური პოლიმერაზული რეაქციის მეთოდით რესტრიქციული ფრაგმენტების სიგრძის პოლიმორფიზმის შემდგომი ანალიზით.

დადგენილია, რომ *ESR1*-გენის 351GG-გენეტიკური ვარიანტის (მემკვიდრეობის ლოგ-ადიტიური მოდელი) და 351GG /397CC-გენოტიპების კომბინაციის არსებობა დაკავშირებულია მამაკაცის იდიოპათიური უნაყოფობის განვითარების მაღალ რისკთან. გამოვლენილია *ESR1*-გენის A-351G პოლიმორფული ვარიანტის ასოციაცია იდიოპათიური უნაყოფობის (მემკვიდრეობის ლოგ-ადიტიური მოდელი) და ადრეული რეპროდუქციული დანაკარგების (მემკვიდრეობის სუპერ-დომინანტური მოდელი) განვითარების მაღალ რისკთან გამოკვლეული ცოლ-ქმრული წყვილების ქალებში. სარწმუნოდ მნიშვნელოვანი დამცავი ეფექტი მამაკაცების რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის მიმართ გამოვლინდა *ESR1*-გენის 351AA/-397TT- და 351AA/-397TC-გენოტიპების კომბინაციის დროს.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა გამოავლინა ახალი მიდგომები ცოლ-ქმრულ წყვილებში იდიოპათიური უნაყოფობის განვითარების და ორსულობის ადრეული შეწყვეტის *ESR1*-ით გამოწვეული გენეტიკური მექანიზმების მიმართ. გამოვლენილი თავისებურებები მიუთითებს *ESR1*-გენის ორივე პოლიმორფული ვარიანტის გენეტიკური კვლევის აუცილებლობაზე ცოლ-ქმრულ წყვილებში, ასევე, გენეტიკური ვარიანტების ფენოტიპური გამოვლინებების ძიების მნიშვნელობაზე რეპროდუქციული დარღვევებით პაციენტებში.

## ELECTROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF MASTICATORY MUSCLES IN NASAL AND ORAL BREATHING MODES

<sup>1,2,3</sup>Bakradze A., <sup>1</sup>Vadachkoria Z., <sup>2</sup>Kvachadze I.

*Tbilisi State Medical University, <sup>1</sup>Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry for Children and Adolescents, <sup>2</sup>Department of Physiology; <sup>3</sup>Dental Clinic and Training-Research Center "UniDent", Georgia*

The essence of prevention, early diagnosis, rather than surgical correction of maxillofacial pathologies, lies in the elimination of primary and/or already developed secondary changes of the upper and lower jaws, occlusion and nasal cavity which simultaneously contributes to more adequate treatment of nasopharyngeal pathologies. Some treatment modalities for narrowed, v-shaped upper jaw expansion allow for a nasal cavity expansion (even on its bony level!) along with dental arch normalization – a problem irresolvable by conservative management. As a result, patient receives a complex treatment aimed at resolution of inflammation or any other problem in the nasopharyngeal system, or correction of already developed maxillary abnormalities, and can thereby normalize jaw growth, formation of the face and occlusion [1].

There has been a growing interest among researchers and medical doctors lately, over significance of an array of factors affecting development of facial bony structure, its transverse growth and formation of functionally correct occlusion with major emphasis on masticatory muscles, specifically masseter and temporalis muscles – not only their coordinated activity but such physiological characteristics as contractility and, accordingly, excitability. It should be noted, however, that data on the effects of aging and gender on the electromyographic indicators of this apparatus are sparse in the literature. Researchers have found that masticatory muscle fatigue is more prevalent in women than in men.

Breathing, particularly nasal, besides its classic physiologic functions, has intimate functional involvement in the formation of facial, oral and masticatory muscles, facial bones and their physiologic activity.

Below, we postulate main outcomes, directly and/or indirectly related to nasal and oral breathing modes, which may have short or long-term causative effects on various orthodontic anomalies.

– Normal breathing pattern consists of 10-12 cycles of inspiration and exhalations. With oral breathing, this number increases to 12-20 cycles [2];

– nasal breathing determines the tonus of cerebral vascular system, intracranial and intraocular pressures. Oral breathing affects such an important physiologic regulatory mechanism as cerebral blood flow;

– as nasal breathing determines rhythmical changes in cerebrospinal fluid pressure, it also constitutes an important mechanism for its movement;

– nasal breathing determines type and characteristics of bone growth.

During nasal breathing, the tongue “rests” on the palate without touching the teeth and thus positioned, it develops passive pressure, stimulating stem cells in the palatine suture and periodontal ligament and determines normal growth of dental arch, i.e. teeth erupt around the circumference of the tongue, thereby forming a healthy shape of dental arch. Collateral pressure of the tongue is compensated by buccinator muscles. In oral breathing the tongue detached from the palate becomes one of the causative agents for dental arch narrowing under the influence of buccinators.

– Certain symptoms such as partly open lip position, improper

tongue posture, mentalis hyperfunction in touching lips, altered occlusion and hard palate represent defining characteristics of oral breathing [15]. In such cases the tongue shifts downward and forward, causing buccinators to compress and collapse upper dental arch. Such patients have narrow, undeveloped upper jaw and often, we might say, elongated facial profile. This complex is known as “long face” syndrome.

– Bone growth abnormalities i.e. alterations in the upper and lower jaw growth caused by oral breathing can later lead to obstructive sleep apnea. Clockwise rotation of the maxillamandibular complex can even bring on airway constriction and serious sleep problems.

Hence, type of breathing can turn out to be a causative factor for (or result of) orthodontic anomalies alongside the respiratory-metabolic disorders. Consequently, assessment of functional characteristics of the masticatory apparatus, which differ in two breathing modes, could be of interest for the evaluation of the degree of orthodontic dysfunction and formation of an effective individualized treatment plan.

Electromyography of masticatory muscles is a qualitative and quantitative assessment method used with dental, including orthodontic patients. Superficial location of temporalis and masseter muscles renders them more measurable by electromyography, and therefore they are most frequently a subject to clinical examination among all the muscles involved in the elevation of lower jaw [21,22]. Electromyography of masticatory muscles is a simple, inexpensive and noninvasive test causing no discomfort to a subject and not accompanied by any side effects. Although, certain artifacts such as instrumental noise, thickness of subcutaneous adipose tissue, cross talk from adjacent muscles, etc...are surely present. Despite this, electromyography of craniofacial area, specifically of masticatory muscles, is still an effective tool for objective assessment of functional state of masticatory apparatus and functional aspects of occlusion.

Aim of the study was to assess electrophysiological characteristics of the masticatory muscles (temporalis masseter muscles bilaterally) in nasal and oral breathing modes.

**Material and methods.** The study was conducted on the group of 22 female volunteers aged 18-30 years. Conflict of interest was ruled out. The research was carried out within a frame of population-based study.

All subjects enrolled in the study had permanent dentition with all second molars present; minimum 28 natural teeth in total. None of them had clinical manifestations of somatic, neurological or endocrine disorders or those of nasal cavity, paranasal sinus or tonsillar disorders. Written informed consent was obtained from all subjects. To narrow the selection of subjects eligible for the study, we applied a protocol of normalized electromyographic recording during maximal voluntary contraction of clenching the teeth on the cotton rolls.

Subjects had different breathing patterns (nasal, oral, mixed oronasal), although, result analysis of the study is based on data collected from participants with nasal and oral breathing patterns, i.e. 15 volunteers out of total sample of 22.

Table. Electrophysiologic characteristics of masticatory muscles

Type of breathing	Right Temporalis	Left temporalis	Right Masseter	Left Masseter
Nasal	186.8±4,3μV	188.4±4,0μV	179.4±3,3μV	180.2±3,9μV
Oral	120.5±3,3μV	126.5±2,3μV	79±2,9μV	85.5±3,0μV

Electrophysiologic study of the right and left masseter and temporalis muscles was conducted using an apparatus Easy-Myo (Italy).

Silver/silver-chloride bipolar electrodes for the study of masseter muscles were placed on the external surfaces of the cheeks on a proper side during maximal voluntary contraction of clenching over the most easily palpated protuberance parallel to the muscle fibers [5]. Reference electrode was placed on the forehead. Prior to electrode placement the area of the skin was cleaned with an alcohol based solution. Bipolar electrodes were spaced by 22 mm distance.

Electromyographic activity was recorded using four channels of eight-channel electromyograph (EasyMyo). Signal was digitally filtered and averaged over 3000 ms. The electrical activity of the right and left masseter and temporalis muscles was measured in microvolts (μV) using mean value for each muscle.

Electromyographic potentials were standardized according to Ferrario [4-6]. Two 10-mm-thick cotton rolls were positioned between the second premolar and the first molar of the mandible. Electromyogram of maximal voluntary contraction of clenching was recorded for a period of 3 sec offering possibility to block dentoalveolar proprioception and determine the degree of muscular contractility. Subjects were asked to repeat the same act using their own occlusion where occlusal contacts had indirect effect on muscle tone. We adopted the first test as a standard (100%) where muscle status is free from the effects of other factors including teeth.

**Results and discussion.** The table contains indicators of electrophysiologic characteristics of masticatory muscles: right and left temporalis muscles, right and left masseter muscles expressed in μV, P<0,001.

In subjects with nasal breathing electromyographic potentials fall within standardized range. In the group of subjects with oral breathing standardized activity of masseter and temporalis muscles have uneven pattern. It differs on the two sides (asymmetry) and in the two pairs of muscles. The asymmetry (sides) and unevenness (muscle pairs) during normalized muscle activity could result from functionally unstable occlusion, where clenching the teeth on a cotton roll produces weak proprioceptive signal which forces a patient to clench their teeth even stronger and increase masticatory muscle activity. Altered occlusion, then, can trigger abnormal muscle activity [7].

Indicators of the degree of mean muscle contractility recorded as a result of standardized maximal voluntary contraction show that in nasal breathing muscle activity is homogenous and symmetric in the right and left masseter and temporalis muscles. Conversely, the indicators are dissociated in oral breathing; electrophysiological activity and, consequently, contractility of the muscles are reduced, which must be caused by recruitment of decreasing number of less excitable motor units.

The results yielded by the study suggest that the data on the state of neuromuscular balance of the masticatory apparatus could be utilized for the assessment of the degree of orthodontic dysfunction and for development of individualized treatment plan. Presently, the study continues to the next stages.

## REFERENCES

- Bolzan GP, Souza JA, Boton LM, Silva ATM, Correa ECR. Facial type and head posture of nasal and mouth - breathing children. *J Soc Bras Fonoaudiol.* 2011;23(4): 315-320.
- Botelho AL, Gentil FH, Sforza C, da Silva MA. Standardization of the electromyographic signal through the maximum isometric voluntary contraction. *Cranio,* 2011; 29(1):23-31.
- Eliane C. Ribeiro, Susana C. Marchiori & Ana Maria T. da Silva. Electromyographic muscle EMG activity in mouth and nasal breathing children. 2004; 22(2):145-50.
- Ferrario VF, Alessandro miani, Chiarella Sforza, Antonio D'Addona. Electromyographic activity of human masticatory muscles in normal young people. Statistical evaluation of reference values for clinical application. *J Oral Rehabil.* 1993; 20(3): 271-80.
- Ferrario VF, Sforza C, Zanotti G, Tartaglia GM. Maximal bite forces in healthy young adults as predicted by surface electromyography. *J Dent.* 2004; 32(6):451-7.
- Ferrario VF, Sforza C, Serrao G, Dellavia C, Tartaglia GM. Single tooth bite forces in healthy young adults. *J Oral Rehabil.* 2004; 31(1):18-22.
- Ferrario VF, Sforza C, Serrao G, Tartaglia G, Dellavia C. Immediate Effect of a Stabilization Splint on Masticatory Muscle Activity in Temporomandibular Disorder Patients. *J Oral Rehabil.* 2002; 29:810-5.
- Fuentes AD, Sforza C, Miralles R, Ferreira CL, Mapelli A, Lodetti G, Martin C. Assessment of electromyographic activity in patients with temporomandibular disorders and natural mediotrusive occlusal contact during chewing and tooth grinding. 2017; 35(3).
- Jefferson Y. Mouth breathing: adverse effects of facial growth, health, academics and behavior. *General Dentistry* 2010; 58(1): 18-25.
- Junqueira P, Marchesan IQ, de Oliveira LR, Ciccone E, Haddad L, Rizzo MC. Speech-language pathology findings in patients with mouth breathing: multidisciplinary diagnosis according to etiology. *Int J Orofacial Myology* 2010; 36: 27-32.
- Lodetti G, Mapelli A, Musto F, Rosati R, Sforza C. EMG spectral characteristics of masticatory muscles and upper trapezius during maximum voluntary teeth clenching. *J Electromyogr Kinesiol.* 2012; 22(1): 103-109.
- Mapelli A, Tartaglia GM, Connelly ST, Ferrario VF, De Felicio CM, Sforza C. – Normalizing surface electromyographic measures of the masticatory muscles: Comparison of two different methods for clinical purpose. *J Electromyogr Kinesiol.* 2016; 30: 238-242.
- Malhotra S, Pandey RK, Nagar A, Agarwal SP, Gupta VK. – The effect of mouth breathing on dentofacial morphology of growing child. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2012; 30 (1):27-31.
- Maria Christina Thomé Pacheco, Camila Ferreira Casagrande, Licia Pacheco Teixeira, Nathalia Silveira Finck Maria Teresa Martins de Araújo. Guidelines proposal for clinical recognition of mouth breathing children. *Dental Press J. Orthod.* 2015; 20(4).
- Marta Assumpção de Andrada e Silva, Irene Queiroz Marchesan, Lésile Piccolotto Ferreira, Rafaela Schmidt, Rossana Ribeiro Ramires. Posture, lips and tongue tone and

mobility of mouth breathing children. Rev. CEFAC. 2012; 14(5):853-860.

16. Ikenaga N., Yamaguchi K., Daimon S. Effect of mouth breathing on masticatory muscle activity during chewing food. J Oral Rehabil. 2013; 40(6):429-35.

18. Ries L.G., Alves M.C., Bérzin F. Asymmetric activation of temporalis, masseter, and sternocleidomastoid muscles in temporomandibular disorder patients. Cranio 2008; 26(1):59-64.

19. Serrao G, Sforza C, Dellavia C, Antinori M, Ferrario VF. Relation between vertical facial morphology and jaw muscle activity in healthy young men. Prog Orthod. 2003;4:45-51.

20. Tartaglia GM, Testori T, Pallavera A, Marelli B, Sforza C. – Electromyographic analysis of masticatory and neck muscles in subjects with natural dentition, teeth-supported and implant-supported prostheses. Clin Oral Implants Res. 2008; 19(10):1081-8.

21. Repeatability of measurements of surface electromyographic variables during maximum voluntary contraction of temporalis and masseter muscles in normal adults. Journal of Oral Science 2017; 59(2): 233-245.

22. Proposal of surface electromyography signal acquisition protocols for masseter and temporalis muscles. Res. Biomed. Eng. 2017; 33(4).

## SUMMARY

### ELECTROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF MASTICATORY MUSCLES IN NASAL AND ORAL BREATHING MODES

<sup>1,2,3</sup>Bakradze A., <sup>1</sup>Vadachkoria Z., <sup>2</sup>Kvachadze I.

*Tbilisi State Medical University, <sup>1</sup>Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry for Children and Adolescents, <sup>2</sup>Department of Physiology; <sup>3</sup>Dental Clinic and Training-Research Center “UniDent”, Georgia*

Type of breathing (nasal, oral, oronasal) can turn out to be a causative factor for (or result of) orthodontic anomalies alongside the respiratory-metabolic disorders. Consequently, assessment of functional characteristics of the masticatory apparatus, which differ in oral and nasal breathing modes, could be of interest for the evaluation of the degree of orthodontic dysfunction and formation of an effective individualized treatment plan.

Aim of the study was to assess electrophysiologic characteristics of the masticatory muscles bilaterally in nasal and oral breathing modes.

The study was conducted on the group of 22 women-volunteers aged 18-30 years. All subjects enrolled in the study had permanent dentition with all second molars present; minimum 28 natural teeth in total. None of them had clinical manifestations of somatic, neurological or endocrine disorders or those of nasal cavity, paranasal sinus or tonsillar disorders. Written informed consent was obtained from all subjects. To narrow the selection of patients eligible for the study, we applied a protocol of normalized electromyographic recording during maximal voluntary contraction of clenching on a cotton roll.

Indicators of the degree of mean muscle contractility recorded as a result of standardized maximal voluntary contraction show that in nasal breathing muscle activity is homogenous and symmetric in the right and left masseter and temporalis muscles. Conversely, the indicators are dissociated in oral breathing. Electrophysiological activity and, consequently, contractility of

the muscles are reduced, which must be caused by recruitment of decreasing number of less excitable motor units.

The results yielded by the study suggest that the data on the state of neuromuscular balance of the masticatory apparatus could be utilized for the assessment of the degree of orthodontic dysfunction and for development of individualized treatment plan.

**Keywords:** orthodontic anomalies, electrophysiological correlates, masticatory muscles, nasal breathing, oral breathing.

## РЕЗЮМЕ

### ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В РЕЖИМАХ НОСОВОГО И ОРАЛЬНОГО ДЫХАНИЯ

<sup>1,2,3</sup>Бакрадзе А.Г., <sup>1</sup>Вадачкория З.О., <sup>2</sup>Квачадзе И.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет, <sup>1</sup>кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии для детей и подростков; <sup>2</sup>кафедра физиологии; <sup>3</sup>Стоматологическая клиника и учебно-исследовательский центр «УниДент», Грузия*

Тип дыхания (носовое, оральное, ороназальное) может оказаться причинным фактором (или результатом) ортодонтических аномалий наряду с респираторно-метаболическими нарушениями. Следовательно, оценка функциональных характеристик жевательного аппарата, различающихся режимами орального и носового дыхания, может быть интересна для оценки степени ортодонтической дисфункции и формирования эффективного индивидуального плана лечения.

Цель исследования - оценить электрофизиологические характеристики жевательных мышц (двухсторонне) в режимах носового и орального дыхания.

Исследование проводилось на группе из 22 женщин-добровольцев в возрасте 18-30 лет. У всех участниц исследования были постоянные прикусы; все вторые моляры в наличии; всего не менее 28 естественных зубов. Ни у одной из них не было клинических проявлений соматических, неврологических или эндокринных нарушений или нарушений полости носа, придаточных пазух носа или миндалин. Письменное информированное согласие было получено от всех субъектов. Чтобы ограничить выбор пациентов, подходящих для исследования, мы применили протокол нормализованной электромиографической записи при максимальном произвольном сжатии на ватном валике.

Показатели степени средней сократимости мышц, зарегистрированные в результате стандартизованного максимального произвольного сокращения, показали, что при носовом дыхании мышечная активность однородна и симметрична в правой и левой жевательных и височных мышцах. И наоборот, при ротовом дыхании показатели диссоциированы. Электрофизиологическая активность и, как следствие, сократимость мышц снижаются, что должно быть вызвано привлечением менее возбудимых двигательных единиц.

Результаты исследования позволяют предположить, что данные о состоянии нервно-мышечного баланса жевательного аппарата могут быть использованы для оценки степени ортодонтической дисфункции и для разработки индивидуального плана лечения.

## რეზიუმე

სადეჭი მუსკულატურის ელექტროფიზიოლოგიური კორელატები ცხვირისა და პირით სუნთქვის პირობებში

<sup>1,2,3</sup>ა.ბაქრაძე, <sup>1</sup>ზ. ვადაჭკორია, <sup>2</sup>ი.კვაჭაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>1</sup>ბავშვთა და მოზარდთა ყბა-სახის ქირურგიისა და ქირურგიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>სტომატოლოგიის კლინიკა და სასწავლო-კვლევითი ცენტრი „უნიდენტ“, საქართველო

სუნთქვის ტიპი (ცხვირით, პირით, შერეული), გარდა რესპირაციულ-მეტაბოლური დარღვევებისა, ორთოდონტიული ანომალიების მიზეზი (ან შედეგი) შეიძლება იყოს. შესაბამისად, ორთოდონტიული დისფუნქციის ხარისხის შეფასების და მკურნალობის ეფექტური, ინდივიდური სქემის შედგენისათვის საინტერესოა სადეჭი აპარატის ფუნქციური მახასიათებლების შეფასება, რაც პირით და ცხვირით სუნთქვის დროს განსხვავებულია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სადეჭი მუსკულატურის სადეჭი მუსკულატურის (მარჯვენა და მარცხენა საფეთქლის კუნთები, მარჯვენა და მარცხენა სადეჭი კუნთები) ელექტროფიზიოლოგიური მახასიათებლების შეფასება ცხვირისა და პირით სუნთქვის პირობებში.

კვლევა ჩატარდა 18-30 წლის ასაკის 22 მოხალისე ქალზე. კვლევის ყველა სუბიექტს ჰქონდა მუდ-

მივი თანკბილვა და ყველა მეორე მოლარი, ჯამში - მინიმუმ საკუთარი 28 კბილი; არც ერთ მათგანს არ აღენიშნებოდა სისტემური სომატური, ნევროლოგიური ან ენდოკრინული, ასევე, ცხვირის ღრუს, წიაღების, ტონზილების კლინიკურად მანიფესტირებული პათოლოგიები. თითოეული მათგანისაგან მიღებულია წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე. კვლევაში, პაციენტების მანევრებლების ვარიანტების შემცირებისათვის, გამოყენებული იყო ელექტრომიოგრაფიული პროტოკოლი, რაც გულისხმობს ნორმალიზებულ ელექტრომიოგრაფიულ ჩანაწერს კბილების მაქსიმალური მოჭერისას ბამბის ლილვაკებზე.

სტანდარტიზებული მაქსიმალური კონტრაქციის პირობებში დარეგისტრირებული კუნთების საშუალო შემუშავების ხარისხის მანევრების მიხედვით, ცხვირით სუნთქვის პირობებში როგორც მარჯვენა და მარცხენა საკუთრივ სადეჭი, ასევე საფეთქლის კუნთების აქტივობა პომოგენური და სიმეტრიულია. პირით სუნთქვის შემთხვევაში კი მათ შორის დისოციაცია იზრდება, კუნთების ელექტროფიზიოლოგიური აქტივობა, შესაბამისად -კუმშვადობა, დაქვეითებულია. აღნიშნულის მიზეზს უნდა წარმოადგენდეს აგზნებაში ჩართული მაღალზღვრებლოვანი მამოძრავებელი ერთეულების რაოდენობის შემცირება.

მიღებული შედეგები მიუთითებს სადეჭი აპარატის ნერვ-კუნთოვანი ბალანსის მდგომარეობის მახასიათებლების გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ, მათ შორის, ორთოდონტიული დისფუნქციის ხარისხის შეფასების და მკურნალობის ინდივიდური სქემის დაგეგმვის დროს.

## КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКОСТНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Сохов С.Т., Ушакова О.П.

*Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
кафедра обезболивания в стоматологии, Россия*

Проведение операции дентальной имплантации предполагает обязательное эффективное и безопасное местное обезболивание области вмешательства. Операция по установке имплантата - травматичная процедура, часто сопровождается осложнениями местного и общего характера, как во время лечения, так и в послеоперационном периоде [3,12]. С особым вниманием при проведении вмешательств в полости рта по установке дентальной имплантата следует относиться к местному обезболиванию. Нарушение техники местного обезболивания, режима дозирования анестетика, пренебрежение аспирационной пробой, неверный выбор препарата могут стать причиной возникновения дополнительных осложнений, отягощающих и без того непростой послеоперационный период [15]. Токсичность местных анестетиков может проявиться

ся при неверном выборе препарата для анестезии, его дозировки, концентрации вазоконстриктора [9,21]. Местная анестезия часто наступает не в полном объеме, со сниженным эффектом, что препятствует проведению безболезненного вмешательства. Необходимость проведения дополнительного местного обезболивания для достижения эффективной анестезии и длительный латентный период отражаются на психоэмоциональном состоянии пациента и врача, увеличивают общее время операционного вмешательства [11]. Прямые трудовые затраты врача стоматолога хирурга при проведении операции дентальной имплантации часто приближены к общим трудовым затратам всего оперативного вмешательства. Одной из причин является длительное ожидание наступления анестезии [7].

Последние разработки в области инъекционного авто-

матизированного обезболивания позволяют упростить и оптимизировать процедуру местной анестезии, повысить ее эффективность, сократить латентный период, избежать многих осложнений местного характера. Компьютерный инъектор Quick Sleeper контролирует количество вводимого местноанестезирующего раствора, позволяет добиться наступления эффективного обезболивания в короткий временной интервал, используя малые дозы анестетика. Для внутрикостного обезболивания предназначены специальные иглы. Иглы имеют ассиметричный дизайн острия, что обеспечивает максимально быстрое и атравматичное проникновение сквозь кортикальный костный слой кости при вращении иглы. Анестетик вводят в губчатое вещество костной ткани после ощущения «провала» инъекционной иглы. Перфорацию костной ткани и ввод местного анестетика осуществляют автоматически, используя ножное pedalное управление компьютерного инъектора [6,18].

При проведении инфильтрационной анестезии на беззубом участке челюсти нередко возникают осложнения, связанные с техникой выполнения инъекции [2]. Кроме того, введение местноанестезирующего раствора в мягкие ткани требует длительного, в несколько минут, ожидания наступления эффекта анестезии, повышает риски возникновения осложнений на различных этапах оперативного вмешательства [13]. Скопление анестетика в подслизистом слое смещает границы подвижной и неподвижной слизистой, препятствует адекватной оценке операционной области, деформирует область вмешательства. Затруднительным становится проведение линейного разреза, откидывание слизисто-надкостничного лоскута, мобилизация лоскутов по окончании оперативного вмешательства. Часто эффективность обезболивания при оперативных хирургических вмешательствах под инфильтрационной анестезией снижается из-за вытекания значительного количества введенного анестетика при отслаивании слизисто- надкостничного лоскута [10]. При длительных оперативных вмешательствах дополнительные инъекции анестетика продолжают искажать область вмешательства и дезинформировать врача о положении окружающих мягких тканей и полнослойных лоскутов [10]. Кроме того, общая дозировка введенного пациенту анестетика может быть предельной или превышать имеющиеся нормы, что недопустимо, а у пациентов с сопутствующей патологией может вызывать жизнеугрожающие состояния [1]. Затруднительным также является определение точного количества анестетика введенного пациенту, так как часть раствора вытекает из операционной области в полость рта и утилизируется аспиратором.

Применение на стоматологическом приеме компьютерного инъектора стало привычным для многих практикующих специалистов. Использование инъекционной системы Quick Sleeper часто рекомендуется для обезболивания зоны вмешательства перед различными стоматологическими процедурами - эндодонтическое лечение, лечение зубов, пораженных кариесом, некариозные поражения твердых тканей зуба, парадонтологическое лечение, удаление зубов, дентальная имплантация, ортопедические и ортодонтические манипуляции, связанные с болевыми ощущениями [6,14,16-20].

Строгое следование техническому протоколу проведения внутрикостной инъекции позволяет достичь эффективного обезболивания спустя минуту и менее после введения анестетика. Ориентиром для остеоцентральной внутрикостной анестезии служат анатомические образования в зубо-че-

люстном сегменте. Иглу располагают под углом 30 градусов к поверхности слизистой в межзубном пространстве с вестибулярной стороны. Целевым пунктом при таком введении анестетика является апикальная часть корня зуба, место выхода нервных волокон из верхушки корня [6,14].

Однако, применение внутрикостного обезболивания при дентальной имплантации по сей день не нашло заметного распространения. В изученной нами литературе не обнаружено сведений о рекомендациях по технике проведения внутрикостной анестезии на беззубом участке альвеолярной кости, о широком применении внутрикостного обезболивания на стоматологическом хирургическом приеме. Отсутствие топографо-анатомических ориентиров делает выполнение внутрикостной инъекции на беззубом участке челюстной кости весьма затруднительным.

Цель исследования - оценить целесообразность и эффективность внутрикостного способа обезболивания инъекционной системой Quick Sleeper на беззубом участке альвеолярной кости при проведении операции дентальной имплантации.

**Материал и методы.** На клиничко-физиологическом обследовании и лечении находилось 74 пациента, 43 женщины и 31 мужчина, в возрасте от 21 до 53 лет. В клиническом исследовании принимали участие пациенты без сопутствующих патологий и с умеренной артериальной гипертензией в анамнезе в состоянии ремиссии. Обследованные пациенты по своему физическому состоянию и по международной классификации анестезиологического риска ASA относились к первому и второму классам по Malamed Stanley F. [16,17]. Проводился объективный осмотр полости рта с использованием инструментальных методов обследования. Всем пациентам поставлен диагноз - частичное вторичное отсутствие зубов, рекомендовано проведение имплантологического лечения для восстановления жевательной функции и решения эстетического вопроса.

В зависимости от способа инъекционного обезболивания пациенты распределены на три группы: пациентам первой группы (n=19) проводилось проводниковое обезболивание на нижней челюсти (торусальная анестезия), во второй группе (n=26) - инфильтрационное обезболивание на верхней челюсти, в третьей группе (n=29), с дефектами зубного ряда на верхней и нижней челюстях - внутрикостное транскортикальное обезболивание.

Для оценки рентгенологической картины области планируемого вмешательства всем пациентам назначали конуснолучевую и мультиспиральную компьютерные томографии на аппаратах Sirona Gallileos и Toshiba Aquilion one, соответственно. Исследования проходили на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета первого МГМУ им. И.М. Сеченова. По результатам полученных исследований оценивали костные структуры, исключали наличие патологических очагов в области вмешательства, определяли тип плотности костной ткани и оптимальные параметры устанавливаемого имплантата, его ангуляцию в челюстной кости, планировали внутрикостное обезболивание [4,5].

Для оценки состояния основных параметров центрального кровообращения в течение всего оперативного вмешательства проводили неинвазивное наблюдение при помощи монитора Armed PC-900sn.

Для определения латентного периода и продолжительности анестезии оценивали жизнеспособность пульпы интактных зубов, граничащих с дефектом и областью оперативно-

го вмешательства. Использовали аппарат ОСП 1.1 МОДИС (Аверон, Россия), режим измерений-С1. Измерения проводились в микроамперах, данные исследования выводились на экран аппарата. Реакция пульпы здорового зуба в 40-99 мкА после введения анестетика свидетельствовала о наступлении анестезии.

Значения фиксировали перед началом хирургического вмешательства, до введения анестезии. Затем, для определения эффективности обезболивания, латентного периода, оценки показателей центральной гемодинамики отслеживали показатели спустя 1 минуту, 3 минуты, 5 минут, затем каждые 5 минут и по окончании операционного вмешательства. Для местного обезболивания использовали анестетик на основе 4% артикаина, Ультракаин Д-С (1:200000). Для осуществления инфильтрационных, проводниковых и внутрикостных инъекций применяли инъекционную систему Quick Sleeper.

Для планирования местного обезболивания, составления плана стоматологического лечения, хранения рентгенологических данных и данных дополнительных исследований, динамического наблюдения и ведения дневника пациента использовали компьютерную программу «Pain Curator» (Свидетельство № 2019613435. Заявка № 2019612396 от 04.03.2019. Дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 18.03.2019).

Авторами разработан «Способ внутрикостного обезболивания при дентальной имплантации» (патент на изобретение №2714120, дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ 11.02.2020). Для достижения эффективного обезболивания необходимо корректное позиционирование инъекционной иглы в области планируемого вмешательства. Анатомическими ориентирами при этом служат переходная складка и вершина альвеолярного гребня. Депо местного анестетика создают в толще губчатой кости, таким образом происходит обезболивание нервных волокон надкостницы. Для осуществления вкола инъекционной иглы определяли расстояние от вершины альвеолярного гребня до переходной складки и делили его на три равных по длине участка. Все измерения проводили по вестибулярной поверхности альвеолярного гребня, определяли середину участка, граничащего с вершиной альвеолярного гребня. Ангуляция инъекционной иглы относительно альвеолярной кости составляла 45 градусов. Целевым пунктом доставки анестетика являлась область инсталляции дентального имплантата и вращения рабочей фрезы. При проведении операции дентальной имплантации мы выполняли внутрикостное обезболивание, придерживаясь рекомендаций, описанных в изобретении.

**Результаты и обсуждение.** Все пациенты группы риска с умеренной артериальной гипертензией I стадии имели заключение лечащего врача терапевта и кардиолога об отсутствии противопоказаний к проведению стоматологического оперативного вмешательства. Пациентам были назначены дополнительные и лабораторные методы исследования (конусно лучевая компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография, клинический анализ крови), рекомендована санация полости рта, консультация врачей стоматологов ортопеда и ортодонта. Перед оперативным вмешательством проводился опрос и осмотр пациента, оценка его состояния и самочувствия на данный момент. При отсутствии отклонений показателей гемодинамики от нормативных пределов проводились запланированные лечебные манипуляции. По результатам объективного осмо-

тра и рентгенологического исследования определяли глубину погружения инъекционной иглы в костную ткань для пациентов третьей группы, планировали место установки дентального имплантата, его ангуляцию, ход оперативного вмешательства.

В первой группе пациентов проводили оперативное вмешательство под проводниковым обезболиванием (торусальная анестезия). Пациенты имели дефекты зубного ряда на нижней челюсти. Для достижения эффективного обезболивания требовалось введение значительного количества анестезиологического раствора, от одной карпулы 1,7 мл. до 4,5 мл. Искажения и деформации области оперативного вмешательства не происходило, так как целевым пунктом доставки анестетика был торус нижней челюсти. Выключали язычный, нижнеальвеолярный, щечный нервы. Обезболивающий эффект наступал спустя 5-10 минут, длился более часа, в среднем  $68,3 \pm 10,6$  минут. В послеоперационном периоде наблюдались частые парестезии, чувство онемения сохранялось 1,5-2,5 часа после окончания операции. После введения 1,7 мл анестетика изменения артериального давления спустя 5-6 минут составили  $139,2 \pm 3,2 / 88,6 \pm 2,1$ . Дополнительное введение анестетика в процессе оперативного вмешательства потребовалось 8 пациентам из 19.

Во второй группе пациентов операцию дентальной имплантации проводили под инфильтрационным обезболиванием. Анатомическим ориентиром для ввода местноанестезирующего препарата служила переходная складка. Вкол иглы выполняли выше проекции верхушки корня смежного зуба, в область переходной складки в проекции устанавливаемого имплантата. Основная концентрация анестетика наблюдалась в подслизистом слое, в толще мягких тканей. Скопление местноанестезирующего раствора приводило к нарушению первоначального рельефа области вмешательства. Утолщение и вздутие мягких тканей искажало ориентиры для проведения линейного разреза, смещало мукогингивальные границы, чем значительно усложняло проведение этапов операции и следование протоколу. После инфильтрационного введения 1,7 мл. анестетика спустя 1 минуту после инъекции показатели артериального давления и частоты сердечных уже отличались от исходных - наблюдалось незначительное повышение артериального давления  $134,4 \pm 3,8 / 86,6 \pm 4,8$  мм рт.ст., спустя 3 минуты  $139,3 \pm 4,1 / 89,4 \pm 4,5$  мм рт.ст., спустя 15 минут артериальное давление возвращалось к норме  $133,2 \pm 4,9 / 86,4 \pm 2,8$  мм рт.ст. Дополнительное введение анестетика (0,6-1,2 мл) понадобилось в 11 случаях, чтобы закончить операцию безболезненно и комфортно для пациента.

В третьей группе перед операцией дентальной имплантации выполняли внутрикостное обезболивание на участке адентии кости в области предполагаемого вмешательства. Вкол иглы проводили в соответствии с рекомендациями, указанными в «Способе внутрикостного обезболивания при дентальной имплантации», (патент на изобретение №2714120, дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ 11.02.2020). Глубину погружения инъекционной иглы в области вмешательства определяли по результатам инструментального осмотра путем оценки биотипа, толщины слизистой и по результатам компьютерной томографии путем оценки толщины кортикального слоя кости. Целевым пунктом при введении анестетика являлась область установки дентального имплантата. Раствор концентрировался в толще губчатого вещества кости. Деформации и искажения слизистой оболочки в

области операционного поля не наблюдались, мягкие ткани после анестезии сохраняли тот же рельеф, что и до обезбоживания. Перед началом оперативного вмешательства всем пациентам проводили внутрикостное обезбоживание, вводили 0,8 мл анестетика.

Средние показатели артериального давления перед началом вмешательства составили  $131,8 \pm 5,1/85,5 \pm 4,3$  мм рт.ст. Спустя 30 сек. отмечалось незначительное повышение артериального давления  $132,9 \pm 3,9/86,4 \pm 3,8$  мм рт.ст.; спустя 1 минуту  $135,1 \pm 3,6/87,1 \pm 3,4$  мм рт.ст. Спустя 15 минут артериальное давление было в норме.

Дополнительное введение анестетика потребовалось 7 пациентам. Для комфортного завершения оперативного вмешательства понадобилось введение 0,6 мл анестетика.

Показатели частоты сердечных сокращений у пациентов трех групп перед началом лечения составили  $77,6 \pm 8,2$  уд/мин, что соответствовало норме.

У пациентов первой группы частота сердечных сокращений спустя 5 минут после проведения торусальной анестезии составила  $78,3 \pm 4,2$  уд/мин.

У пациентов второй группы при инфильтрационном обезбоживании спустя 30 секунд, затем спустя 1 минуту после введения анестетика частота сердечных сокращений оставалась в значениях, близких к исходным, а спустя 3 минуты показатели частоты сердечных сокращений увеличились и составили, в среднем,  $86,6 \pm 5,7$  уд/мин, причем тахикардия зафиксирована у 11 пациентов, с максимальным значением 93 уд/мин. Спустя 15 минут показатели приблизились к нормальным.

При внутрикостном обезбоживании спустя 30 секунд после введения анестетика значения частоты сердечных сокращений увеличились и составили, в среднем,  $79,5 \pm 3,9$  уд/мин. При измерениях спустя 3 минуты показатели вернулись к норме.

Электровозбудимость пульпы интактных зубов, смежных с областью вмешательства, до анестезии составила 2-8 мкА во всех трех группах. После проведения проводниковой анестезии у пациентов первой группы снижение электровозбудимости пульпы зуба начиналось спустя 6 минут и позже от момента введения анестетика. При инфильтрационной анестезии спустя 1 минуту показатели поднялись до  $13 \pm 6,7$  мкА, спустя 3 минуты до  $46 \pm 7,9$  мкА, спустя 15 мин до  $73 \pm 3,9$  мкА. После внутрикостной анестезии спустя уже 30 секунд после инъекции средние значения составили  $41 \pm 6,7$  мкА, спустя 1 минуту -  $64 \pm 7,8$  мкА, спустя 3 минуты и далее более - 80 мкА.

Латентный период при проводниковом обезбоживании составил  $5,8 \pm 1,7$  мин, при инфильтрационном обезбоживании -  $2,1 \pm 1,1$  мин., при внутрикостном обезбоживании -  $0,8 \pm 0,4$  мин.

На основании анкетирования пациентов, оценки их психо-эмоционального состояния перед началом лечебных манипуляций, данных визуальной аналоговой шкалы установили эффективность местного обезбоживания в каждой группе. Эффективность местного обезбоживания для первой группы составила 93,2%, для пациентов второй группы - 96,1%; эффективность при внутрикостном обезбоживании у пациентов третьей группы - 99,8%.

Среднее количество местного анестетика для безболезненного лечения в процессе одной операции составило при проводниковом торусальном обезбоживании  $2,8 \pm 1,2$  мл, инфильтрационном обезбоживании -  $2,5 \pm 1,0$  мл, при внутрикостном обезбоживании -  $1,1 \pm 0,3$  мл. Количество вводимого

анестетика контролировали и регистрировали при помощи инъекционной системы Quick Sleeper.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила  $38 \pm 5,8$  мин при торусальной анестезии, у пациентов с инфильтрационным обезбоживанием -  $25 \pm 3,8$  мин, у пациентов третьей группы при внутрикостном обезбоживании -  $22,2 \pm 3,6$  мин.

**Выводы.** В результате проведенных операций дентальной имплантации под внутрикостной анестезией выявлен ряд преимуществ перед альтернативными способами местного инъекционного обезбоживания. При внутрикостном обезбоживании искажения и деформации операционного поля за счет скопления анестетика в подслизистом слое не происходит, введение анестезиологического раствора внутрикостно на беззубом участке кости четко топографо-анатомически ориентировано и позволяет сохранять эффективное обезбоживание на протяжении всего лечения, количество анестетика составляет, в среднем,  $0,8-1,3$  мл, латентный период короткий ( $0,8 \pm 0,4$  мин.), продолжительность оперативного вмешательства по установке одного дентального имплантата составила, в среднем,  $22,2 \pm 3,6$  мин.

При внутрикостной анестезии у всех пациентов на протяжении всей операции показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений оставались в пределах нормы.

Эффективность внутрикостного обезбоживания при проведении хирургических стоматологических вмешательств по установке дентальных имплантатов в полости рта составляет 99,8%.

Проведенное клинико-физиологическое обследование позволяет рекомендовать метод внутрикостного обезбоживания как метод выбора при проведении операции дентальной имплантации и лечения пациентов с сопутствующей патологией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксамит Л.А., Анисимова Е.Н., Орехова И.В., Сохов С.Т. Особенности оказания амбулаторной стоматологической помощи пациентам с артериальной гипертензией. *Ж. Стоматология*, т. 96, 2.2017, с.79-84.
2. Афанасьев В.В. *Хирургическая стоматология*// М.- 2016. –с.399.
3. Бизяев А.Ф., Иванов С.Ю., Лепилин А.В., Рабинович С.А. Обезболивание в условиях стоматологической поликлиники. – М., 2002. – 144 с.
4. Васильев А.Ю., Воробьев Ю.И., Серова Н.С. и соавторы. Лучевая диагностика в стоматологии. Уч. пособие.-М.-2008. с. 55.
5. Винниченко О.Ю. Методы оценки плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей и ее значение для увеличения срока функционирования протезной конструкции. *ЦНИИС и ЧЛХ Минздрава РФ, М.-Стоматология №4*, 2016.- с. 83-86.
6. Косарева Н.В. Клинико-физиологическая характеристика внутрикостных способов обезболивания при стоматологических вмешательствах. Дисс. к.м.н., М. МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 2012, 144 с.
7. Новоземцева Т.Н., Заславский Р.С., Олесов Е.Е., Морозов Д.И., Глазкова Е.В. Анализ трудовых и материальных затрат при ортопедическом лечении пациентов с дефектами зубных рядов. *Российский стоматологический журнал*. 2018; 22(4).

8. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология: Учебник. 3-е изд. / Медицина. – М., 2003. – 504 с.
9. Рабинович С.А., Заводиленко Л.А. Системная токсичность местных анестетиков. Ж. Стоматология, т. 96, 2.2017. - с.36-42.
10. Ситников Е.В. Опыт применения кислородно-ксеноновых ингаляций для купирования послеоперационных болей при проведении операции открытого синус-лифтинга. // Ж. Проблемы стоматологии. -2012.- №2.-с.54-56.
11. Martinez Martinez A., Maria del Pilar Lujan Pardo, Jonathan Harris Ricardo. Perception of discomfort during injection and the need for supplemental anesthesia in the intraosseous technique using 4% articaine. Acta Odontol. Latinoam. 2016; Vol. 29 N3: 214-218.
12. Brad Wakeman, Ian Murdoch MacDonald, Robert William Andrew Machuk, Rizwan Somani, Dean Y. Mah. Local and Regional Anesthesia in Dental and Oral Surgery. Chapter from book Recognizing and Mitigating Risk of Ophthalmic Regional Anesthesia June 2017. pp.341-358.
13. ED Odai, RI Ozolua and ON Obuekwe. Efficacy and Safety of Articaine versus Lignocaine in Minor Oral and Maxillofacial Surgery. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS), vol. 17, no. 7, 2018, pp 04-08.
14. Graetz C, Fawzy-El-Sayed KM, Graetz N, Dorfer CE. Root damage induced by intraosseous anesthesia. An in vitro investigation. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Jan 1;18(1). pp 130-134.
15. Maha Ahmad. The Anatomical Nature of Dental Paresthesia: A Quick Review. The Open Dentistry Journal, 2018, Volume 12. 155-159.
16. Malamed Stanley F. Handbook of Local Anesthesia, 6-th edition. St Louis: Mosby, 2013.
17. Malamed Stanley F. Handbook of Local Anesthesia e-book. Elsevier Health Sciences; 2014 Apr 25.
18. Mark Lin, BSc, DDS, MSc. Intraosseous Local Anesthesia Revisited, August 1, 2018 (Prosthodontics), FRCD(C).
19. Ogle OE, Mahjoubi G. Local anesthesia: agents, techniques, and complications. Dent Clin North Am 2012; 56(1). pp 133-148.
20. Sean G. Boynes, DMD, MS and Paul A. Moore, DMD, PhD, MPH. Trends in Local Anesthesia Delivery. Decisions in Dentistry. December 2018;4(12), pp.18—21.
21. Hopman AJ, Baart JA, Brand HS. Articaine and neurotoxicity: A review. Br Dent J 2017; 223(7): 501-506.

## SUMMARY

### CLINICAL AND PSHYSIOLOGICAL FEATURES OF INTRAOSSEOUS ANESTHESIA DURING DENTAL IMPLANTATION

Sokhov S., Ushakova O.

*Moscow State Medical Stomatology University named after A.I. Evdokimov, Department of Anesthesia in Dentistry, Russia*

The aim of research - to assess the feasibility and effectiveness, of the intraosseous method of anesthesia, with the Quick Sleeper injection system on the toothless area of the alveolar bone during dental implantation.

Clinical and physiological studies were conducted to study the features of performing intraosseous anesthesia on the site of alveolar bone adentia in the absence of the usual anatomical

topographic landmarks. New computer technologies, as well as modern methods of patient examination and observation were used.

The results of the analysis confirmed the advantages of intraosseous anesthesia compared with alternative methods of local anesthesia during dental implantation.

The advantages of the intraosseous method of anesthesia are characterized, the features of conducting, the anatomical guidelines have been indicated for an effective intraosseous anesthesia in the area of the alveolar bone adentia, during dental implantation.

**Keywords:** intraosseous anesthesia, local anesthesia, dental implantation, Quick Sleeper injection system.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИКОСТНОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Сохов С.Т., Ушакова О.П.

*Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра обезболивания в стоматологии, Россия*

Цель исследования - оценить целесообразность и эффективность внутрикостного способа обезболивания инъекционной системой Quick Sleeper на беззубом участке альвеолярной кости при проведении операции дентальной имплантации.

Для изучения особенностей выполнения внутрикостной анестезии на участке адентии альвеолярной кости в условиях отсутствия привычных топографо-анатомических ориентиров проводились клинико-физиологические исследования. Использовались новые компьютерные технологии, современные дополнительные методы обследования.

Анализ полученных результатов подтвердил преимущество внутрикостного обезболивания в сравнении с альтернативными способами местной анестезии при проведении операции дентальной имплантации.

Охарактеризованы преимущества метода внутрикостного обезболивания, особенности выполнения, обозначены анатомические ориентиры для проведения эффективной внутрикостной анестезии на участке адентии альвеолярной кости при операции дентальной имплантации.

## რეზიუმე

ძვლისშიდა გაუტკივარების კლინიკო-ფიზიოლოგიური თავისებურებანი დენტალური იმპლანტაციის დროს

ს.სოხოვი, ო.უშაკოვა

ა.ევდოკიმოვის სახ. მოსკოვის სახელმწიფო სამედიცინო სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, გაუტკივარების კათედრა, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვლისშიდა გაუტკივარების ინექციური სისტემის Quick Sleeper გამოყენების მიზანშეწონილობის და ეფექტურობის შეფასება ალვეოლური ძილის უბანზე დენტალური იმპლანტაციის ოპერაციის დროს.

ალეკოლური ძვლის ადენტის უბანზე ჩვეული ტოპოგრაფიულ-ანატომიური ორიენტირების არ არსებობის პირობებში ძვლისშიდა ანესთეზიის ჩატარების თავისებურებების გამოვლენის მიზნით ახალი კომპიუტერული ტექნოლოგიების და სხვა თანამედროვე დამატებითი კვლევის მეთოდების გამოყენებით ჩატარდა პაციენტის მდგომარეობის კლინიკური და ფიზიოლოგიური გამოკვლევა.

მიღებული მონაცემების ანალიზის შედეგად გამოვლინდა ძვლისშიდა ანესთეზიის უპირატესობა დენტალური

ოპერაციის ჩატარების დროს, შედარებით სხვა ალტერნატივ ადგილობრივ ანესთეზიის გზებთან შედარებით.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა ძვლისშიდა გაუტკივარების უპირატესობის შესახებ, დახასიათებულია აღნიშნული მეთოდის გამოყენების თავისებურება, მონიშნულია ეფექტური ძვლისშიდა ანესთეზიის ჩატარების ანატომიური ორიენტირები ალეკოლური ძვლის ადენტის უბანზე დენტალური ოპერაციის დროს.

## THE STATE OF LOCAL IMMUNITY IN PERSONS WITH PERIODONTAL DISEASES ON A BACKGROUND OF DIFFERENT PSYCHOPHYSIOLOGICAL REACTIONS OF MALADAPTATION

<sup>1</sup>Piatseska L., <sup>1</sup>Luchynskiy M., <sup>2</sup>Oshchypko R., <sup>3</sup>Rozhko V., <sup>1</sup>Luchynska Iu.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University;

<sup>2</sup>Pavol Jozef Šafárik University in Kosice, Slovakia;

<sup>3</sup>Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

According to the World Health Organization, periodontal diseases are among the 12 most common diseases (Global Burden of Disease Study, 2016). The prevalence of periodontal disease, in particular, in children 7-11 years is 30.1-46.7% with an increase to 67.5-75.0% in children 12-18 years and up to 92.1% in people aged 19-30 years [1, 2]. Periodontal diseases are the result of exposure to microorganisms of biofilms that realize their pathogenic potential against the background of poor oral hygiene, changes in the properties of oral fluid, dental-jaw anomalies, somatic diseases, reduction of immunological reactivity of the organism, micro- and macroelements deficiency, etc [3-5].

Clinical observations and epidemiologic studies suggest that some negative life events and psychological factors may contribute to an increased susceptibility to periodontal disease [6]. One of the possible mechanisms of influence of psychophysiological factors on periodontal health is the alterations of patient's health behavior. Individuals with high stress levels and depression tend to adopt habits which are harmful to periodontal health, such as smoking and alcohol consumption, disruption of sleep patterns, neglecting oral hygiene and poor compliance, bruxism or teeth grinding and nail biting [7]. Direct association between periodontal disease and stress remains to be proven, which is partly due to lack of an adequate animal models and difficulty to quantifying the amount and duration of stress [7,8]. Psychosocial factors such as stress, distress, state and trait anxiety, depression and inadequate coping mechanisms are counted as risk factors for periodontal disease and the patterns of the relationship between them are still being investigated [3,5,9,10].

The objective of the research was to determine the changes of local immunity indicators in persons with periodontal diseases and the influence of psychophysiological state on their activity.

**Material and methods.** The clinical stage of the research was conducted on the basis of Department of Therapeutic

Dentistry in Ternopil National Medical University during 6 months from September 2018 till February 2019. The study involved 130 patients 19-44-years old with different psychophysiological reactions of maladaptation. Two study groups were formed: I group - 73 persons with gingivitis; II group - 57 persons with chronic generalized periodontitis [11]. For psychophysiological examination we used Raven's Progressive Matrices test. After that, following psychophysiological states were considered in the study: without reactions of psychophysiological maladaptation (WRPD), reactions of psychophysiological maladaptation (RPD), somatogenic asthenic symptom complex (SASC), acute neurotic disorders (AND) and neurotic disorders with prolonged course (NDPC).

For measuring the contents of sIgA, IgG and IgA in the oral fluid we used the method of Mancini. The activity measurement of lysozyme in oral fluid was made by serial dilutions with the test microbe *Micrococcus lysodeikticus* [12]. The statistical processing of the results was carried out using standard statistical analysis programs Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., USA).

**Results and discussion.** The average values of local immunity indices in the oral fluid of the study groups are presented in Fig. 1 and 2. The study of the local immunity indicators in the oral fluid showed that the average content of sIgA in persons of group I exceeded by 14.22% the corresponding data in persons of group II ( $0.217 \pm 0.015$  g/l against  $0.183 \pm 0.016$  g/l,  $p > 0.05$ ). The IgA concentration in group I was  $0.191 \pm 0.004$  g/l, which was 6.42% higher than in group II -  $0.172 \pm 0.006$  g/l,  $p > 0.05$ . IgG content in group I exceeded by 15.54% the corresponding data in group II ( $0.381 \pm 0.005$  g/l vs.  $0.322 \pm 0.004$  g/l,  $p < 0.01$ ). Average data of lysozyme content in group I was 6.87% higher than in group II ( $427.0 \pm 5.20$  µg/ml vs.  $397.00 \pm 4.24$  µg/ml,  $p < 0.01$ ).

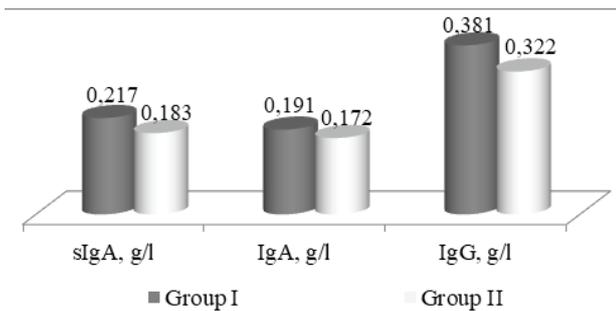


Fig. 1. Average content of immunoglobulins in the oral fluid of individuals of study groups

Fig. 2. Average content of lysozyme in the oral fluid of individuals of study groups

Table. Levels of immunoglobulins and lysozyme in the oral fluid of individuals with different psychophysiological states

Psychophysiological state	Study group	Lysozyme $\mu\text{g/ml}$	sIgA g/l	IgA g/l	IgG g/l
WRPD	I	487,00 $\pm$ 8,62	0,305 $\pm$ 0,015	0,220 $\pm$ 0,005	0,435 $\pm$ 0,006
	II	438,00 $\pm$ 5,26*	0,248 $\pm$ 0,016**	0,200 $\pm$ 0,005**	0,410 $\pm$ 0,004*
RPD	I	446,00 $\pm$ 6,14 $^\circ$	0,269 $\pm$ 0,016	0,200 $\pm$ 0,004 $^\circ$	0,419 $\pm$ 0,005 $^{\circ\circ}$
	II	412,0 $\pm$ 4,29 $^\circ$ ,*	0,215 $\pm$ 0,017**	0,192 $\pm$ 0,006	0,370 $\pm$ 0,004*
SASC	I	420,00 $\pm$ 5,20 $^\circ$	0,224 $\pm$ 0,015 $^\circ$	0,183 $\pm$ 0,002 $^\circ$	0,385 $\pm$ 0,004 $^\circ$
	II	386,00 $\pm$ 4,12 $^\circ$ ,*	0,194 $\pm$ 0,016 $^{\circ\circ}$	0,179 $\pm$ 0,067 $^{\circ\circ}$	0,330 $\pm$ 0,005*
AND	I	392,00 $\pm$ 4,56 $^\circ$	0,192 $\pm$ 0,014 $^\circ$	0,170 $\pm$ 0,004 $^\circ$	0,358 $\pm$ 0,005 $^\circ$
	II	375,00 $\pm$ 3,96 $^\circ$ ,**	0,179 $\pm$ 0,015 $^\circ$	0,160 $\pm$ 0,006 $^\circ$	0,289 $\pm$ 0,006 $^{\circ\circ}$ ,*
NDPC	I	365,00 $\pm$ 4,20 $^\circ$	0,174 $\pm$ 0,015 $^\circ$	0,162 $\pm$ 0,005	0,332 $\pm$ 0,006 $^\circ$
	II	354,00 $\pm$ 3,56 $^\circ$ ,**	0,158 $\pm$ 0,014 $^\circ$	0,142 $\pm$ 0,007 $^\circ$ ,**	0,232 $\pm$ 0,004 $^\circ$ ,*

notes:  $^\circ$  -  $p < 0,05$ ,  $^{\circ\circ}$  -  $p < 0,01$ ,  $^{\circ\circ\circ}$  -  $p < 0,001$  – a reliable difference in values regarding data in individuals without psychophysiological maladaptation;

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ . – a reliable difference in values regarding to group I

We determined and analyzed the level of immunoglobulins and lysozyme in the oral fluid of the study groups, depending on the psychophysiological state of the organism (Tab.I). It was noted that in group I the level of lysozyme was significantly decreased with deepening of psychophysiological reactions of maladaptation. The content of lysozyme was lower in 8.42% in patients with RPD, in 15.95% with SASC, 24.23% with AND and 33.42% with NDPC, than in patients of group I without RPD, ( $p < 0.01$ ).

The content of sIgA in group I decreased from 0.305 $\pm$ 0.015 g/l in individuals WRPD to 0.174 $\pm$ 0.015 g/l in patients with NDPC,  $p < 0.01$ . In this case, the content of sIgA in the oral fluid was lower in 11.80% in patients with RPD,  $p > 0.05$ , with SASC - by 26.56%, with AND - by 37.05% and in NDPC - by 42.95 % lower than in patients WRPD,  $p < 0.01$ .

The maximum values of IgA content in group I were determined in persons WRPD - 0,220 $\pm$ 0,005 g/l. With the deepening of psychophysiological reactions of maladaptation, a decrease in the concentration of IgA in the oral fluid was determined: persons with RPD - by 9.10%, with SASC - by 16.82%, with AND - by 22.73%, and with NDPC - by 26.36% regarding data in individuals WRPD,  $p < 0.01$ .

Similarly, the content of IgG in the oral fluid of the study group I was reduced: from 0.435 $\pm$ 0.006 g/l in patients WRPD to 0.332 $\pm$ 0.006 g/l in subjects with NDPC. At the same time, IgG content in patients with RPD was by 3.68%,  $p < 0.05$ , with SASC - by 11.49%, with AND - by 17.70% and with NDPC - by 23.68%,  $p < 0.01$ , lower than in patients without RPD.

In group II, the maximum values of lysozyme were examined in individuals WRPD - 438.00 $\pm$ 5.26  $\mu\text{g/ml}$ . With the deepening of the psychophysiological reactions of maladaptation, the

decrease of the concentration of lysozyme in persons with RPD was determined - by 5.94%, with SASC - by 11.87%, with AND - by 14.38%, with NDPC - by 19.18%,  $p < 0.01$  regarding the data in patients WRPD.

The highest concentration of sIgA in study group II was determined in individuals WRPD - 0.248 $\pm$ 0.016 g/l. At the same time, we investigated that the level of sIgA in the oral fluid decreased in patients with RPD - by 13.11%,  $p > 0.05$ , with SASC - by 21.77%, with AND - by 27.82% and with NDPC - by 36.30%,  $p < 0.01$  regarding the data in persons WRPD.

The content of IgA in patients of group II without RPD was 0,200 $\pm$ 0,005 g/l, that was lower by 4.0%,  $p > 0.05$  with RPD, by 10.5% with SASC,  $p < 0.05$ , with AND by 20.0% and 29.0% in the NDPC,  $p < 0.01$ .

The concentration of IgG in study group II decreased from 0,410 $\pm$ 0,004 g/l in persons WRPD and was lower: with RPD - by 9,76%, with SASC - by 19,51%,  $p > 0,05$ , with AND - by 29.51% and with NDPC - by 43.41%,  $p < 0.01$ .

Comparative analysis of the immunological spectrum of the oral fluid showed that for all types of psychophysiological reactions of maladaptation in group I individuals the lysozyme content in the oral fluid was significantly higher compared to the data in group II persons: WRPD - by 11.19%, with RPD - by 8.25%, with SASC - by 8.80%, with AND - by 4.53% and with NDPC - by 3.10%, ( $p < 0.01$ ). Also, the concentration of IgG in study group I was higher than in group II. It was noted that the content of sIgA in group I was significantly higher in patients WRPD (by 22.98%) and in patients with RPD (by 25.12%),  $p < 0.05$ , than in group II with the same psychophysiological reactions of maladaptation. The content of IgA in group I was

statistically significant only in individuals WRPD from similar values in group II patients -  $0.220 \pm 0.005$  g/l vs.  $0.200 \pm 0.005$  g/l, which was in comparison higher by 10.0%,  $p < 0.05$ .

It is now well-established that psychological stress can down-regulate the cellular immune response. Communication between the central nervous system and the immune system occurs through a complex network of bidirectional signals linking the nervous, endocrine, and immune systems. Stress disrupts the homeostasis of this network, which in turn, alters immune function [10,12,13]. Croucher et al. used a case-control study design to evaluate whether a comprehensive range of life-events were associated with an objective measure of periodontitis in adults. They collected behavioral data including frequencies of tooth brushing and dental attendance and also smoking. They concluded that psychosocial factors and oral health behaviors cluster together as important determinants of periodontitis. In a cross-sectional study, the investigators showed that participants who experienced more stressors, had more clinical attachment loss, missing teeth and deep periodontal pockets. They also found that there was a negative correlation between total stress scores and brushing frequency [3,6,7]. At the considering that psychosomatic and psychophysiological diseases can lead to the formation of various defects of the immune protection system, which is a factor in increasing the adverse course of inflammatory diseases in the oral cavity of these patients [14,15].

Correlation analysis of the local immunity indices in the oral fluid of both groups revealed that in group I: - high level of lysozyme were reliably ( $p < 0.05$ ) combined with high levels of sIgA ( $r = 0.43$ ), IgA ( $r = 0.51$ ) and IgG ( $r = 0.35$ ). High level of sIgA were significantly ( $p < 0.05$ ) combined with high level of IgG ( $r = 0.40$ );

Instead, in group II were similar dependencies, namely: - high level of lysozyme were reliably ( $p < 0.05$ ) combined with high levels of sIgA ( $r = 0.37$ ), IgA ( $r = 0.61$ ) and IgG ( $r = 0.40$ ). High level of sIgA were significantly ( $p < 0.05$ ) combined with high levels of IgA ( $r = 0.41$ ) and IgG ( $r = 0.55$ ).

Our studies correlate with the results of other researchers who have shown that such protective reactions of the body as phagocytosis and immunogenesis, aimed at neutralizing the microbial factor, initiate pathological mechanisms of periodontal tissue destruction. In this case, there are immunological reactions that provide a correlation between chronic persistent infection in the periodontium - cross-immune reactions, autoimmune lesions, immunodeficiency status. Quantitative analysis in the oral fluid of indicators of innate and adaptive immunity allows to personalize the approach to treatment taking into account the severity of disorders of the immune system at the local level. All of the above, makes it possible to perform modern diagnostics and, if necessary, correction of therapy, which increases its effectiveness and reduces the risk of complications in this category of patients [4,12,14,15].

**Conclusions.** Thus, the local immunological status of individuals with periodontal diseases taking into account their psychophysiological state was analyzed. It was found that a certain imbalance of local protection factors (lysozyme and sIgA) and the concentration of immunoglobulins A and G was characterized by a decrease in the values of the indices with deepening of psychophysiological reactions of maladaptation, and this tendency was more pronounced in patients with chronic generalized periodontitis.

## REFERENCES

1. Smolyar NI, Mashkarynets OO. Prevalence of chronic catarrhal gingivitis in girls depending on puberty. // *Visnyk stomatolohii*. 2012; 3: 105-108. (UA).

2. Khomenko LO, Bidenko NV, Ostapko OI, Golubeva IM. Periodontal Diseases in Children: the Condition of Problem in the World and Ukraine. // *Novyny stomatolohii*. 2016; 3: 67-71. (UA).
3. Sachin Goyal, Garima Gupta, Betsy Thomas, et. al. Stress and periodontal disease. The link and logic! // *Ind Psychiatry J*. 2013 Jan-Jun; 22(1): 4–11. doi: 10.4103/0972-6748.123585.
4. Rivera C, Monsalve F, Suazo I, Becerra J. Stress increases periodontal inflammation. // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;4:883–888.
5. Huang S, Lu F, Zhang Z, Yang X, Chen Y. The role of psychologic stress-induced hypoxia-inducible factor-1alpha in rat experimental periodontitis. // *Journal of periodontology*. 2011;82:934–941.
6. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GMB, et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. // *J Periodontol*. 2007; 78: 1491-1504.
7. Cayci E, Guzeldemir-Akcakanat E. The relationship between psychological factors and periodontal disease. // *Dentistry*. 2014; 4: 223
8. Chiou LJ, Yang YH, Hung HC, Tsai CC, Shieh TY, Wu YM, Wang WC, Hsu TC. The association of psychosocial factors and smoking with periodontal health in a community population. // *Journal of Periodontal Research*. 2010; 45: 16–22.
9. Chandna S, Bathla M. Stress and periodontium: A review of concepts. // *J Oral Health Comm Dent*. 2010;(Suppl 4):1. 17-22.
10. Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania DA. Stress, depression, cortisol and periodontal disease. // *J Periodontol*. 2009; 80: 260-266.
11. Luchynskiy MA, Pyasetska LV, Luchynska YuI. The periodontal status of young age persons depending on the psychophysiological state. // *Clinical Dentistry*. 2018; 2: 21-25.
12. Ghallab NA. Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival cervical fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. // *Archives of Oral Biology*. 2018; 87: 115-124. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.12.022
13. Sateesh CP, Santosh Kumar R, Pushpalatha G. Relationship between stress and periodontal disease. // *J Dent Sci Res*. 2010;1:54–61.
14. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. // *Annu Rev Immunol*. 2011; 29: 273-93. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101317.
15. Nascimento GG, Leite FR, Correa MB, et. al. Does periodontal treatment have an effect on clinical and immunological parameters of periodontal disease in obese subjects? A systematic review and meta-analysis. // *Clinical oral investigations*. 2016; 20(4): 639-647. doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1678-y>

## SUMMARY

### THE STATE OF LOCAL IMMUNITY IN PERSONS WITH PERIODONTAL DISEASES ON A BACKGROUND OF DIFFERENT PSYCHOPHYSIOLOGICAL REACTIONS OF MALADAPTATION

<sup>1</sup>Pyasetska L., <sup>1</sup>Luchynskiy M., <sup>2</sup>Oshchypko R., <sup>3</sup>Rozhko V., <sup>1</sup>Luchynska Iu.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; <sup>2</sup>Pavol Jozef Šafárik University in Kosice, Slovakia; <sup>3</sup>Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

The objective of the study was to determine the changes of local immunity indicators in persons with periodontal diseases

and the influence of psychophysiological state on their activity.

The study involved 130 patients 19-44-years old with periodontal diseases on a background of different psychophysiological reactions of maladaptation. Two study groups were formed: I group - 73 persons with gingivitis; II group - 57 persons with chronic generalized periodontitis. For psychophysiological examination we used Raven's Progressive Matrices test.

The average content of sIgA in persons of group I by 14.22% exceeded the corresponding data in persons of group II. The IgA concentration in group I was  $0.191 \pm 0.004$  g/l, which was 6.42% higher than in group II -  $0.172 \pm 0.006$  g/l,  $p > 0.05$ . IgG content in group I exceeded by 15.54% the corresponding data in group II. Average data of lysozyme content in group I was 6.87% higher than in group II ( $427.0 \pm 5.20$   $\mu$ g/ml vs.  $397.00 \pm 4.24$   $\mu$ g/ml,  $p < 0,01$ ). The dynamics of immunoglobulins and lysozyme in the oral fluid of the study groups, depending on the psychophysiological state of the organism were determined and analyzed.

Certain imbalance of local protection factors (lysozyme and sIgA) and the concentration of immunoglobulins A and G was characterized by a decrease in the values of the indices with deepening of psychophysiological reactions of maladaptation, and this tendency was more pronounced in patients with chronic generalized periodontitis.

**Keywords:** immunity, protection, periodontium, maladaptation, disorders.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИМУНИТЕТА У ЛИЦ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ

<sup>1</sup>Пясецкая Л.В., <sup>1</sup>Лучинский М.А., <sup>2</sup>Ошипко Р.В.,  
<sup>3</sup>Рожко В.И., <sup>1</sup>Лучинская Ю.И.

<sup>1</sup>Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского; <sup>2</sup>Университет Павла Йозефа Шафарика, Кошице, Словакия; <sup>3</sup>ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы, Украина

Целью исследования явилось определение изменений показателей местного иммунитета у лиц с заболеваниями пародонта и влияние психофизиологического состояния на их активность.

В исследовании приняли участие 130 пациентов в возрасте 19-44 года с заболеваниями пародонта на фоне различных психофизиологических реакций дезадаптации. Сформированы две группы исследования: I группа - 73 больных гингивитом; II группа - 57 с хроническим генерализованным пародонтитом. Для психофизиологического обследования использован тест прогрессивных матриц Равена.

Среднее содержание sIgA у пациентов I группы на 14,22% превышало соответствующие данные во II группе. Концентрация IgA в I группе составила  $0,191 \pm 0,004$  г/л, что на 6,42% выше, чем во II группе -  $0,170 \pm 0,006$  г/л,  $p < 0,05$ . Содержание IgG в I группе на 15,54% превышало соответствующие данные II группы. Средние значения данных содержания лизоцима в ротовой жидкости у пациентов I группы на 6,87% были выше, чем у больных II группы ( $427,0 \pm 5,20$  мкг/мл против  $397,00 \pm 4,24$  мкг/мл,  $p < 0,01$ ). Выявлена и проанализирована динамика иммуноглобулинов и лизоцима в ротовой жидкости исследуемых групп в зависимости

от психофизиологического состояния организма. Проанализировав местный иммунологический статус пациентов с заболеваниями пародонта и влияние психофизиологического состояния организма на его показатели, установлен дисбаланс факторов местной защиты (лизоцим и секреторный иммуноглобулин А) и концентрации иммуноглобулинов А и G, который характеризовался снижением значений показателей с углублением психофизиологических реакций дезадаптации, причем данная тенденция отчетливо наблюдалась у больных генерализованным пародонтитом.

## რეზიუმე

ადგილობრივი იმუნიტეტის მდგომარეობა პაროდონტის დაავადებების მქონე პირებში დეზადაპტაციის სხვადასხვა ფსიქოფიზიოლოგიური რეაქციის ფონზე

<sup>1</sup>ლ.პიასეცკაია, <sup>1</sup>მ.ლუჩინსკი, <sup>2</sup>რ.ოშიპკო, <sup>3</sup>ვ.როჟკო, <sup>1</sup>ი.ლუჩინსკაია

<sup>1</sup>ტერნოპოლის ი. გორბაჩევსკის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>პაველ იოზეფ შაფარიკის უნივერსიტეტი, კოშიცე, სლოვაკეთი; <sup>3</sup>ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვიცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადგილობრივი იმუნიტეტის მაჩვენებლების ცვლილებების განსაზღვრა პაროდონტის დაავადებების მქონე პირებში და ფსიქოფიზიოლოგიური მდგომარეობის გავლენის შეფასება მათ აქტივობაზე.

კვლევაში ჩართული იყო 19-44 წლის 130 პაციენტი პაროდონტის დაავადებებით დეზადაპტაციის სხვადასხვა ფსიქოფიზიოლოგიური რეაქციის ფონზე. ჩამოყალიბდა კვლევის ორი ჯგუფი: I – 73 პაციენტი გინგვიტით, II – 57 პაციენტი ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით. ფსიქოფიზიოლოგიური კვლევისათვის გამოყენებული იყო რავენის პროგრესული მატრიცების ტესტი.

sIgA-ს საშუალო შემცველობა I ჯგუფის პაციენტებში 14,22%-ით აღემატებოდა II ჯგუფის შესაბამის მონაცემებს. IgA-ს კონცენტრაციამ I ჯგუფში შეადგინა  $0,191 \pm 0,004$  გ/ლ, რაც 6,42%-ით მეტია II ჯგუფის მაჩვენებელზე -  $0,170 \pm 0,006$  გ/ლ,  $p < 0,05$ . IgG-ს შემცველობა I ჯგუფში 15,54%-ით აღემატება II ჯგუფის შესაბამის მონაცემებს. ლიზოციმის შემცველობის საშუალო მაჩვენებლები პირის ღრუს სითხეში I ჯგუფის პაციენტებში 6,87%-ით მეტია, ვიდრე II ჯგუფში ( $427,0 \pm 5,20$  მკგ/მლ vs  $397,00 \pm 4,24$  მკგ/მლ,  $p < 0,01$ ). გამოვლენილი და გაანალიზებულია პირის ღრუს სითხეში იმუნოგლობულინების და ლიზოციმის დინამიკა გამოსაკვლევი ჯგუფების ფსიქოფიზიოლოგიურ მდგომარეობაზე დამოკიდებულებით.

პაროდონტის დაავადებების მქონე პაციენტების ადგილობრივი იმუნური სტატუსის და ამ მაჩვენებლებზე ორგანიზმის ფსიქოფიზიოლოგიური მდგომარეობის გავლენის გაანალიზების შემდგომ, დადგენილია დისბალანსი ადგილობრივი დაცვის ფაქტორებს (ლიზოციმი და sIgA) და A და G იმუნოგლობულინების კონცენტრაციას შორის, რაც ხასიათდებოდა მაჩვენებლების მნიშვნელობის შემცირებით დეზადაპტაციის ფსიქოფიზიოლოგიური რეაქციების გაღრმავების კვალობაზე; ამასთან, ეს ტენდენცია მკაფიოდ იყო გამოხატული გენერალიზებული პაროდონტიტის მქონე პაციენტებში.

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ТЯЖЕСТЬ ЕЁ ТЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Марденқызы Д., <sup>2</sup>Рахимжанова Р.И., <sup>3</sup>Даутов Т.Б., <sup>4</sup>Чонмин Джон Ли,  
<sup>1</sup>Ельшибаева Э.С., <sup>1</sup>Садуакасова А.Б., <sup>2</sup>Кожамметова Ж.Ж.

<sup>1</sup>РГП «БМЦ Управления делами президента РК»; <sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана»,  
кафедра радиологии им. акад. Ж.Х. Хамзабаева; <sup>3</sup>АО «Национальный научный кардиохирургический центр»,  
Нур-Султан, Казахстан; <sup>4</sup>Школа медицины, Национальный университет Кёнпук, Чун-гу, Тэгу, Южная Корея

Легочная гипертензия (ЛГ) является распространенным гемодинамическим нарушением, которое отражает различные по своей природе заболевания и характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, приводящего к нарушению функции правого желудочка, сердечной недостаточности (СН) и преждевременной смерти [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность легочной гипертензии составляет 10-20% населения: в Соединенных Штатах Америки (США) число таких больных достигает 4 миллионов. При этом чаще всего встречается идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) - примерно, 6 на 1 млн. населения. Болезнь более распространена среди женщин - 1,7:1,0 в сравнении с мужчинами. Как правило, ИЛГ диагностируется, в среднем, возрасте (30-40 лет). В Великобритании распространенность 97 случаев на миллион населения при соотношении женщин и мужчин составляет 1,8. Стандартизованная по возрасту смертность в США составляет от 4,5 до 12,3 на 100 000 населения [2]. В Республике Казахстан официальных статистических данных о распространенности гипертензии нет. Лучевые методы исследования имеют решающее значение в диагностической оценке всех типов легочной гипертензии. Они позволяют не только определять ранние признаки повышения давления, но и позволяют напрямую визуализировать правый желудочек, оценить степень компенсации легочной гипертензии и незаменимы для выявления ее этиологии [3].

Даже если у пациентов с ЛГ наблюдаются легкие симптомы, при отсутствии лечения медиана выживаемости таких пациентов составляет 2,8 года с момента установления диагноза [4], что по всей вероятности, обусловлено тем что правые отделы сердца у больных ЛГ находятся под непрерывной перегрузкой давлением, которое при отсутствии своевременной адекватной, соответствующей терапии, направленной на понижение давления в системе легочного кровообращения. Вышеуказанное вызывает ремоделирование миокарда правого желудочка, с включением в патологический процесс левого предсердия и левого желудочка, с возникновением диастолической левожелудочковой, а в последующем и систолической СН.

По мере прогрессирования легочной гипертензии у больных развивается бивентрикулярная сердечная недостаточность, что и является наиболее частой причиной смерти данной категории пациентов. Следует помнить, что запоздалая диагностика заболевания имеет такие же последствия, как в случае онкологического заболевания [5].

Анализ литературных данных по изучаемому вопросу выявил заинтересованность медицинской науки как в вопросах выявления критериев по ранней диагностике легочной гипертензии, используя в том числе и лучевые методы исследования, так и в определении факторов, способствующих риску возникновения легочной гипертензии [6].

По сей день учеными ведутся исследования по определению

рисков возникновения легочной гипертензии, определению связи развития этой патологии с возрастом, полом, расой, принимаемым медикаментами, однако все эти вопросы по сей день полностью не изучены.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение влияния пола, возраста, индекса массы тела, национальности, приема препаратов на развитие синдрома легочной гипертензии.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 1975 года. От всех обследованных получено информированное согласие на участие в исследовании. Авторы имели полный доступ к персональным данным пациентов и несут полную ответственность за их конфиденциальность.

В исследовании участвовало 528 пациентов АО «Научный национальный кардиохирургический центр» и РГП «Больница медицинского центра УДП РК» с верифицированной легочной гипертензией различной этиологии (среднее давление в легочной артерии >25 мм рт.ст. по данным катетеризации правых отделов сердца) [7]. Критериями исключения являлись нарушение функций почек (высокий уровень креатинина) или аллергическая реакция на рентгеноконтрастные препараты, наличие легочной гипертензии вследствие заболеваний легких. Демографические, диагностические и лечебные данные пациентов заимствованы из электронных медицинских карт (таблица 1).

Для определения объективных характеристик легочной гипертензии нами использовались 64 и 256-срезовая мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), эхокардиография (ЭхоКГ) и катетеризация правых отделов сердца. Оценивались следующие характеристики: среднее давление в легочной артерии (mPAP), диаметр легочного ствола (MPAD), диаметр левой легочной артерии (LPAD), диаметр правой легочной артерии (RPAD), КТ, денситометрические показатели легких.

Среди обследованных пациентов с ЛГ преобладали женщины - 270 (51,1%), мужчин было 258 (48,9%). Возрастное распределение генеральной совокупности показало количество лиц до 40 лет – 173, от 41 до 60 лет – 209 пациентов, старше 61 – 144 пациентов. Проанализированы весовые характеристики: недовес встречался у 55 (10,4%) лиц, нормальный вес – 167 (31,1%), избыточный вес – 130 (24,5%), ожирение – 179 (33,7%). Что касается этнической принадлежности 400 (76,6%) больных были казахской национальности и 122 (23,4%) русской. Анализ, касаясь оперативных вмешательств продемонстрировал, что в 144 (27,2%) случаях проводилась замена клапанов сердца. Данные применения лекарственных препаратов представлены в таблице 1.

Клинико-диагностические характеристики пациентов с легочной гипертензией представлены в таблице 2. В таблице 3 представлен бивариальный анализ обследованных пациентов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием метода многомерной линейной регрессии при помощи программы SPSS Statistics 10.0. Данные выражены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

**Результаты и обсуждение.** В результате анализа деятельности АО «Научный Национальный Кардиохирургический центр» было обследовано 528 пациентов с легочной гипертензией, из них с легочной артериальной гипертензией составило 210, вследствие заболеваний левых отделов сердца 254, вследствие заболеваний легких 15 больных, а 49 пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Среднее значение прямого измерения среднего давления в легочной

артерии для всей генеральной совокупности было  $41.9 \pm 16.3$  мм.рт.ст., при среднем давлении в легочной артерии  $41.9 \pm 16.3$  мм.рт.ст. Что касается средних показателей красной крови он составил  $133.7 \pm 24.3$  г/л (гемоглобин).

Целью исследования являлось определить какие изменения претерпевает легочная паренхима в условиях повышенного давления в легочном стволе, имеет ли место снижение денситометрических показателей легочной ткани в зависимости от степени ЛГ и длительности течения последней, а также от диаметра основных легочных артерий. Плотность легких определяли при помощи компьютерной томографии в каждом сегменте обоих легких, внеизмененной легочной

Таблица 1. Демографическая и клинико-диагностическая характеристики пациентов с легочной гипертензией

<b>Пол</b>		
Женщины	270	51,1%
Мужчины	258	48,9%
<b>Возраст</b>		
До 40 лет	173	32,9%
41-60 лет	209	39,7%
Старше 61 года	144	27,4%
<b>Показатели ИМТ</b>		
Недовес	55	10,4%
Норма	167	31,5%
Избыточный вес	130	24,5%
Ожирение	179	33,7%
<b>Национальность</b>		
Казахи	400	76,6%
Русские	122	23,4%
<b>Тип легочной гипертензии</b>		
Легочная артериальная гипертензия	210	39,8%
Легочная гипертензия вследствие заболеваний левых отделов сердца	254	48,1%
Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких	15	2,8%
Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия	49	9,3%
<b>Замена клапана</b>		
Да	144	27,2%
Нет	385	72,8%
<b>Диуретики</b>		
Да	405	76,6%
Нет	124	23,4%
<b>Потребление силданафила</b>		
Да	251	47,4%
Нет	278	52,6%
<b>Антагонисты эндотелиновых рецепторов</b>		
Да	88	16,6%
Нет	443	83,4%
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>		
Да	74	14,0%
Нет	455	86,0%

Таблица 2. Клинико-диагностические характеристики пациентов с легочной гипертензией

Показатели	Среднее значение
Гемоглобин г/л	133.7±24.3
Среднее давление в легочной артерии, мм.рт.ст	41.9±16.3
Систолическое давление в легочной артерии, мм.рт.ст	67.0±25.7
Диаметр легочного ствола, см	3.4±0.7
Диаметр левой легочной артерии, см	2.4±0.4
Диаметр правой легочной артерии, см	2.4±0.5
КТ плотность легких, ед.Х	-822.3±53.5

Таблица 3. Бивариантный анализ

Variables	mPAP, mmHg mean ± SD or r coefficient	p-value
Пол: женщины мужчины	46.0±17.5 37.6±13.7	0.000
Возраст: ≤40 41-60 61+	49.4±18.7 39.7±15.1 36.7±11.5	0.000
Категория ИМТ: Недовес Норма Избыточный вес ожирение	50.5±18.1 41.4±15.7 40.0±15.7 41.6±16.5	0.02
Площадь поверхности тела	-0.18	0.002
Национальность: Казахи Русские	41.6±16.4 43.5±16.1	0.37
Тип легочной гипертензии: ИЛГ ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца ЛГ вследствие заболеваний легких ХТЛГ	48.0±18.5 37.1±12.3 38.6±14.8 38.0±14.4	0.000
Гемоглобин г/л	0.1	0.06
Замена клапана: да нет	37.6±13.7 43.4±16.8	0.002
Диуретики: да нет	41.6±14.7 43.6±21.4	0.46
Силданафил: да нет	47.7±15.9 35.6±14.3	0.000
Антагонисты эндотелиновых рецепторов: да нет	51.8±15.5 39.5±15.6	0.000
Блокаторы кальциевых каналов: да нет	42.9±17.3 41.8±16.1	0.68
Диаметр легочного ствола, см	0.31	0.004
Диаметр левой легочной артерии, см	0.3	0.005
Диаметр правой легочной артерии, см	0.21	0.05
КТ плотность легких, ед.Х	-0.12	0.22

Таблица 4. Анализ многомерного линейного моделирования

Variables	coefficient	p-value
Диаметр легочного ствола, см	4.2 (-1.3; 9.6)	0.13
Возраст, лет	Reference	0.80
≤40	-2.0 (-9.5; 5.5)	
41-60 61+	-3.1 (-13.0; 6.7)	
Площадь поверхности тела	8.2 (-8.6; 25.0)	0.35
Тип легочной гипертензии:	Reference	0.16
ИЛГ	-11.8 (-23.7; 0.0)	
ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца	-18.0 (-36.0; -0.1)	
ЛГ вследствие заболеваний легких ХТЛГ	-8.7 (-20.1; 2.8)	
Антагонисты эндотелиновых рецепторов:	Reference	0.48
да	3.4 (-6.1; 12.8)	
нет		

ткани (такие как фиброзные изменения, участки консолидации, уплотнение по типу «матового стекла»), проводились измерения диаметра легочного ствола, правой и левой легочной артерии на уровне бифуркации.

По результатам компьютерной томографии средний диаметр легочного ствола оказался  $3.4 \pm 0.7$  см, при этом средний диаметр левой легочной артерии -  $2.4 \pm 0.4$  см, а диаметр правой легочной артерии -  $2.4 \pm 0.5$  см. Денситометрические показатели легочной ткани в неизменённых участках были зарегистрированы, в среднем, значение  $-822.3 \pm 53.5$  ед.Х.

При рассмотрении данных таблицы 3 обращает на себя внимание, что в зависимости от пола, среднее давление в легочной артерии было статистически значимо ( $p < 0.001$ ) выше среди женщин в сравнении с мужчинами ( $46.0$  мм. рт. ст. и  $37.6$  мм. рт. ст., соответственно). Однако с возрастом, среднее давление в легочном стволе имело тенденцию на понижение ( $49.4$  мм. рт. ст. для  $\leq 40$  лет и  $36.7$  мм. рт. ст. для лиц в возрасте 61 год и старше,  $p < 0.001$ ). Пациенты, страдающие легочной гипертензией с низким показателем индекса массы тела, имели значительно более высокие показатели среднего давления в легочной артерии, чем у остальных ( $p = 0.02$ ), а также наблюдалась негативная слабая корреляция с площадью поверхности тела (ППТ) пациентов ( $r = -0.18$ ,  $p < 0.05$ ).

У пациентов, относящихся к группе идиопатической легочной гипертензии, отмечалось наивысшее среднее давление в ЛА в сравнении с другими группами ( $p < 0.001$ ). Пациенты, перенесшие операцию по замене и/или пластике клапанов сердца, имели, в среднем, низкие показатели давления в ЛА ( $p < 0.05$ ), а среднее давление в ЛА у участников исследования, получавших силденафил и антагонисты эндотелиальных рецепторов, было статистически значимо выше ( $p < 0.001$  и  $p < 0.001$ , соответственно), чем у лиц, не принимавших. Диаметры ствола ЛА, правой и левой легочных артерий позитивно коррелировали с повышением среднего давления в ЛА ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.01$ ;  $r = 0.30$ ,  $p < 0.01$  и  $r = 0.21$ ,  $p = 0.05$ , соответственно). Значимой связи со средним давлением в ЛА по этнической принадлежности, уровню гемоглобина, принятия диуретиков и блокаторов кальциевых каналов, а также плотности легочной ткани при проведении мультиспиральной компьютерной томографии не обнаружено.

Данные многомерного линейного анализа рассматриваются в таблице 4. Интерпретация данных таблицы 4 показала, что среднее давление в ЛА статистически значимо

неассоциировано ни с демографическими, ни с клиническими и ни с диагностическими показателями участников исследования в многомерном линейном моделировании. Однако, следует отметить, что увеличение диаметра ствола ЛА на изображении КТ соответствовало увеличению среднего давления в ЛА на  $4.2$  мм.рт.ст. ( $p = 0.13$ ), контролируя возраст, ППТ, вид ЛГ и принятие антагонистов эндотелиальных рецепторов. После принятия во внимание этих факторов, у пациентов в группе ИЛГ отмечались наивысшие показатели среднего давления в ЛА в сравнении с остальными ( $p = 0.16$ ).

**Выводы.** Согласно проведенному статистическому анализу явных изменений в денситометрических показателях легочной паренхимы не выявлено, однако следует учитывать малочисленность выборки, возможно в дальнейшем продолжение исследования с увеличенным числом пациентов, страдающих легочной гипертензией будут получены положительные результаты.

Результаты исследования показали, что плотность легочной ткани в условиях постоянного повышения давления в легочной артерии находится в пределах допустимых значений согласно данным мультиспиральной компьютерной томографии. В результате проведенного исследования по данным катетеризации правых отделов сердца выявлена корреляция между диаметром лёгочного ствола и средним давлением легочной артерии.

По результатам воздействия таких факторов как пол, возраст, индекс массы тела, вид легочной гипертензии, применение лекарственных препаратов и вида оперативного вмешательства на тяжесть синдрома ЛГ при простом анализе показал значимую связь, но как продемонстрировало многомерное линейное моделирование статистически значимых изменений не выявлено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Freed BH, Collins JD, François CJ, Barker AJ, Cuttica MJ, Chesler NC, Markl M, Shah SJ. MR and CT Imaging for the Evaluation of Pulmonary Hypertension. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Jun;9; (6):715-32.
2. European Heart Journal, Volume 37, Issue 1, 1 January 2016, Pages 67-119, 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.
3. Okajima Y., Ohno Y., Washko G.R., Hatabu H. Assessment of

- Pulmonary Hypertension: What CT and MRI Can Provide. Acad Radiol. 2011 Apr;18(4):437-53.
4. D'Alonzo G.E., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115(5):343-9.
5. Dame Carol Black, UK and Consensus Statement 2008.
6. Kathryn E. Dean, Fay Lin, Polydoros N. Kampatsis, M. Patricia George, Krishna Juluru "Semi-automated Quantification of Lung Density on Chest CT Used as a Predictive Biomarker of Pulmonary Venous Hypertension" Volume 23, Issue 8. (August 2016); Pages A1-A16, 933-1070.
7. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, Raouf S. Imaging of pulmonary hypertension: Pictorial Essay. Chest. 2019 Aug;156(2):211-227.
8. «2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)», Eur. Heart J., c. ehv317, 2015.
9. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119.

## SUMMARY

### POSSIBILITIES OF COMPUTER TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION AND INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS (GENDER, AGE, BODY WEIGHT, RECEPTION OF MEDICINES) ON THE SEVERITY OF THE PULMONARY HYPERTENSION SYNDROME

<sup>1</sup>Mardenkyzy D., <sup>2</sup>Rakhimzhanova R., <sup>3</sup>Dautov T., <sup>4</sup>Jongmin John Lee, <sup>1</sup>Yelshibaeva E., <sup>1</sup>Saduakasova A., <sup>2</sup>Kozhakhmetova Zh.

<sup>1</sup>RSE "MCH Office of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan"; <sup>2</sup>NJSC "Astana Medical University" Department of Radiology named after academician Zh.Kh. Khamzabaev; <sup>3</sup>JSC "National Scientific Cardiac Surgery Center" Nur-Sultan, Kazakhstan; <sup>4</sup>School of Medicine, Kyungpook National University Jung-gu, Daegu, South Korea

The article is devoted to the study of changes in the lungs occurring under conditions of continuous increased pressure in the pulmonary arteries recorded by measuring densitometric indices according to computed tomography. Also in this publication, analysis data on the multifactorial effect on the severity of pulmonary hypertension syndrome such as gender, age, body weight, and medication are highlighted. Pulmonary hypertension (LH) is a rare multifactorial disease characterized by an increase in mean arterial pressure in the pulmonary vascular system (SLAD)  $\geq 25$  mm Hg fixed at rest during catheterization of the right heart. Pulmonary hypertension develops at any age, starting from the neonatal period. According to international data, from the appearance of the first clinical manifestations of the disease to the fact of establishing a diagnosis, even in socio-

economically developed countries it is an average of at least 3 years. The delayed diagnosis of pulmonary hypertension negatively affects not only the prognosis of survival, but can also lead to early disability of this category of patients.

The results of the study showed, the density of the lung tissue under conditions of a constant increase in pressure in the pulmonary artery was within acceptable values according to multi-spiral computed tomography. However, a correlation was found between the diameter of the pulmonary trunk and the average pressure of the pulmonary artery according to catheterization of the right heart. According to the effects of factors such as gender, age, body mass index, type of pulmonary hypertension, the use of drugs and the type of surgical intervention for the severity of LH syndrome with a simple analysis showed a significant relationship, but as shown by multidimensional linear modeling, no statistically significant change was found.

**Keywords:** Pulmonary hypertension, pulmonary arteries, constant increase in pressure, the effect of gender, age, body weight, and medication, computed tomography.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА ТЯЖЕСТЬ ЕЁ ТЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Марденқызы Д., <sup>2</sup>Рахимжанова Р.И., <sup>3</sup>Даутов Т.Б., <sup>4</sup>Чонмин Джон Ли, <sup>1</sup>Ельшибаева Э.С., <sup>1</sup>Садуакасова А.Б., <sup>2</sup>Кожакметова Ж.Ж.

<sup>1</sup>РГП «БМЦ Управления делами президента РК»; <sup>2</sup>НАО «Медицинский университет Астана», кафедра радиологии им. акад. Ж.Х. Хамзабаева; <sup>3</sup>АО «Национальный научный кардиохирургический центр», Нур-Султан, Казахстан; <sup>4</sup>Школа медицины, Национальный университет Кёнпук, Чун-гу, Тэгу, Южная Корея

В данной публикации освещены данные анализа по многофакторному воздействию на тяжесть синдрома легочной гипертензии таких факторов как пол, возраст, масса тела, прием лекарственных препаратов. Легочная гипертензия (ЛГ) – редкое мультифакториальное заболевание, характеризующееся повышением среднего артериального давления в системе легочных сосудов (СЛАД)  $\geq 25$  мм.рт.ст, зафиксированное в покое при катетеризации правых отделов сердца Легочная гипертензия развивается в любом возрасте, начиная с периода новорожденности. Согласно международным данным, период от появления первых клинических проявлений заболевания до факта установления диагноза, даже в социально-экономически развитых странах, составляет, в среднем, не менее 3 лет. Запоздалая диагностика легочной гипертензии негативно влияет не только на прогноз выживаемости, а может привести к ранней инвалидизации больных.

Результаты исследования показали, что плотность легочной ткани в условиях постоянного повышения давления в легочной артерии находится в пределах допустимых значений согласно данным мультиспиральной компьютерной томографии. В результате проведенного исследования по данным катетеризации правых отделов сердца выявлена корреляция между диаметром лёгочного ствола и средним давлением легочной артерии.

По результатам воздействия таких факторов как пол, возраст, индекс массы тела, вид легочной гипертензии, применение лекарственных препаратов и вида оперативного вмешательства на тяжесть синдрома ЛГ при простом анализе показал значимую связь, но как продемонстрировало многомерное линейное моделирование статистически значимых изменений не выявлено.

რეზიუმე

კომპიუტერული ტომოგრაფიის შესაძლებლობები ფილტვის ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკაში და სხვადასხვა ფაქტორის გავლენა ფილტვის ჰიპერტენზიის სინდრომის სიმძიმეზე

<sup>1</sup>დ. მარდენკიზი, <sup>2</sup>რ. რახიმჯანოვა, <sup>3</sup>ტ. დაუტოვი, <sup>4</sup>ჯონგმინ ჯონ ლი, <sup>1</sup>ე. ელშიბაევა, <sup>1</sup>ა. სადუაკასოვა, <sup>2</sup>ჟ. კოჟახმეტოვა

<sup>1</sup>ყაზახეთის პრეზიდენტის საქმეების მართვის სამედიცინო ცენტრის საავადმყოფო; <sup>2</sup>ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, აკად. ხამზაბაევის სახ. რადიოლოგიის კათედრა; <sup>3</sup>ეროვნული სამეცნიერო კარდიოქირურგიული ცენტრი ნურ-სულტანი, ყაზახეთი; <sup>4</sup>მედიცინის სკოლა, კიონპუკის ეროვნული უნივერსიტეტი, ჩუნ-გუტეგუ, სამხრეთ კორეა

პუბლიკაცია ეძღვნება ფილტვის ჰიპერტენზიის სინდრომის სიმძიმეზე მრავალფაქტორული ზემოქმედების საკითხის ანალიზს, კერძოდ, ისეთი ფაქტორების, როგორცაა სქესი, ასაკი, სხეულის მასა,

სამკურნალწამლო პრეპარატების მიღება. ფილტვის ჰიპერტენზია იშვიათი მრავალფაქტორული დაავადებაა, რომელიც მოსვენების მდგომარეობაში გულის მარჯვენა საკნების კათეტერიზაციისას ხასიათდება ფილტვის სისხლძარღვებში საშუალო არტერიული წნევის მატებით  $\geq 25$  mmHg-ზე მეტად. ფილტვის ჰიპერტენზია ნებისმიერ ასაკში შეიძლება განვითარდეს, დაწყებული ახალშობილობის პერიოდიდან. თანამედროვე მონაცემების მიხედვით, ამ პათოლოგიის პირველი კლინიკური ნიშნების გაჩენიდან მის დიაგნოსტიკამდე სოციალურ-ეკონომიკურად განვითარებულ ქვეყნებშიც კი არანაკლებ სამ წელიწადი გადის. ფილტვის ჰიპერტენზიის დაგვიანებული დიაგნოსტიკა კი ნევატიურად მოქმედებს არა მარტო გადაჩენის პროგნოზზე, არამედ შეიძლება გახდეს პაციენტების ნაადრევი ინვალიდიზაციის მიზეზი.

კვლევის შედეგებით ნაჩვენებია, რომ ფილტვის ქსოვილის სიმკვრივე ფილტვის არტერიაში წნევის მუდმივი მომატების პირობებში, თანამედროვე მულტისპორალური კომპიუტერული ტომოგრაფიის მონაცემების მიხედვით, დასაშვებ მანევრებელთა ფარგლებშია, თუმცა, გამოვლინდა კორელაცია ფილტვის ღეროს დიამეტრსა და ფილტვის არტერიაში საშუალო წნევას შორის. ფილტვის ჰიპერტენზიის სინდრომზე ისეთი ფაქტორების გავლენის მარტივი ანალიზის შედეგებით კი, როგორცაა ასაკი, სქესი, სხეულის მასის ინდექსი, ფილტვის ჰიპერტენზიის სახე, სამკურნალწამლო პრეპარატების გამოყენება და ოპერაციული ჩარევის სახე, აღინიშნება მნიშვნელოვანი კავშირი, მაგრამ მრავალგანზომილებიანი ხაზოვანი მოდელირებით სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები არ დადგინდა.

## DEPENDENCE OF BLOOD PRESSURE REACTIONS ON METEOROLOGICAL PARAMETERS IN VARIOUS AGE GROUPS

Meiramova A., Rib Y., Sadykova D., Issilbayeva A., Ainabay A.

JSC "Medical University of Astana", Department of Internal Medicine №2, Nur-Sultan, Kazakhstan

Currently, climate is assigned to play an important role in the blood pressure (BP) regulation. Along with other meteorological factors, the direct role of changes of temperature and atmospheric pressure, which can increase the risk of diseases, hospitalizations and lead to premature mortality, is [1-10]. One of the most significant climatic and meteorological elements that affect the BP variability is the outdoor temperature. There are a number of works describing the changes of the BP level during the fluctuations and changes in the temperature level. Hu J. and et al. investigating the effect of temperature on BP in children and adolescents showed that a decrease of air temperature was associated with a significant increase of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). At the same time, the authors emphasize the greater value of the daily minimum air temperature on the BP level [12,13]. Van den Hurk K., and et al. studied BP levels in healthy adults and found that the higher daytime temperatures were associated with lower BP levels, that were independent of humidity or other factors [14]. The study of the relationship between air temperature and BP in elderly

subjects also showed that a decrease of temperature by 1 degree was associated with an increase of SBP [15] and the influence of seasonal fluctuations is more important, since the greatest increase of SBP to 4.25 for women and 4.21 mmHg. for men was observed during the winter period, and in the summer, on the contrary, low BP was observed [16].

Fluctuations in meteorological elements are largely associated with climate zones or local climate [17]. Nur-Sultan is the capital of Kazakhstan, with a population of 1 million people, is the second coldest capital in the world after Ulaanbaatar [18]. Kazakhstan is located in the southern part of the temperate climate zone, on the border of Europe and Asia. The most part of the country is located in Asia; the smaller part is located in Eastern Europe. The climate is diverse throughout the territory. If in the southern part of it, due to the pronounced mountain-valley circulation, the continental climate prevails, in the Northern part it is mainly sharply continental climate, due to the circulation of the atmosphere. Nur-Sultan, where the current study was conducted, is located in the Northern region of the country, with high tem-

peratures in summer, low temperatures in winter and large annual and summer daily air temperature amplitudes [19,20].

The studies of climate's impact on the BP level in the neighboring regions of Kazakhstan have different results. Thus, in the Northern regions of Russia, in the far North, several authors revealed that diseases, associated with the BP elevation, with the highest frequency were destabilized in the winter and spring periods [21,22]. While, in the South-Eastern part of Western Siberia the relationship of frequency of request for medical care for BP destabilization, associated with a depression in daily average temperature and number of days with rainfalls was observed [23,24]. Handler J. and et al. also noted the important value of the region of residence. The authors showed that even in a comfortable year round air-conditioned environment with an outdoor temperature of 28.6 degrees in summer and 14 degrees in winter, there was a significant difference in SBP of 134 mmHg and 165 mm Hg respectively. While in another region, where the air temperature was 40 degrees in summer and 10 degrees in winter, the SBP was 130 and 147 mmHg respectively [25].

Currently, there are works, published in the regional journals of the country, devoted to the influence of climate and meteorological factors on mortality from circulatory system diseases, where the authors note the dependence of the increase of mortality rate in the Southern regions on atmospheric pressure on base of average annual indicators [26]. The increase in the frequency of vascular accidents depending on the air temperature and the duration of the days with relative humidity of more than 80% in the southern regions of Kazakhstan was also noted [27]. There were a number of works in neighboring regions of Russia. However, taking into consideration the peculiarities of the local climate in different regions of Kazakhstan, the aim of our study was to assess the impact of climate and meteorological indicators on BP parameters in different time intervals, considering unmodifiable risk factors of hypertension in Nur-Sultan.

**Material and methods.** The study was conducted in the city multidisciplinary hospital No. 2 of Nur-Sultan, in the department of cardiology in the period from 1 January 2017 to 31 December 2017. Ethical principles were observed. The study was approved by the local ethics committee of the npJSC "Medical University of Astana". The 260 cases of daily BP monitoring of patients suffering from arterial hypertension with the developed uncomplicated hypertensive crisis were analyzed. The inclusion criteria were the age of the patients under the study over 18 years and the signed voluntary informed consent of the patient. The exclusion criteria were secondary symptomatic arterial hypertension (AH), resistant AH, the General serious condition of the patient, the presence of concomitant somatic diseases, hepatic and renal insufficiency, complicated hypertensive crises (with the development of acute cerebrovascular accident, acute myocardial infarction, bleeding, cardiac arrhythmias).

All patients under the study underwent ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) after stabilization and initiation of basic antihypertensive therapy, which included angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel antagonists, thiazide and thiazide-like diuretics. The average period of ABPM conducting was from 3 to 5 days from the beginning of basic therapy.

The ABPM was carried out using the BPLab МНСДП-1 apparatus (Russian Cardiology Research and production complex, Russia; accuracy tests was carried out according to the international protocol ESH-2001 [28], (date of the last verification is 17.06.2018) on base of the oscillometric method.

Monitoring began at 08.00-09.00 and lasted an average for 25 hours. The cuff for BP measuring was worn on a non-dominant hand. During the day, BP was recorded every 20 minutes, at night-every 30 minutes, the processing of monitoring data was carried out using the computer software GE CardioSoft, version 6.65.

Using the ABPM the next data were analyzed: temporal hypertensive index of systolic and diastolic blood pressure (HISx и HIDx); average daily blood pressure -systolic and diastolic, daily variability of SBP (norm - <15%), daily variability of DBP (norm - <14%). According to the Recommendations of the European society of cardiologists of 2018 on the prevention, diagnostics and treatment of hypertension [16] as diagnostic values were taken daily average BP 130/80 mm Hg and above. HISx and HIDx were considered as "presumably normal" at values less than 15%, "borderline" - from 15 to 29%, "presumably elevated" - in the range of 30-49%; stable hypertension was established at values HI  $\geq$  50%, night BP decrease less than 10% of the median of daily BP.

In order to assess the impact of climatic and meteorological factors on BP fluctuations, we studied the daily fluctuations of climate data indicators, which were reflected in 4-hour intervals: 00.00-00.04 hours; 00.04-08.00 h.; 08.00-12.00 h.; 12.00-16.00 h.; 16.00-20.00 h.; 20.00-24.00 h.. These climatic and meteorological indicators were obtained from the site [http://rp5.kz/archive.php?wmo\\_id=35188&lang=ru](http://rp5.kz/archive.php?wmo_id=35188&lang=ru).

The analysis included: air temperature at an altitude of 2 meters above the ground, T; difference between day and night temperature; atmospheric pressure at the station level, AP; relative humidity at an altitude of 2 meters above the sea level, RH; wind speed at an altitude of 10-12 meters above the ground, WS; total cloudiness, TC; all observed clouds amount, AOCA; the lowest cloud base height, LCBH; the horizontal visibility, HV; precipitation, P.

In this regard, circadian BP indicators according to the results of ABPM were also divided into equal 4-hour intervals: 00.00-00.04 hours.; 00.04-08.00 h.; 08.00-12.00 h.; 12.00-16.00 h.; 16.00-20.00 h.; 20.00-24.00 hour, and has been marked as 4-hourly mean values of SBP and DBP.

An elevated SBP was considered to be 130 mmHg or more, elevated DBP-80 mmHg or more.

The initial data of patients and climatic and meteorological indicators for the current period are presented in Tables 1,2.

Data analysis was conducted, taking into consideration the unmodifiable risk factors for hypertension, such as the age and gender distribution. It was not possible to carry out a comparative analysis depending on ethnicity, since the analyzed data were a constant. A comparative analysis depending on the hereditary burden failed due to non-valid data.

In order to assess the influence of climate and meteorological factors on the blood pressure fluctuation depending on the age of patients under the study, the sample was divided into 3 groups by age gradations according to who recommendations. Consequently, the first group consisted of patients aged 21 to 44 years, n=127, the second group consisted of patients aged 45 to 59 years n=79, the third group consisted of patients aged  $\geq$ 60 years, n=54.

Further, in order to assess the influence of climate and meteorological factors on blood pressure fluctuation in relation to the gender distribution, a comparative analysis with the sample divided into 2 groups by gender was carried out. The first group consisted of male persons n=218, the second group consisted of female persons n=42.

Table 1. Clinical and anamnestic indicators of patients with hypertension in 2017, n=260

Variables		Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec
		n=21	n=18	n=20	n=27	n=24	n=26	n=17	n=21	n=12	n=19	n=30	n=25
Age	Me Q1;Q3	47 42;68	47 41;62	50 45;65	46 40;57	44 40.2;59	45 37;56	46 38;67	47 42;68.5	43 41;56	44 40;49	43 38;48	43 40;47
Men	n,%	19/90.4	17/94.4	10/50	26/96.2	22/91.6	21/80.7	14/82.3	16/76.1	11/91.6	15/78.9	24/80	23/92
Women	n,%	2/9.6	1/5.6	10/50	1/3.8	2/8.4	5/19.3	3/17.7	5/23.9	1/8.4	4/21.1	6/20	2/8
Ethnic Kaz	n,%	21/100	17/94.4	20/100	27/96.2	20/83.2	26/100	14/82.3	20/95.2	12/100	19/100	29/96.6	25/100
He- reditary history	n,%	19/90.4	18/100	19/95	25/92.5	22/91.6	25/96.1	17/100	21/100	11/91.6	17/89.4	29/96.6	24/96

Table 2. Seasonal dynamics of climatic and meteorological indicators in 2017

Variables	Winter	Spring	Summer	Autumn
	Me/Q1;Q3			
Air temperature, T	-7.7/-11.3;1.5	9.5/5.7;15.5	22.3/19.5;25.9	1.0/-1.4;6.1
Difference between day and night temperature	-6.4	11.01	5.6	5.08
Atmospheric pressure, AP	740/729.8;742	731.1/725;738	725.6/723;729	735.3/730;740
Relative humidity, RH	83.5/74;95	59/45.7;78.7	43/33;51.5	80/60;89
Wind speed, WS	2.0/1;3	2.0/1;4	1.0/1;2.5	2.0/1;2
Total cloudiness, TC	100/25;100	100/63.7;100	75/40;100	100/100;100
All observed clouds amount, AOCA	90/0;100	32.5/10.8;97.5	40/26.5;31.6	100/60;100
The lowest cloud base height, LCBH	450/450;800	1250/850;1250	1250/1250;1750	450/250;800
Horizontal visibility, HV	4.5/4;4	10/4;10	10/10;10	4.0/4;10
Precipitation, P	0.4/0;1.0	0.5/0.1;1.0	0.1/0;2	0.7/0;3

Statistical data processing was performed according to generally accepted standards in the IBM SPSS Statistics software program. A comparative analysis of the level of SBP and DBP in different age groups was carried out using the Kraskel-Walace criterion ( $p \leq 0.017$ ). Correlation analysis of SBP and DBP with meteorological indicators was conducted using the Spearman correlation criterion ( $r_s$ ). Based on the correlation analysis data, a multi-dimensional regression analysis with step-by-step selection, with the calculation of the determination coefficient  $r$  square and the adjusted  $r$  square was performed. The qualitative data analysis was based on the Tau-Kendell and Somer criterions for multi-field tables ( $p \leq 0.017$ ). Based on the correlation analysis data, a multi-dimensional regression analysis with systematic selection, with the calculation of the determination coefficient  $r$  square and the adjusted  $r$  square, was performed. A comparative analysis of SBP and DBP level in different gender groups was carried out using the Mann-Whitney criterion ( $p \leq 0.05$ ).

**Results and discussion.** The frequency of elevated SBP and elevated DBP in different age groups had different frequencies. The highest proportion of patients with elevated SBP was among the third group (1 group= 46.4%; 2 group= 42.5%; 3 group= 53.8%;  $\chi^2=9.511$   $df=2$   $p=0.009$ ). The proportion of patients with elevated levels of DBP was found with the same frequency among young, middle-aged and elderly people (1 group=48.2%; 2 group=48.2%; 3 group=42.8%,  $p > 0.05$ ).

These results are fully reflected in the comparative analysis, which showed the presence of statistically significant differences in the level of average daily SBP among the groups under the study. In the young age group, the average daily SBP was 131 mmHg. (95% CI 130.1-131.9), in the middle-aged group-130.5

(95% CI 129.4-131.7), while in the elderly group-136.3 (95% CI 134.4-138.1),  $\chi^2=25$ ;  $df=11$ ;  $p=0.000$ . While the average daily DBP in the groups under the study didn't differ and accounted for 81.6(95%CI 80.9-82.4), 80.9 (95% CI 80-81.8) and 79.9 mmHg(95% CI 78.8-80.9) , ( $p=0.271$ )

Analyzing the seasonal fluctuations of the daily average SBP and daily average DBP similar trend in older age group of persons over 60 years of age is obvious, where the daily average SBP peaks occur in the spring period (Fig. 1), which is probably associated with a more increased difference in night and day temperatures at the appropriate season (Table 2). The similar trend for the daily average DBP wasn't observed, and the variation of the daily average DBP by month didn't show significant differences.

The study of the 4-hourly mean values of SBP and DBP in different age groups showed that the SBP mean value with a 95 % CI in the elderly in different time intervals was significantly higher than in the young and middle-aged groups (Fig. 2). 4-hourly mean values of DBP had no significant differences. For persons of the first group the 4-hourly mean values of DBP was 00.00-00.04 hour=74.1 (95% CI 71-76); 00.04-08.00 hour = 74 (72-76); 08.00-12.00 hour=82.3 (80-84); 12.00-16.00 hour= 81.4 (79-83); 16.00-20.00 hour =84 (82-85); 20.00-24.00 hour= 83.4 (81-85) mmHg. For persons of the second group the 4-hourly mean values of DBP accounted for 73.6 (71-76); 74.8 (72-77); 81 (78-83); 80.4 (78-82); 83.9 (81-86); 89 (79-84) mm. Hg. For the third group persons the 4-hourly mean values of DBP was 72.5 (69-65); 73.8 (72-77); 81.3 (78-84); 79.7 (77-82); 80.8 (78-83); 78.9 (76-81) mm.Hg.

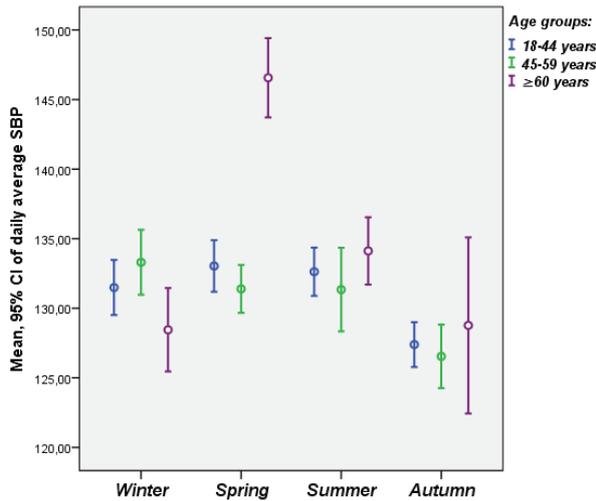


Fig. 1. The seasonal dynamics of the daily average SBP in different age groups

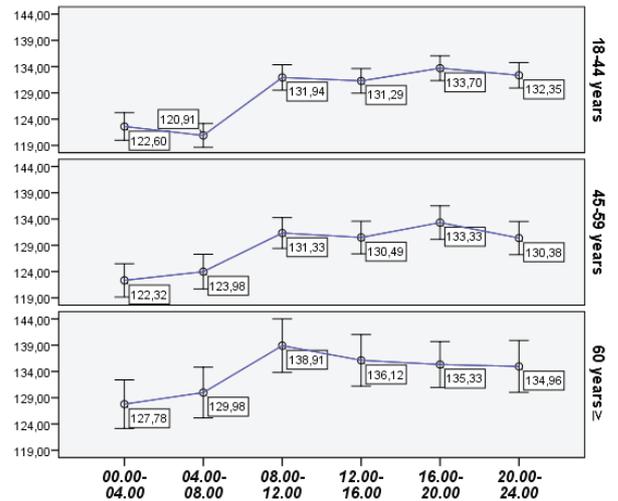


Fig. 2. Variability of 4-hourly mean values of SBP within 24 hours in different age groups

Table 3. Correlation matrix of 4-hourly mean values of SBP and DBP with climatic and meteorological indicators in the elderly group

4-hourly mean values of BP		T	AP	RH	WS	HBLC	HV
4-hourly mean values of SBP	$r_s$	0,128	-0,217	-0,157	0,095	0,250	0,280
	p	0,020	0,000	0,007	0,106	0,043	0,000
4-hourly mean values of DBP	$r_s$	0,180	-0,203	-0,212	0,128		0,220
	p	0,012	0,001	0,000	0,029		0,003

Further, in order to assess the relationship of 4-hourly mean values of SBP and DBP with climatic and meteorological predictors in individuals of different age groups, a correlation analysis was carried out. The results showed that the patients of the first 18-44 age group had a positive weak correlation of 4-hourly mean values of SBP and DBP with air temperature  $r_s$  SBP=0.185 p=0.000 and  $r_s$  DBP =0.189 p=0.000. Also, a negative weak correlation of 4-hourly mean values of SBP and DBP with atmospheric pressure  $r_s$  SBP=-0.133 p=0.001 and  $r_s$  DBP=-0.184 p=0.000, was observed.

In the middle-aged group (45-59 years), along with a statistically significant weak correlation between 4-hourly mean values of SBP and DBP with air temperature ( $r_s$  DBP=0.163 p=0.001) and atmospheric pressure ( $r_s$  SBP=-0.1 p=0.031), a negative relationship with relative humidity  $r_s$  SBP=-0.143 p=0.001  $r_s$  DBP=-0.237 p=0.000 was also revealed.

Correlation analysis in the age group, aged  $\geq 60$  years, showed the presence of not only the relationship of the 4-hourly mean values of SBP and DBP with the previously mentioned indicators, but also revealed additional correlations with the wind speed, the lowest cloud base height and horizontal visibility (Table 3).

Taking into account that the daily SBP, 4-hourly mean values of SBP, as well as the variability of SBP significantly varied in different age groups, multiple regression analysis was performed separately for each age group. As a dependent variable was the 4-hourly mean values of SBP, as an independent variables gender, hereditary burden, and meteorological parameters such as air temperature, atmospheric pressure, relative humidity, wind speed, and horizontal visibility were selected. Thus, we obtained different models of multiple regression analysis for each group. For the young age group, the r square accounted for 3.7%, the

adjusted r square was 3.5% and included only the value of the constant and the air temperature. For the middle-aged group, the r square accounted for 2.4%, the adjusted r square was 2.1%, and included the value of the constant and relative humidity. For the older group, the r square was 25.5%, the adjusted r square was 23.2% and included the value of atmospheric pressure, air temperature, relative humidity and horizontal visibility (Fig. 3).

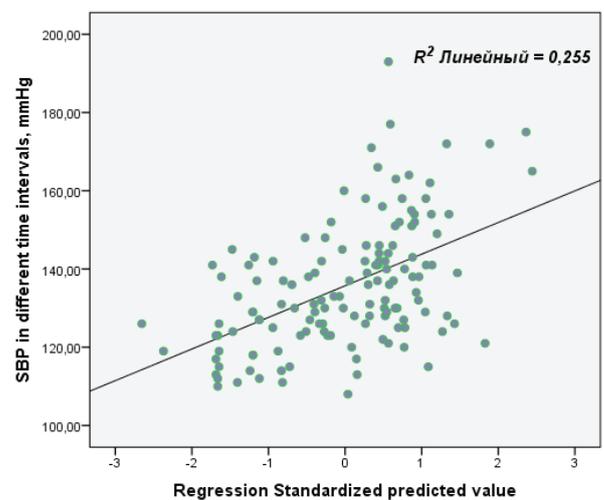


Fig. 3 Scattering diagram of a multidimensional regression model

The variables, included in the multidimensional regression model, are presented in Table 4.

Table 4. Multivariate regression model for calculating the elevation of the 4-hourly mean values of SBP in individuals, aged  $\geq 60$  ears

Model	Non-standardized coefficients		t	Value
	B	Standard error		
(Constant)	1057,778	165,554	6,389	,000
AP	-1,241	,223	-5,560	,000
RH	-,382	,085	-4,516	,000
T	-,836	,191	-4,372	,000
HV	1,853	,727	2,548	,012

Further, we analyzed the influence of climate and meteorological factors on BP fluctuations depending on gender distribution. Thus, it was revealed that the daily average SBP was higher among female ( $U=5797$   $Z=-2.551$   $p=0.011$ ). Studying the seasonal daily average BP indicators among men and women, higher values of the daily average SBP in women in the summer months were also observed (Fig. 4).

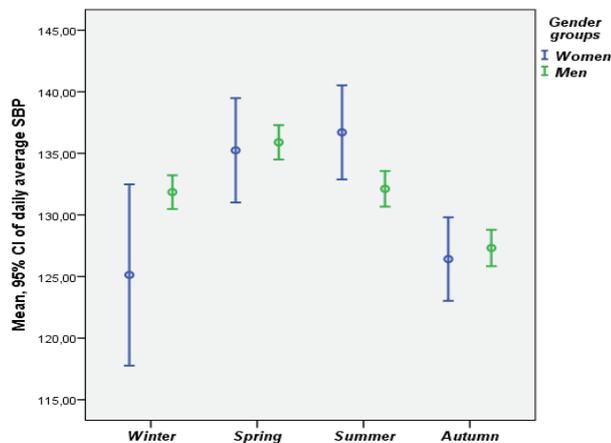


Fig. 4. The seasonal dynamics of average daily SBP in different gender groups

Correlation analysis also showed various results among men and women. Thus, there was a correlation between the indicators of 4-hourly mean values of SBP and DBP with the air temperature level ( $r_s$  SBP=0.126  $p=0.000$ ;  $r_s$  DBP=0.168  $p=0.000$ ) and atmospheric pressure ( $r_s$  SBP=-0.094  $p=0.001$ ;  $r_s$  DBP=-0.143  $p=0.000$ ) among males.

While among the female, there was a weak and moderate relationship of 4-hourly mean values of SBP and DBP with the air temperature level, atmospheric pressure, relative humidity, total cloudiness, the lowest cloud base height and wind speed (Table 5).

Further, on the basis of correlation, a multivariate regression analysis for different gender groups was performed. As a dependent variable 4-hourly mean values of SBP was selected, as independent variables the gender, hereditary burden and meteorological parameters such as air temperature, atmospheric pressure, relative humidity, wind speed and horizontal visibility were selected. Thus, we also obtained different models of multiple regression for men and women. For males, the  $r$  square was 2.3%, the adjusted  $r$  square was 1.9%, and the model included a constant and air temperature. For women, this model had the  $r$  square of 54 %, the adjusted  $r$  square of 50%, and included the constant, relative humidity and age of women (Table 6).

However, the residuals went beyond the acceptable limits and made a large variation from -3.7 to 3.9, therefore the obtained model was incorrect.

The obtained results reflect the influence of climate and meteorological factors on the BP level and the frequency of cases of its increased value. The study of the BP level showed that people 60 years of age and older have higher values of the daily average SBP, SBP at different time intervals and the frequency of elevated SBP cases. The obtained results are consistent with the data of a number of authors, who note an enhancement of sensitivity to climate and meteorological fluctuations with increase in age, where a more frequent request for medical care for a hypertensive crisis was indicated among elderly people in comparison with young and middle-aged people [24,29-31]. The study of the 4-hourly SBP fluctuation also showed the largest increase in the morning hours, which is consistent with the data of other authors [32].

Table 5. Correlation matrix of 4-hourly mean values of SBP and DBP with climatic and meteorological indicators in female

4-hourly mean values of BP		T	AP	RH	TC	LCBH	HV
4-hourly mean values of SBP	$r_s$	0,282	-0,169	-0,389	-0,219	0,356	-0,194
	p	0,007	0,041	0,000	0,037	0,024	0,018
4-hourly mean values of DBP	$r_s$	0,253		-0,311	-0,313	0,468	-0,265
	p	0,015		0,000	0,003	0,002	0,001

Table 6. Multivariate regression model for calculating the elevation of the 4-hourly mean values of SBP in female

Model	Non-standardized coefficients		t	Value
	B	Standard error		
(Constant)	105,171	18,727	5,616	,000
RH	-,334	,116	-2,884	,010
Age	,721	,259	2,787	,012

The study of monthly fluctuations of average daily SBP suggests to assume the influence of seasonality. If some authors note large differences between the summer and winter periods [25,33-35], the results obtained in our study, on the contrary, show a predominance of the increased value of the daily average SBP in the spring and autumn period. This is probably associated with a large variability in air temperature, registered in these seasons of the year. These obtained results are consistent with the authors, who emphasize that the most significant weather factor, that causes a meteorotropic reaction in the form of BP elevation is a negative daily average temperature of more than -10°C [21].

The revealed correlation in the group, aged  $\geq 60$  years, is consistent with the data of the authors, where correlations of temperature and wind speed with the frequency of request for medical care for hypertensive crisis were determined in the elderly group [29,30,36-38]. This certainly confirms the high sensitivity to climate and meteorological fluctuations of individuals, aged  $\geq 60$  years, and is consistent with the calculated multidimensional regression model with a determination coefficient of 25%.

The study of the influence of climate and meteorological factors by gender also showed differences in SBP level. The revealed correlation of mean values of 4-hourly SBP with the air temperature and atmospheric pressure, relative humidity, total cloudiness, the lowest cloud base height, wind speed among women, are consistent with the data of a number of authors indicating more sensitivity to climate and meteorological fluctuations in female [31,39]. According to Cois A. and et al. data, the higher values of SBP in women were observed in winter period [40], whereas, according to the results of our study, the highest value of SBP was in the autumn and summer periods. The obtained results reflect the necessity for further research of the influence of local climate and meteorological factors on the BP level among female. It also aims to further investigation of the impact of local climate, including the influence of air mass movement, the formation of cyclones and anticyclones on the BP variability.

In conclusion, the obtained results of our study show the presence of greater sensitivity to climate and meteorological fluctuations for individuals, aged  $\geq 60$ .

**Conflicts of Interest:** The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of the data; in the manuscript writing process or in the decision of publishing the results.

## REFERENCES

1. Von Mackensen S., Hoeppe P., Maarouf A., Tourigny P., Nowak D. Prevalence of weather sensitivity in Germany and Canada *Int J Biometeorol.* 2005, 49, 156–66.
2. Heaviside C. Understanding the Impacts of Climate Change on Health to Better Manage Adaptation Action *Atmosphere* 2019, 10(3), 119; <https://doi.org/10.3390/atmos10030119>
3. Murakami Sh., Otsuka K., Kono T., Soyama A., Umeda T., Yamamoto N., Morita H., Yamanaka G., Kitaura Y. Impact of outdoor temperature on prewaking morning surge and nocturnal decline in blood pressure in a Japanese population *Hypertension Research* 2011, 34, 70–73.
4. Kamiński M., Cieślak-Guerra U.I., Kotas R., Mazur P., Marańda W., Piotrowicz M., Sakowicz B., Napieralski A., Trzosek E., Uznańska-Loch B., Rechciński T., Kurpesa M.. Evaluation of the impact of atmospheric pressure in different seasons on blood pressure in patients with arterial hypertension *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2016, 29(5), 783–792; <http://dx.doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00546>
5. Patz J.A., Khaliq M. Global Climate Change and Health: Challenges for Future Practitioners *JAMA* 2002; 287(17): 2283–2284; <https://doi.org/10.1001/jama.287.17.2283-JMS0501-3-1>
6. Lawlor D.A., Smith G.D., Mitchell R., Ebrahim Sh. Adult Blood Pressure and Climate Conditions in Infancy: A Test of the Hypothesis that Dehydration in Infancy Is Associated with Higher Adult Blood Pressure *American Journal of Epidemiology* 2006, 163(7), 608–614; <https://doi.org/10.1093/aje/kwj085>
7. Bennett T., Wilcox R. G., MacDonald I. A. Post-Exercise Reduction of Blood Pressure in Hypertensive Men is Not Due to Acute Impairment of Baroreflex Function *Clin Sci (Lond)* 1984, 67(1), 97–103.
8. Verberkmoes N.J., Soliman Hamad M.A., Woort J.F. Impact of temperature and atmospheric pressure on the incidence of major acute cardiovascular events *Neth Heart J* 2012, 20, 193–196
9. Repanos C., Chadha N.K. Is there a relationship between weather conditions and aortic dissection? *BMC Surg.* 2005. 5. 21–25.
10. Smith R.A., Edwards P.R., Da Silva A.F. Are periods of low atmospheric pressure associated with an increased risk of abdominal aortic aneurysm rupture? *Ann R Coll Surg Engl.* 2008, 90(5), 389–395.
11. Bown M.J., McCarthy M.J., Bell P.R.F. et al. Low atmospheric pressure is associated with rupture of abdominal aortic aneurysms *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003, 25, 68–74.
12. Hu J., Shen H., Teng C. et al. The short-term effects of outdoor temperature on blood pressure among children and adolescents: finding from a large sample cross-sectional study in Suzhou China. *Int J Biometeorol* 2019, 63, 381–391
13. Miersch A., Vogel M., Gausche R. et al. Influence of seasonal variation on blood pressure measurements in children, adolescents and young adults. *Pediatr Nephrol* 2013, 28, 2343–2349.
14. Van den Hurk K., de Kort W.L.A.M., Deinum J., Atsma F. Higher outdoor temperatures are progressively associated with lower blood pressure: a longitudinal study in 100,000 healthy individuals *J. Am. Soc. Hypertens* 2015, 9(7), 536–543.
15. Kimura T., Senda S., Masugata H., Yamagami A., et al. Seasonal Blood Pressure Variation and Its Relationship to Environmental Temperature in Healthy Elderly Japanese Studied by Home Measurement, Clinical and Experimental Hypertension 2010, 32(1), 8-12.
16. Okada M., Kakehashi M. Effects of outdoor temperature on changes in physiological variables before and after lunch in healthy women *Int J Biometeorol* 2014, 58, 1973–1981
17. Barnett A.G., Dobson A.J., McElduff P., et al. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide *J Epidemiol Community Health* 2005, 59, 551–557
18. Vilesov E.N. Harakteristiki klimata goroda Astana I ih izmeneniya za poslednie 90 let *Gidrometrologiya I Ekologiya* 2017, 3, 7-16.
19. Amezketa, A Y López, M. L. Bioclimas templados de Kazakhstan *Publicaciones De Biología De La Universidad De Navarra Serie Botánica*, 2003, 56, 65-79.
20. Rivas-Martinez, S., Ogar, N., Rachkovskaja, E., Lopez, M.L., Marinich, O., Lopez, M.S., Amezketa, A., Gellidiev, B. Bioclimaticeskaja Karta Kazakhstaja. En *Itogi I Perspektivi Rasvitiya Botanicheskoi Nauki V Kazajstane (Materiali Mezhdunarodoi Nauchnoi Konferencii, Pochviachshenou 70-Letiiu Instituta Botaniki I Fitointrodukcii) Alma-Ata* 2002, 269-261.
21. Varlamova N.G. Arterial'noe davlenie u muzhchin i zhen-shin Severa *Izvestiya Komi nauchnogo centra Uro PAN* 2011, 4(8), 52-55 (in Russ.)

22. Rusak S.N., Es'kov V.V., Molyatov D.I., Filatova O.E. Godovaya dinamika pogodno-klimaticheskikh faktorov i zdorov'e naseleniya Hanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga Ecologiya cheloveka 2013, 11, 1–6 (in Russ.)

23. Hansulin V.I., Gafarov V.V., Voevoda M.I. I soavtory Vliyanie meteorologicheskikh faktorov v razlichnye sezony goda na chastotu vozniknoveniya gipertonicheskoi bolezni u zhitelei g. Novosibirskaya Ecologiya cheloveka 2015, 7, 3–8 (in Russ.)

24. Belyaeva V.A. Vliyanie meteofaktorov na chastotu povysheniya arterial'noj davleniya Analiz riska zdorov'yu 2016, 4, 17–22 (in Russ.)

25. Handler J. Seasonal variability of blood pressure in California. Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.) 2011, 13(11), 856–860.

26. Botabekova A., Kauyzbai Zh., Bekmurzaeva E. Vozdeistvie meteorologicheskikh faktorov na techenie arterial'noi gipertenzii v raznykh regionah Kazakhstana Vestnik 2015, 3, 74–76 (in Russ.)

27. Erkebayeva S., Nurgozhaev., Fafurov B., Zharkinbekova N., Abasova G. Epidemiologiya I klimato-geograficheskie faktory riska cerebral'nogo insult'a v Yuzhno-Kazakhstanskoi oblasti Zhurnal nevrologii I psihiatrii imeni Korsakova S.S. 2013; 113(3), 3–8 (in Russ.)

28. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 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 and the European Society of Hypertension. European Heart Journal 2018, 39, 3021–3104; doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

29. Vencloviene J., Braziene A., Zaltauskaite J., Doboziuskas P. The Influence of the North Atlantic Oscillation Index on Emergency Ambulance Calls for Elevated Arterial Blood Pressure Atmosphere 2018, 9(8), 294; <https://doi.org/10.3390/atmos9080294>

30. Vencloviene J., Braziene A., Doboziuskas P. Short-Term Changes in Weather and Space Weather Conditions and Emergency Ambulance Calls for Elevated Arterial Blood Pressure Atmosphere 2018, 9(3), 114; <https://doi.org/10.3390/atmos9030114>

31. Kireev C.C., Tokarev A.R., Malychenko T.V. Gengerno-klimaticheskie osobennosti obrashaemosti naseleniya za medicinskoj pomoshyu po povodu arterial'noi gipertenzii Vestnik novykh medicinskih tehnologiy 2014, 1, 25

32. Iwabu A., Konishi K., Yamane S., et al. Inverse Correlation Between Seasonal Changes in Home Blood Pressure and Atmospheric Temperature in Treated-Hypertensive Patients Clinical and Experimental Hypertension 2010, 32(4), 221–226.

33. Su D., Du H., Zhang X., Qian Y. et al Season and outdoor temperature in relation to detection and control of hypertension in a large rural Chinese population International Journal of Epidemiology 2014, 43(6), 1835–1845

34. Woodhouse P.R., Khaw K.T., Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population Journal of Hypertension 1993, 11(11), 1267–1274.

35. Yang L., Li L., Lewington S., Guo Y, et al. On Behalf of the China Kadoorie Biobank Study Collaboration, Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China European Heart Journal 2015, 36(19), 14 May 2015, Pages 1178–1185, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv023>

36. Vencloviene, J.; Babarskiene, R.M.; Milvidaite, I.; Kubilius, R.; Stasionyte, J. The effect of solar-geomagnetic during and after admission on survival in patients with acute coronary syndromes. Int. J. Biometeorol. 2014, 58, 1295–1303.

37. Mendoza, B.; Diaz-Sandoval, R. Effects of Solar activity on myocardial infarction death in low geomagnetic latitude regions. Nat. Hazards 2004, 32, 35–36.

38. Wang, Q., Li, C., Guo, Y., Adrian, G.B., Tong, S., Dung, P., et al., Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: a systematic review and metaanalysis Sci. Total Environ. 2017, 575276–575286

39. Bobina I.V., Kobzeeva O.O. Vliyanie meteorologicheskikh faktorov na chastotu obostreniy arterial'noi gipertenzii Izvestiya Altaiskogo gosudarstvennogo universiteta 2010, 3(1), 13–16 (in Russ.)

40. Cois A, Ehrlich R. Socioeconomic Status Modifies the Seasonal Effect on Blood Pressure: Findings From a National Panel Study Medicine (Baltimore) 2015, 94(35), e1389. doi:10.1097/MD.0000000000001389

## SUMMARY

### DEPENDENCE OF BLOOD PRESSURE REACTIONS ON METEOROLOGICAL PARAMETERS IN VARIOUS AGE GROUPS

Meiramova A., Rib Y., Sadykova D., Issilbayeva A., Ainabay A.

JSC "Medical University of Astana", Department of Internal Medicine №2, Nur-Sultan, Kazakhstan

Climate plays an essential role in the blood pressure (BP) regulation. BP seasonal fluctuations are often explained by meteorological factors, such as changes of outdoor temperature and etc. The 260 cases of BP monitoring of patients with uncomplicated hypertensive crisis were analyzed. We studied the daily fluctuations of climate data indicators reflected in 4-hour intervals. Data analysis was performed considering unmodifiable risk factors for hypertension: age and gender. In the young age group, the daily average SBP was 131, in the middle age group - 130.5, in the elderly group-136.3 mmHg.,  $p=0.000$ . 4-hourly mean values of SBP were higher in the older group and their correlations with meteorological elements were more significant. A multi-dimensional regression model, which included temperature, atmospheric pressure, relative humidity and horizontal visibility had an  $r$  square of 25%. Comparison by gender showed that the daily average SBP was higher in women, but a statistically significant regression model couldn't be obtained. The results showed the presence of greater sensitivity to climatic and meteorological fluctuations for individuals, aged  $\geq 60$ .

**Keywords:** blood pressure; climate, meteorological factors, unmodifiable risk factors, age, gender.

## РЕЗЮМЕ

### ЗАВИСИМОСТЬ РЕАКЦИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОТ МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

<sup>1</sup>Мейрамова А.М., <sup>1</sup>Риб Е.А., Садькова Д.З.,  
<sup>1</sup>Исильбаева А.А., Айнабай А.М.

НАО «Медицинский университет Астана», <sup>1</sup>кафедра внутренних болезней №2, Нур-Султан, Казахстан

Климат играет значимую роль в регуляции артериального давления (АД). Сезонные колебания АД часто объясняют-

სა მეტეოროლოგიური ფაქტორები, მათგან რომელიც ტემპერატურის ცვლილებებზეა დაკავშირებული.

Проанализированы 260 случаев мониторинга АД у пациентов с неосложненным гипертоническим кризом. Изучены суточные колебания показателей климатических данных, отраженных в 4-часовых интервалах. Анализ данных проводился с учетом немодифицируемых факторов риска - возраст и пол. В молодой возрастной группе среднесуточное систолическое АД (САД) составило 131 мм рт.ст., в средней возрастной группе - 130,5 мм рт.ст., в пожилой группе - 136,3 мм рт.ст.,  $p=0,000$ . Средние значения САД за

4 часа были выше в старшей группе, и их корреляции с метеорологическими элементами были более значительными. Модель многомерной регрессии, которая включала температуру, атмосферное давление, относительную влажность и горизонтальную видимость имела  $r^2$  25%. Сравнение по полу выявило, что среднесуточное САД было выше у женщин, однако статистически значимой регрессионной модели получить не удалось. Результаты показали повышенную чувствительность к климатическим и метеорологическим колебаниям у лиц в возрасте  $\geq 60$  лет.

### რეზიუმე

არტერიული წნევის რეაქციების დამოკიდებულება მეტეოროლოგიურ პარამეტრებზე სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტებში

ა. მერიამოვა, ე. რიბი, დ. სადიკოვა, ა. ისილბაევა, ა. აინაბაი

არაკომერციული სააქციო საზოგადოება «ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი», შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი №2, ნურ-სულთან, ყაზახეთი

კლიმატი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს არტერიული წნევის (აწ) რეგულირებაში. არტერიული წნევის სეზონური მერყეობა შეიძლება აიხსნას ჰაერის ტემპერატურის ცვლილებებით.

გაანალიზებულია გაურთულებელი ჰიპერტენზიული კრიზით პაციენტების აწ-ის მონიტორინგის 260 შემთხვევა. შესწავლილია ყოველდღიური რყევების კლიმატის მონაცემების მანვენებლები ყოველი 4 საათის განმავლობაში. მონაცემთა ანალიზის დროს გათვალისწინებული იყო ასაკი და სქესი.

ახალგაზრდა ასაკობრივ ჯგუფში საშუალო დღე-ღამური სისტოლური არტერიული წნევა შეადგენდა 131 მმ ვწ. სვ., საშუალო ასაკობრივ ჯგუფში - 130,5 მმ ვწ. სვ., ხოლო ხანდაზმულთა ჯგუფში - 136,3 მმ ვწ. სვ.,  $p=0,000$ . სისტოლური წნევის სა-

შუალო მანვენებელი 4 საათის ინტერვალში უფრო მაღალი იყო ხანდაზმულ ჯგუფში და უფრო მნიშვნელოვანი იყო მათი კორელაციები მეტეოროლოგიურ ფაქტორებთან. მრავალმხრივი რეგრესიის მოდელი, რომელიც შეიცავს მონაცემებს ტემპერატურის, ატმოსფერული წნევის, ფარდობითი ტენიანობის და ჰორიზონტალური ხილვადობის შესახებ, შეადგენდა  $r^2$  25%.

გენდერულმა შედარებამ გამოავლინა, რომ საშუალო დღე-ღამური სისტოლური არტერიული წნევა ქალებში უფრო მაღალია, მაგრამ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი რეგრესიის მოდელის მიღება ვერ მოხერხდა. კლიმატური და მეტეოროლოგიური რყევებისადმი უფრო დიდი მგრძობელობა გამოვლინდა 60 წელზე უფროსი ასაკის ადამიანებისთვის.

## A FAMILY HISTORY OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Karaiev T., Tkachenko O., Kononets O., Lichman L.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Muscular dystrophies (dystrophinopathies) include a spectrum of muscle pathologies, determined by mutations in the dystrophin gene on chromosome Xp21, which encodes a dystrophin protein [7,8].

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a prevailing childhood muscular dystrophy acting upon 1 in 3,500 (2.9 per 10,000) male births [16].

However, in the United States, the latest two-tier screening analysis for a large cohort of newborn babies with DMD has reported a lower morbidity rate, i. e. 1 in 6,000 [16,18].

Meanwhile, the incidence of dystrophinopathies accounts for 1 in 4000 (1 in 5000 for DMD and 1 in 20000 for BMD in male births) [9,16].

Two key processes can be distinguished in the pathogenesis of muscular dystrophy. The first process includes the reduced number or absence of dystrophin protein, resulting in mechanical weakness of the cytoplasmic membrane, followed by the excess penetration of calcium ions from the extracellular space during muscle contraction, leading to activating protein-degrading enzymes and the necrosis of muscle fibers. The second process is a so-called functional muscle ischemia, caused by the lack of nitric oxide synthetases (NOS) in patients with Duchenne muscular dystrophy, which leads to their disorder [17,18].

To ascertain dystrophinopathies, genetic molecular testing is used. The variety of myodystrophies associated traits mainly responds to the type of gene mutation and its influence on the

dystrophin protein synthesis process. There are various options of dystrophinopathy clinical presentations [12,19].

The most common among myodystrophies is Duchenne muscular dystrophy, which, being X-linked progressive myopathy, is usually associated with the presence of less than 5 percent of the normal dystrophin protein in skeletal muscles, which lies behind a distinct retarded physical growth and development. In the case of Becker muscular dystrophy (BMD), mutation of the dystrophin gene leads to the synthesis of a shorter, but functional dystrophin protein, which makes it possible to maintain muscle function and the ability to move for a long time (until adolescence). Special mention should go to dystrophinopathies which cover Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, and DMD-associated dilated cardiomyopathy [11,17].

Duchenne muscular dystrophy clinical picture includes the childhood onset of the disease, as a rule, up to the age of 5, it is characterized by progressive proximal muscle weakness, calf hypertrophy, scoliosis, early disability, myocardial involvement muscular dystrophy and the development of respiratory failure in the second decade [3,4,6].

Becker muscular dystrophy clinical picture includes the later onset of the disease, in children, aged over 5 years, it is also characterized by progressive proximal muscle weakness, calf hypertrophy, myocardial involvement muscular dystrophy, and the ability to move up to the age of 15, approximately [3,5].

Laboratory findings are of diagnostic significance in myodystrophies. The laboratory findings in Duchenne muscular dystrophy differ from those in Becker muscular dystrophy. For example, Duchenne muscular dystrophy is noted to be accompanied by reduced levels of dystrophin (less than 5 percent) or the absence of dystrophin protein, but Becker muscular dystrophy is observed to be accompanied by the reduced levels of dystrophin or an altered dystrophin protein (less than 20-40 percent). In individuals with intermediate phenotype the content of normal or altered dystrophin ranges from 5 to 20 percent [4,11].

The serum muscle enzymes level, in particular creatine phosphokinase (CPK), is considered to be diagnostically significant in patients with myodystrophies. The level may prove to be elevated in the patients' early years, even before the onset of the pronounced muscle weakness symptoms. The CPK level is 50-100 times as high on the average in patients with Duchenne muscular dystrophy, aged up to 5 years, as in those aged over 5 years, and in patients with Becker muscular dystrophy the CPK level is observed to be 20-70 times. However, the fact that the CPK level arises cannot be a differential diagnostic criterion, as the level tends to decrease in patients with aging [2,4].

On the assumption that myodystrophies loom large among all medical and social issues and many genetic and biochemical mechanisms of the pathology progression warrant further study, we have stated the purpose of the research.

The purpose of the study is to examine in depth and analyze the clinical and some paraclinical characteristics for a family history of Duchenne muscular dystrophy.

**Material and methods.** We analyzed the follow up clinical and laboratory data of Duchenne muscular dystrophy in two brothers-german, aged 16 and 14, respectively. The patients underwent a standardized examination, involving studying the medical case history, general clinical data, determining Sheldon's somatotype and the constitutional type, the detailed neurological status examination, testing a personality type, laboratory and instrumental examinations. Through the laboratory examination we determined the general blood test indicators, total serum protein levels, total cholesterol, the ALAT, ASAT, CPK

levels, the indicators of the immunogram, myositis profile and the genetic markers of the disease. The instrumental examination included the ultrasound of the abdominal organs, muscles, as well as echo-cardiography, electroneuromyography.

A complete examination fragment of 42 patients with myodystrophies is presented.

The paper presents the neurological examination results, the genetic study data and the CPK level indicators in the representatives of Duchenne muscular dystrophy family history.

**Results and discussion.** The two clinical cases described by us exemplify a familial dystrophinopathy in two brothers-german with Duchenne muscular dystrophy.

Patient A., who is an elder brother, was diagnosed with Duchenne muscular dystrophy at the age of 4, when his parents noticed him being tired of walking for a long time, fatigable, his frequent falls; he was observed to have difficulties with stair climbing and proceeding down stairs; in that regard, he underwent a molecular genetic testing, which detected exon 47, 48, 50 and 52 deletion.

The patient has been under our supervision since 2010. At the first treatment, the child's parents noted progressive muscle weakness and abnormal gait. The physical examination showed his physical and mental development to correspond to age, his body type to be normosthenic, the general development of his muscular system to be satisfactory; besides it should be noted that he had a slight calf muscular pseudohypertrophy. His neurological status revealed the following: the cranial nerves were without any pathological findings, the sensitivity was not impaired, no coordination impairment was found; the proximal upper limb strength was 5 points, the proximal lower limb strength was 4.5 points, the distal limb strength was 5 points, the upper limb tendon and periosteal reflexes were observed to be brisk, and knee and Achilles tendon reflexes were detected to be bilaterally decreased, no pathological reflexes were detected; there were also noted a positive Gowers' sign and a waddling gait. The patient was able to feed himself, dress himself, turn in bed, however, he was observed to have difficulties with stair climbing and proceeding down stairs.

Being under medical supervision, the patient demonstrated his lower limb strength to be at the same level: the proximal lower limb strength was 4.5 points, the distal limb strength was 5 points, but the proximal upper limb strength became 4.5 points. The upper and lower limb tendon reflexes were found to be decreased. The manifestation of a slight upper limb hypotrophy, developed in the patient when he was 8 years old, remained stable. Moreover, for the past few years, the patient has been playing football. At the age of 8, it was developed a slight hyperlordosis in the patient's lumbar spine, which severity also did not change. When he was 11 years old, there occurred psycho-emotional disorders, manifested by aggression against his classmates and his brother. By virtue whereof he has been under psychiatric observation. For 5 years he had taken Ritalin and risperidone, which were withheld as the patient's psycho-emotional status was stabilized.

The case follow-up indicated no pathological changes in the respiratory, cardiovascular and digestive systems.

The findings concerning the CPK level in patient A. are shown in Table 1.

The case follow-up showed the CPK levels to be constantly increased and to have fluctuations within 2-22 -fold increase in patient A., aged up to 16 years. The mentioned changes were supposed to be associated with the given treatment. It should be focused on the fact that when he 16 years old, the CPK levels increased sharply (90-fold), but no augmentation of the symptoms

Table 1. The shift table of the CPK in patient A. during 2010-2019

Age (years)	the CPK (u/l) *
7	3597
8	2288
9	3487
10	2324
11	661
12	350
13	969
14	1290
15	3568/2216
16	14509

note: \*The upper limit of the reference values is 160 u/l

Table 2. The shift table of the CPK in patient B. during 2011-2019

Age (years)	the CPK (u/l) *
6	18699
7	10055
8	6684
9	795
10	2300
11	4273/4136
12	2569
13	2438
14	3737/1926

note: \*The upper limit of the reference values is 160 u/l

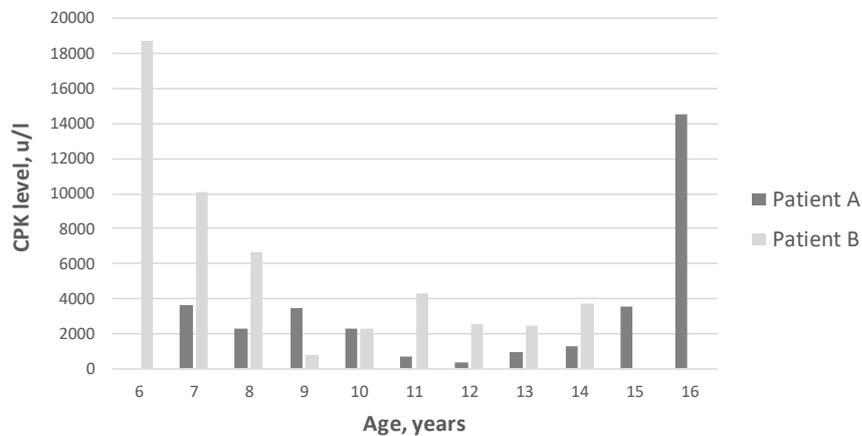


Fig. 3. Age-dependent dynamic pattern of the CPK level in patients A. and B

was observed. However, the fact requires follow-up observations and laboratory monitoring since that laboratory phenomenon may precede the progression of symptoms.

Patient B., who is a younger brother, was diagnosed with Duchenne muscular dystrophy at the age of one and a half, when his parents noticed his toe-walking gait; in that regard, he underwent a molecular genetic testing, which detected exon 45-43 deletion.

The patient has been under our supervision since 2011. At the first treatment, the child's parents noted a progressive muscle weakness, abnormal gait (wide-based gait, toe-walking gait), he had difficulties with getting up from the floor, rising from a chair, with stair climbing and proceeding down stairs. The physical examination showed his physical and mental development to correspond to age, his body type to be normosthenic, the general development of his muscular system to be satisfactory; besides it should be noted that he had a moderate calf muscular pseudohypertrophy. His neurological status revealed the following: the cranial nerves were without any pathological findings, the sensitivity was not impaired, no coordination impairment was found; the proximal upper limb strength was 5 points, the proximal lower limb strength was 4 points, the distal limb strength was 5 points, the tendon and periosteal reflexes were observed to be decreased: the upper limb and knee reflexes were mildly decreased and the Achilles tendon reflexes were significantly decreased, no pathological reflexes were detected; there were also noted a positive Gowers' sign, waddling gait and toe-walking gait in him. The patient was able to feed himself,

dress himself, turn in bed, however, he had difficulties with stair climbing and proceeding down stairs.

When he was 4-5 years old, the disease course was observed to be undulating, accompanied by a short-term episodic deterioration in the form of muscle weakness aggravation, reduced exercise tolerance, followed by the functional status stabilization and muscle strength restoration to the baseline. Later on, the condition was noted to be stabilized and augmented. For example, at the age of 14, the child was ambulant, looked after own affairs without assistance, had no difficulties with stair climbing to the second floor, he also underwent kinesiotherapy and played football. A slight hyperlordosis, which was developed when he was 6, did not grow progressively worse. It has remained at the same level. A slight proximal upper limb muscle hypotrophy, which was developed at the same age, remained at the same level. The proximal lower limb strength and the proximal upper limb strength were 4 and 4.5 points, respectively. The upper and lower limb tendon reflexes were found to remain decreased.

The case follow-up indicated no pathological changes in the respiratory, cardiovascular and digestive systems. Since he was 11 years old, there have been recorded a mild left ventricular hypertrophy by ECG and mitral valve prolapse by EchoCG. The findings concerning the CPK level in patient B. are shown in Table 2.

The case follow-up showed the CPK levels to be constantly increased and to have fluctuations within 5-100-fold increase in patient B. The mentioned changes were supposed to be associated with the given treatment (Fig. 3).

The ultrasound of proximal and distal muscles was performed in both patients. Below are figures of the deltoid and quadriceps

muscles, where the sonographic signs of degenerative changes are visualized (Fig. 4–11).

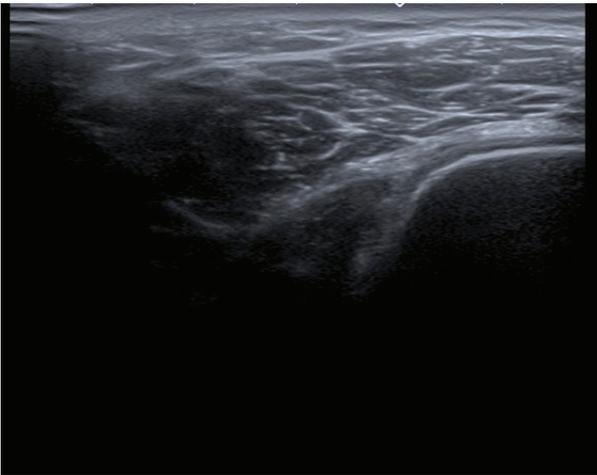


Fig. 4. Ultrasound examination of the right deltoid muscle of patient B

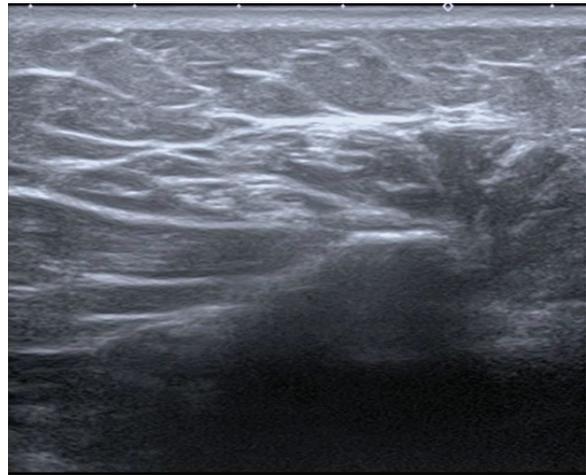


Fig. 5. Ultrasound examination of the left deltoid muscle of patient B

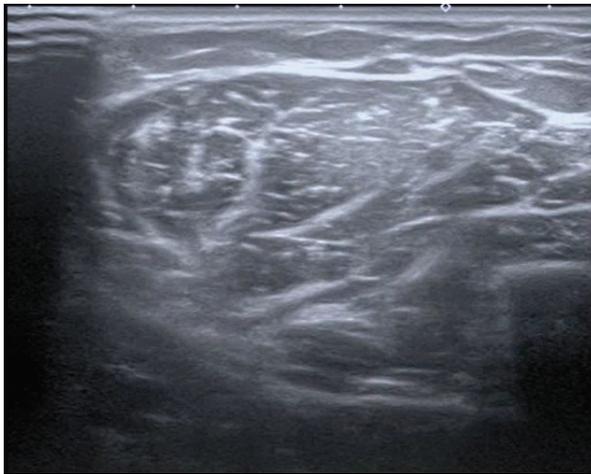


Fig. 6. Ultrasound examination of the right quadriceps muscle of patient B

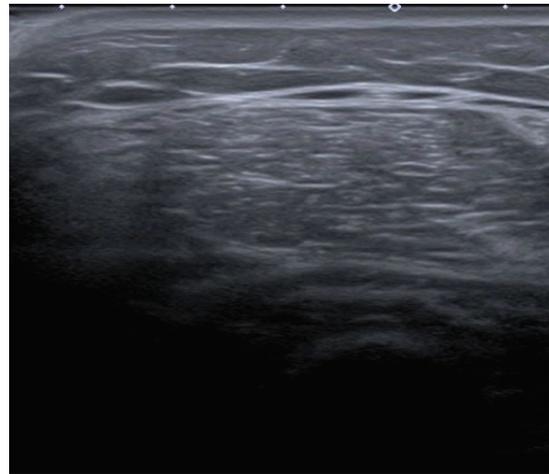


Fig. 7. Ultrasound examination of the left quadriceps muscle of patient B

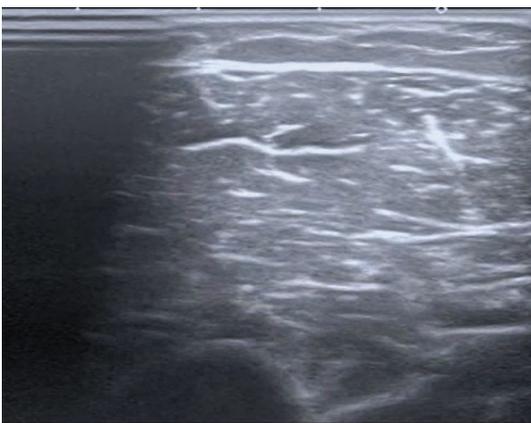


Fig. 8. Ultrasound examination of the right deltoid muscle of patient A

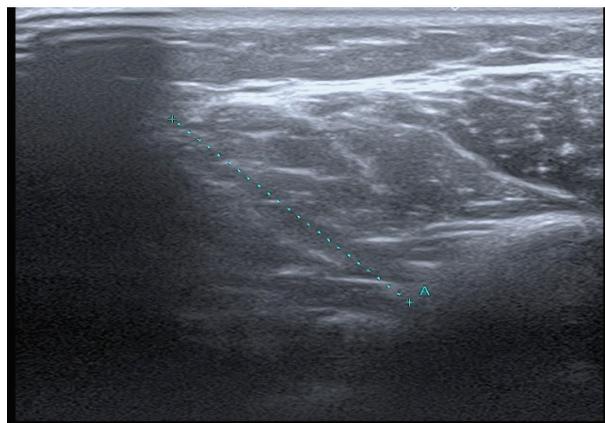


Fig. 9. Ultrasound examination of the left deltoid muscle of patient A

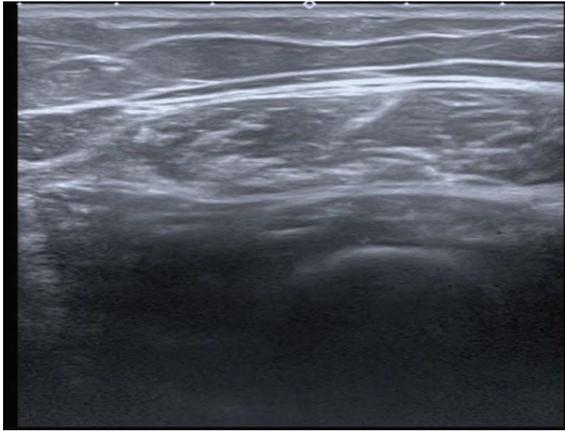


Fig. 10. Ultrasound examination of the right quadriceps muscle of patient A

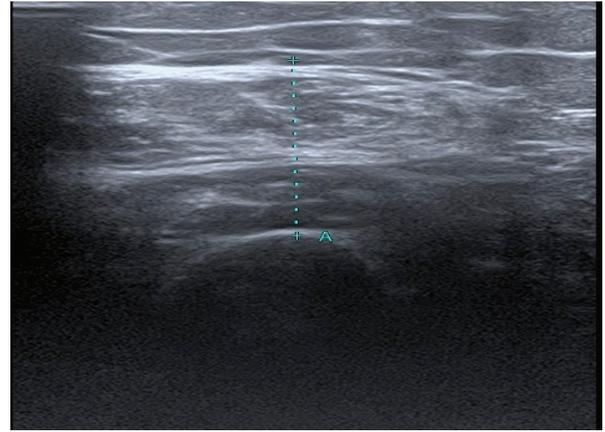


Fig. 11. Ultrasound examination of the left quadriceps muscle of patient A

The given family history of Duchenne muscular dystrophy is of great scholarly and practical interest. As was demonstrated in the clinical cases, two brothers-german had differences both in the defective dystrophin gene exons at Xp21 and in the disease clinical picture.

Patient A., who is an elder brother was detected to have exon 47, 48, 50 and 52 deletion, and patient B., who is a younger brother, was found to have exon 45-43 deletion.

The pathology, accompanied by the changed corresponding laboratory parameters, occurred in the elder brother at the age of 4, and in the younger brother it was somewhat earlier – at the age of 1.5 years. It means that the age up to 5 years of the disease clinical presentation in both brothers is typical for Duchenne muscular dystrophy.

The clinical picture of Duchenne muscular dystrophy is characterized by its early onset; it is manifested by progressive proximal muscle weakness, pseudohypertrophy of calf muscles, scoliotic deformity of the spine, and by puberty it leads to disability, that limits the ability to move [1,2,11]. In the presented case, none of the brothers had a similar progression of the disease. In the presented family cluster, the brothers, aged 16 and 14 years old, were ambulant and looked after their own affairs without assistance, they were also observed to have an unpronounced calf pseudohypertrophy and a slight scoliotic deformity of the spine. The ability to walk by 15 years old is known to be observed in Becker muscular dystrophy, however, it has a later age of onset (after 5 years of age) as compared with that, described in the cases [13,15].

Having monitored the CPK levels, we found some differences. The average CPK levels and the ratio of their above-limit reference value were higher in the younger brother than those in the elder one. The younger brother was observed to have the significantly increased CPK level (more than 100 times as high) on admission, when he was 6. The elder brother was observed to have the significantly increased CPK level (90-fold) when he was 16; it was not accompanied by clinical aggravation. The findings contribute to the available clinical data on the CPK levels behavior in patients with Duchenne muscular dystrophy.

The severity of clinical manifestations can be different at equal mutations, and even in the same family, as the phenotypic variations of the disease are supposed to depend both on the mutation type, and the other modifying factors in patients with Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy [9,12,14].

The presented features of the Duchenne muscular dystrophy family history are undoubtedly associated with the mentioned genetic malfunctions and their biochemical and structural-functional implementation, however, the conducted systemic treatment impact should be taken into account [10,12].

Thus, the presented clinical information is a testament to the fact that the mechanisms of dystrophinopathies progression warrant further study, including analyzing both genetic factors, leading to the reduced or altered dystrophin protein, and the peculiar clinical and biochemical mechanisms of the phenotype.

**Conclusions.** 1. The given family history of Duchenne muscular dystrophy showed two brothers-german to have differences both in the defective dystrophin gene exons at Xp21 and in the disease clinical picture.

2. The presented family history of Duchenne muscular dystrophy acknowledges the fact that the clinical, genetic, biochemical and other characteristics in patients with dystrophinopathies warrant further comprehensive investigations in order to update diagnostic and prognostic techniques, considering the great medical and social significance of this disabling pathology.

## REFERENCES

1. Andrews J, Wahl R. Duchenne and Becker muscular dystrophy in adolescents: current perspectives. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2018;Volume 9:53-63.
2. Anthony K, Arechavala-Gomez V, Ricotti V, Torelli S, Feng L, Janghra N, Tasca G, Guglieri M, Barresi R, Armaroli A, Ferlini A, Bushby K, Straub V, Ricci E, Sewry C, Morgan J, Muntoni F. Biochemical Characterization of Patients With In-Frame or Out-of-FrameDMDDeletions Pertinent to Exon 44 or 45 Skipping. *JAMA Neurology*. 2014;71(1):32.
3. Barp A, Bello L, Politano L, Melacini P, Calore C, Polo A, Vianello S, Sorarù G, Semplicini C, Pantic B, Taglia A, Picillo E, Magri F, Gorni K, Messina S, Vita G, Vita G, Comi G, Ermani M, Calvo V, Angelini C, Hoffman E, Pegoraro E. Genetic Modifiers of Duchenne Muscular Dystrophy and Dilated Cardiomyopathy. *PLOS ONE*. 2015;10(10):e0141240.
4. Beekman C, Sipkens J, Testerink J, Giannakopoulos S, Kreuger D, van Deutekom J, Campion G, de Kimpe S, Loubakos A. A Sensitive, Reproducible and Objective Immunofluorescence Analysis Method of Dystrophin in Individual Fibers in Samples from Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e107494.

5. Birnkrant D, Ararat E, Mhanna M. Cardiac phenotype determines survival in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric Pulmonology*. 2015;51(1):70-76.

6. Bladen C, Salgado D, Monges S, Foncuberta M, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Roy A, Chamova T, Guergueltcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barišić N, Brabec P, Lahdetie J, Walter M, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, Kimura E, Koeks Z, van den Bergen J, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszczyk A, Zimowski J, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic V, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Jeannet P, Joncourt F, Díaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman A, Topaloğlu H, El Sherif R, Stringer A, Shatillo A, Martin A, Peay H, Bellgard M, Kirschner J, Flanigan K, Straub V, Bushby K, Verschuuren J, Aartsma-Rus A, Bérout C, Lochmüller H. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Human Mutation*. 2015;36(4):395-402.

7. Flanigan K. Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Neurologic Clinics*. 2014;32(3):671-688.

8. Katirji B, Kaminski H, Ruff R. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. 2nd ed. 2014. p. 1207-1229.

9. Lee S, Lee J, Lee K, Choi Y. Clinical and Genetic Characterization of Female Dystrophinopathy. *Journal of Clinical Neurology*. 2015;11(3):248.

10. Maciel Pizzato T, Jesus Alves de Baptista C. Prediction of Loss of Gait in Duchenne Muscular Dystrophy Using the Ten Meter Walking Test Rates. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 2016;7(4).

11. Moat S, Bradley D, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne Muscular Dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). *European Journal of Human Genetics*. 2013;21(10):1049-1053.

12. Pane M, Mazzone E, Sormani M, Messina S, Vita G, Fanelli L, Berardinelli A, Torrente Y, D'Amico A, Lanzillotta V, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, Scalise R, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Van der Haawue M, Magri F, Palermo C, Rossi F, Donati M, Alfonsi C, Sacchini M, Arnoldi M, Baranello G, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi G, Bertini E, Morandi L, Gualandi F, Ferlini A, Goemans N, Mercuri E. 6 Minute Walk Test in Duchenne MD Patients with Different Mutations: 12 Month Changes. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e83400.

13. Parker A, Robb S, Chambers J, Davidson A, Evans K, O'Dowd J, Williams A, Howard R. Analysis of an adult Duchenne muscular dystrophy population. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2005;98(10):729-736.

14. Sugita H, Takeda S. Progress in muscular dystrophy research with special emphasis on gene therapy. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2010;86(7):748-756.

15. van den Bergen J, Ginjaar H, Niks E, Aartsma-Rus A, Verschuuren J. Prolonged Ambulation in Duchenne Patients with a Mutation Amenable to Exon 44 Skipping. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2014;1(1):91-94.

16. van Ruiten H, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Archives of Disease in Childhood*. 2014;99(12):1074-1077.

17. Vo A, McNally E. Modifier genes and their effect on Duchenne muscular dystrophy. *Current Opinion in Neurology*. 2015;28(5):528-534.

18. Vulin A, Wein N, Strandjord D, Johnson E, Findlay A, Maiti

B, Howard M, Kaminoh Y, Taylor L, Simmons T, Ray W, Montanaro F, Ervasti J, Flanigan K. The ZZ Domain of Dystrophin in DMD: Making Sense of Missense Mutations. *Human Mutation*. 2013;35(2):257-264.

19. Wang Y, Yang Y, Liu J, Chen X, Liu X, Wang C, He X. Whole dystrophin gene analysis by next-generation sequencing: a comprehensive genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Molecular Genetics and Genomics*. 2014;289(5):1013-1021.

## SUMMARY

### A FAMILY HISTORY OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

**Karaiev T., Tkachenko O., Kononets O., Lichman L.**

*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

The **purpose** of the study is to examine in depth and analyze the clinical and some paraclinical characteristics for a family history of Duchenne muscular dystrophy.

We analyzed the follow up clinical and laboratory data of Duchenne muscular dystrophy in two brothers-german, aged 16 and 14, respectively. The patients underwent a standardized examination, involving studying the medical case history, general clinical data, determining Sheldon's somatotype and the constitutional type, the detailed neurological status examination, testing a personality type, laboratory and instrumental examinations.

Through the laboratory examination we determined the general blood test indicators, total serum protein levels, total cholesterol, the ALAT, ASAT, CPK levels, the indicators of the immunogram, myositis profile and the genetic markers of the disease.

The instrumental examination included the ultrasound of the abdominal organs, muscles, as well as echo-cardiography, electroneuromyography.

A complete examination fragment of 42 patients with myodystrophies is presented.

The paper presents the neurological examination results, the genetic study data and the CPK level indicators in the representatives of Duchenne muscular dystrophy family history.

The given family history of Duchenne muscular dystrophy showed two brothers-german to have differences both in the defective dystrophin gene exons at Xp21 and in the disease clinical picture.

Thus, patient A., who is an elder brother was detected to have exon 47, 48, 50 and 52 deletion, and patient B., who is a younger brother, was found to have exon 45-43 deletion.

The presented family history of Duchenne muscular dystrophy acknowledges the fact that the clinical, genetic, biochemical and other characteristics in patients with dystrophinopathies warrant further comprehensive investigations in order to update diagnostic and prognostic techniques, considering the great medical and social significance of this disabling pathology. However, the onset age of the disease, the clinical course, and the changes in the CPK level were different.

Due to the muscle ultrasound both patients were detected to have degenerative changes in the proximal upper and lower limbs.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, phenotype, muscle ultrasound.

РЕЗЮМЕ

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

<sup>1</sup>Караев Т.В., <sup>2</sup>Ткаченко Е.В., <sup>3</sup>Кононец О.Н.,  
<sup>2</sup>Личман Л.Ю.

<sup>1</sup>«Центр эмбриональных тканей «ЭМСЕЛЛ», Киев; <sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра неврологии №2, Киев; Украина

Цель исследования - изучение и анализ клинических и ряда параклинических характеристик семейного случая миодистрофии Дюшенна.

Представлены результаты анализа клинических и лабораторных данных динамического наблюдения семейного случая миодистрофии Дюшенна у двух членов одной семьи, которые являются родными братьями. Возраст пациентов - 16 лет и 14 лет. Пациенты прошли стандартизированный комплекс обследования, включающий подробное изучение анамнеза, общеклиническое обследование, определение соматотипа по Шелдону и конституционального типа, детализированное исследование неврологического статуса, проведение теста определения психотипа личности, лабораторное и инструментальное обследование. При лабораторном обследовании определяли: показатели общего анализа крови, уровни общего белка сыворотки крови, общего холестерина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы (КФК), показатели иммунограммы, миозитного профиля, а также генетические маркеры заболевания. Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мышц, эхо-кардиографию, электронейромиографию.

Данное исследование является фрагментом анализа результатов комплексного обследования 42 пациентов с миодистрофиями.

В статье представлены результаты неврологического обследования, данные генетического исследования и показатели уровня КФК у представителей семейного случая миодистрофии Дюшенна.

В представленном семейном случае продемонстрировано, что у пациентов, которые являются родными братьями, имеются отличия как в дефектных экзонах гена дистрофина в Xp21, так и в клинической картине течения заболевания.

Так, у пациента А., который является старшим братом, выявлена делеция экзонов 47, 48, 50 и 52, а у пациента В, который является младшим братом, - делеция экзонов 45-43.

Возраст начала заболевания, клиническое течение и уровень изменения креатинфосфокиназы отличались. Ультрасонографическое исследование мышц у обоих пациентов продемонстрировало наличие дегенеративных изменений в проксимальных группах мышц верхних и нижних конечностей.

Результаты анализа представленных семейных клинических случаев миодистрофии Дюшенна диктуют необходимость дальнейшего детального комплексного изучения особенностей клинических, генетических, биохимических и других характеристик у пациентов с дистрофинопатиями с целью оптимизации диагностических и прогностических подходов, ввиду большой медико-социальной значимости этой инвалидизирующей патологии.

რეზიუმე

დიუშენის მიოდისტროფიის ოჯახური შემთხვევა

<sup>1</sup>ტ. კარაევი, <sup>2</sup>ე. ტკაჩენკო, <sup>3</sup>ო. კონონეცი, <sup>2</sup>ლ. ლიჩმანი

<sup>1</sup>ემბრიონული ქსოვილების ცენტრი, კიევი; <sup>2</sup>პ.შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, ნევროლოგიის №2 კათედრა, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დიუშენის მიოდისტროფიის ოჯახური შემთხვევის შესწავლა, ასევე კლინიკური და ზოგიერთი პარაკლინიკური მახასიათებლის ანალიზი.

სტატიაში წარმოდგენილია დიუშენის მიოდისტროფიის ოჯახურ შემთხვევაზე (ერთი ოჯახის ორ წევრზე – 16 და 14 წლის ასაკის ორ ძმაზე) დინამიკური დაკვირვების კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემების ანალიზის შედეგები. პაციენტებს ჩაუტარდა კვლევის სტანდარტული კომპლექსი: ანამნეზის დეტალური შესწავლა, საერთო კლინიკური კვლევა, სომატოტიპის განსაზღვრა შედღონის მიხედვით და კონსტიტუციური ტიპის განსაზღვრა, ნევროლოგიური სტატუსის დეტალური კვლევა, პიროვნული ფსიქოტიპის განსაზღვრის ტესტი, ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული გამოკვლევა. ლაბორატორიული კვლევისას განისაზღვრებოდა: სისხლის საერთო ანალიზი, სისხლის შრატში საერთო ცილის, საერთო ქოლესტერინის, ალანინამინიტრანსფერაზას, ასპარტატამინიტრანსფერაზას, კრეატინფოსფოკინაზას დონე, იმუნოგრამის მაჩვენებლები, მიოზიტური პროფილი, ასევე, დაავადების გენეტიკური მარკერები. ინსტრუმენტული კვლევა მოიცავდა მუცლის დრუს ორგანოების და კუნთების ულტრაბგერით კვლევას, ექოკარდიოგრაფიას, ელექტრონეირომიოგრაფიას. აღნიშნული კვლევა წარმოადგენს მიოდისტროფიის მქონე 42 პაციენტის კომპლექსური გამოკვლევის ანალიზის ფრაგმენტს.

ნაშრომში წარმოდგენილია ნევროლოგიური კვლევის, გენეტიკური კვლევის და კრეატინფოსფოკინაზას მაჩვენებლების დონის ანალიზი დიუშენის მიოდისტროფიის ოჯახური შემთხვევის წარმომადგენლებში.

აღწერილი შემთხვევით გამოვლინდა, რომ პაციენტ-ძმებში აღინიშნება განსხვავება როგორც Xp21 გენის დეფექტურ ეკზონებში, ასევე, დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობაში.

ასე მაგალითად, პაციენტ A-თან - უფროს ძმასთან - გამოვლენდა 47, 48, 50 ეკზონების დელეცია, ხოლო პაციენტ B-თან - უმცროს ძმასთან - 45 და 43 ეკზონების დელეცია. მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების დაწყების ასაკი, კლინიკური მიმდინარეობა და კრეატინფოსფოკინაზას დონის ცვლილებები განსხვავებული იყო, ულტრა-სონოგრაფიული კვლევით ორივე პაციენტთან გამოვლინდა დეგენერაციული ცვლილებები ზედა და ქვედა კიდურების პროქსიმალურ კუნთთა ჯგუფებში.

დიუშენის მიოდისტროფიის ოჯახური შემთხვევის წარმოდგენილი კლინიკური შემთხვევები ადასტურებს დისტროფინოპათიების მქონე პაციენტების კლინიკური, გენეტიკური, ბიოქიმიური და სხვ. მახასიათებლების დეტალური კომპლექსური შესწავლის აუცილებლობას, რაც, ამ მაინვალდიზებელი პათოლოგიის დიდი სამედიცინო-სოციალური მნიშვნელობის გათვალისწინებით, ხელს შეუწყობს სადავანოსტიკო და პროგნოზული მიდგომების ოპტიმიზებას.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

<sup>1</sup>Утегенова А.Б., <sup>1</sup>Утепкалиева А.П., <sup>1</sup>Кабдрахманова Г.Б., <sup>1</sup>Хамидулла А.А., <sup>1</sup>Урашева Ж.У., <sup>2</sup>Ахмадеева Л.Р.

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова, кафедра неврологии, Актобе, Казахстан;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, Уфа, Башкортостан

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте встречаемости в мире после болезни Альцгеймера нейродегенеративным заболеванием, диагностируемым в среднем у 1-2 на 1000 населения любого возраста и у 1% лиц старше 60 лет. Распространенность БП увеличивается в пожилом возрасте, достигая 1,8% у лиц старше 65 лет. [28]. В течение последних десятилетий понимание возможных причин и механизмов развития данного заболевания расширяется, хотя однозначного ответа на многие вопросы по сей день не получено. БП впервые была описана Джеймсом Паркинсоном в 1817 году, он именовал данную болезнь «дрожательным параличом». Эссенциальный тремор (ЭТ), является наиболее распространенным расстройством движения, который встречается у более чем 5% лиц старше 65 лет [16]. Впервые ЭТ был описан в 1874 году итальянским врачом Бюрреси, как заболевание, характеризующееся тремором действия в руках без других неврологических знаков [5].

Эпидемиология ЭТ и БП имеют сходную клиническую симптоматику, затрудняющую дифференциальную диагностику между ними. Большинство изученных материалов являлись эпидемиологическими исследованиями, изучавшими связь между ЭТ и БП. Они были сосредоточены либо на совместном возникновении ЭТ и БП, либо на возникновении ЭТ и БП у членов семьи пациентов с данными заболеваниями. Несколько эпидемиологических исследований подтверждают гипотезу о неслучайном сочетании ЭТ и БП. Выявлено несколько серий случаев сосуществования ЭТ и БП в нескольких семьях [22,42]. В начале 2000-х годов Benito-Leon J et al. провели популяционное эпидемиологическое исследование, включавшее пожилых людей в возрасте 65 лет и старше, проживающих в центральной Испании. При этом у 6 (3%) из 201 пациента с ЭТ развилась БП [4].

Предположение о взаимосвязи возникновения ЭТ и БП были обсуждены в нескольких исследованиях. В опубликованных результатах эпидемиологического исследования, проведенном Essential Tremor Study Group, указывается на развитие БП у 6,1% из 678 пациентов с ЭТ [26]. В исследовании Tan et al. выявлено, что у 25 (20,8%) из 130 пациентов с ЭТ в дальнейшем развилась БП [21]. В работе Lee et al с участием 600 лиц, исследуемые были разделены на 3 группы: пациенты с БП, пациенты с гемифасциальным спазмом и здоровые лица из контрольной группы. В результате исследования отмечена более высокая частота встречаемости ЭТ у пациентов с БП (5,9%) в сравнении с лицами групп сравнения, включавшей здоровых лиц (0,5%) и пациентов с гемифасциальным спазмом (1%) [50]. В исследовании Jimenez-Shahed J et al на 22 пациентах изучалось развитие БП у лиц с ранней (в возрасте до 20 лет) манифестацией ЭТ. При этом средний возраст начала проявлений заболевания составил 13,8 лет. В результате исследования у половины (n=11) пациентов выявлен асимметричный ЭТ, трансформировавшийся впоследствии в БП с ипсилатеральным поражением у 10 из указанных 11 пациентов. Примечательно, что в ретроспективном исследовании сре-

ди 350 пациентов с ЭТ было отмечено, что в 20,2% случаев наблюдалось, по крайней мере, три из четырех кардинальных признаков БП [52].

**Этиология.** Существует предположение, что в возникновении синдрома ЭТ-БП ключевая роль принадлежит генетическим факторам. Известно, что ЭТ носит семейный характер в 1/2 случаев ЭТ [40,8].

Зарубежные исследователи выявили, что на сегодняшний день лишь в крайне небольшом числе случаев найдены 3 локуса, связанные с ЭТ: 3q13 (FET1; ETM1), 2p24.1 (ETM2) и 6p23 (ETM3) [15]. Анализ семейных случаев указывает на аутосомно-доминантное наследование с варибельной пенетрантностью и экспрессивностью гена. Мутации генов LRRK2, SNCA, VPS35, Parkin, PINK1, и DJ1 лежат в основе возникновения БП в 5-10% случаев. В большинстве исследований была выявлена связь мутации в гене SNCA, кодирующем белок альфа-синуклеин, с развитием БП [31,46,44,57]. По данным зарубежных авторов существуют несколько генов, «виновных» в сосуществовании ЭТ и БП: 1) LINGO1 - ген, играющий потенциальную роль в патофизиологии ЭТ, также был выявлен у некоторых пациентов с БП [49]; 2) варианты в LINGO2 ассоциированы с возникновением ЭТ и БП одновременно [54,58]; 3) полиморфизм гена HS1BP3, участвующий в катехоламиновом и серотониновом метаболизме, повышает риск возникновения одновременного ЭТ с БП [52,20]; 4) в исследовании с участием 571 пациента с ЭТ был идентифицирован полиморфизм в гене DNAJC13, который был ассоциирован с БП у 2 (0,3%) пациентов с ЭТ [45].

Некоторые исследователи предполагают, что повышенный риск развития БП у пациентов с ранее существовавшим ЭТ обусловлен терапией бета-блокаторами. Эта гипотеза основана на большом исследовании, использовавшем данные норвежского регистра общественного здравоохранения (n=4 млн), который обнаружил связь между использованием бета2-адренергического агониста салбутамола, бета2-адренергического антагониста пропранолола и риском развития БП [34]. Дальнейшие исследования показали, что бета-2-адренергические антагонисты могут увеличивать содержание альфа-синуклеина - токсического белка, участвующего в патогенезе БП, и таким образом, оказывать деструктивное воздействие на дофаминергические нейроны.

Несмотря на то, что данная гипотеза представляет большой научный интерес и объясняет связь между ЭТ и БП, необходимы исследования для дальнейшего изучения этой связи [51].

**Патоморфология.** БП характеризуется прогрессирующим разрушением и гибелью нейронов чёрной субстанции и других отделов центральной нервной системы (ЦНС), в них образуются эозинофильные цитоплазматические включения, называемые тельцами Леви [24]. Патоморфологические изменения в головном мозге лиц с ЭТ на сегодняшний день еще недостаточно изучены в сравнении с БП. Ученые выявили, что патоморфологические изменения в головном

мозге лиц с ЭТ протекают с дегенеративными изменениями в мозжечке и с появлением телец Леви в стволе головного мозга [3]. Известно, что мозжечок получает информацию от двух возбуждающих афферентных волокон: восходящее волокно и моховидные параллельные волокна, причем оба волокна сходятся в клетках Пуркинью, являющихся единственными нейронами, посылающими сигналы из мозжечковой коры. Данные исследований головного мозга умерших пациентов с ЭТ в работе Louis et al выявили уменьшение количества клеток Пуркинью и их аксональный отек, увеличение количества глиальных клеток и так называемых «торпед», число которых оказалось в 10 раз больше по сравнению с контрольной группой [3,2,33]. «Торпеда» – это фузиформное расширение проксимального сегмента аксона клеток Пуркинью, состоящее из массивных скоплений дезориентированных нейрофиламентов. Они обнаруживаются в дегенерирующих и, возможно, регенерирующих клетках Пуркинью и описаны при других патологических процессах, вызывающих деструкцию мозжечковой ткани. Кроме того, при ЭТ обнаруживались изменения, вовлекающие зубчатое ядро: снижение количества нейронов, микроглиальные скопления, побледнение белого вещества [3,1]. В исследовании Lee et al выявлено, что в головном мозге лиц с ЭТ была снижена синаптическая плотность восходящих волокон, которая ассоциировалась с низким количеством клеток Пуркинью и более высоким процентом восходящих волокон в моховидных параллельных волокнах по сравнению с контрольной группой [29]. Примечательно, что увеличение количества восходящих волокон в моховидных параллельных волокнах также наблюдалась в аутопсийном материале лиц с БП [2].

*Клиническая характеристика и критерии.* По определению Classification of Tremors by the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS), ЭТ характеризуется как синдром с двусторонним изолированным кинетическим тремором верхних конечностей длительностью не менее 3-х лет в сочетании с тремором или без тремора в других отделах (например: головы, голосовых связок, нижних конечностей) при отсутствии атаксии, дистонии, паркинсонизма [2,6]. Выдвинуто новое определение «ЭТ+», определяемого как «тремор с характеристиками ЭТ и дополнительными неврологическими признаками неопределенного значения, такими как нарушение тандемной походки, сомнительная дистоническая поза, нарушение памяти или другие легкие неврологические признаки неизвестного происхождения, которые недостаточны для дополнительной классификации синдрома или диагноза». Исключающими критериями ЭТ и ЭТ+ являются: усиленный физиологический тремор, изолированный тремор голосовых связок и головы, ортостатический тремор с частотой более 12 Гц. [6,51]. Согласно критериям Банка головного мозга Великобритании, БП клинически подтверждается при наличии брадикинезии в сочетании с одним или более дополнительными симптомами, такими как мышечная ригидность, тремор покоя с частотой 4-6 Гц, постуральная неустойчивость; при отсутствии исключяющих критериев (инсульты со скачкообразным прогрессированием паркинсонизма, травмы головы, лечение нейролептиками, симптомы атипичного паркинсонизма) [23]. Клинико-диагностические критерии MDS-2015 определяют паркинсонизм как наличие брадикинезии в сочетании с тремором покоя и ригидностью с «клинически подтвержденной БП». Последняя характеризуется наличием не менее 2 из подтверждающих

критериев: значительный эффект от дофаминергической терапии, наличие леводопа-индуцированной дискинезии, тремор покоя (при осмотре), снижение обоняния, сердечная симпатическая денервация при скинтиграфии метайодобензилгуанидином и отсутствием исключяющих критериев или «красных флагов». Тремор в сочетании с паркинсонизмом - это, как правило, односторонний (или асимметричный) тремор покоя руки («скачивание пилюль»), хотя также могут быть задействованы нижние конечности, челюсть, язык или стопа [43]. Однако, у пациентов с паркинсонизмом могут сосуществовать и другие типы тремора, такие как постуральный или кинетический тремор с той же или большей частотой, что и тремор покоя [51].

Отличительной чертой ЭТ является наличие кинетического тремора. Однако тремор покоя может присутствовать у пациентов с ЭТ с частотой до 30% [59]. По данным Cohen et al у 18% пациентов с ЭТ были выявлены тремор покоя, большая продолжительность заболевания, тяжелый и распространенный тремор. При проведении DATSPECT (одnofотонная эмиссионная томография с радиоизотопно-меченым транспортером дофамина) у этих пациентов не был выявлен дофаминергический дефицит [12]. Клиническая характеристика тремора покоя имеет важное значение для дифференциальной диагностики ЭТ и БП. Например, ослабление тремора покоя при ходьбе свидетельствует скорее об ЭТ, чем о БП, а уменьшение тремора при переходе из положения покоя в двигательный процесс свидетельствует скорее о БП, чем об ЭТ [53,40]. Выявлено, что у большего количества пациентов с БП обнаруживался тремор действия [11]. В начале 90-х годов прошлого столетия Zimmermann et al. изучали тремор клинически и с помощью акселерометрии у 81 пациента с БП. Согласно результатам исследования большинство пациентов имели тремор покоя, однако также выявлен тремор действия у 48% пациентов. При этом постуральный тремор был выше в процентном отношении в сравнении с интенционным тремором. Средняя амплитуда тремора была самой высокой при треморе покоя, за которым следовали постуральный, кинетический и интенционный тремор. Индийские ученые отмечают, что 20-30% пациентов с ЭТ демонстрируют тремор покоя [47].

Паркинсонический тремор в классическом варианте представляет собой асимметричный тремор покоя по типу «скачивания пилюль» частотой 4-6 Гц, однако в большинстве случаев наблюдается и постуральный тремор. В настоящее время при БП описывается три типа тремора: I тип - классический паркинсонический тремор представляет собой изолированный тремор покоя частотой 4-6 Гц или тремор покоя в сочетании с постуральным (кинетическим) тремором той же частоты. II тип проявляется постуральным тремором большей частоты (до 9 Гц), который может преобладать над тремором покоя. III тип - преимущественно постуральный (кинетический) тремор с частотой 4-9 Гц. Тремор действия при БП подразделяется на паркинсонический тремор II и III типа, и характеризуется более высокой частотой (>1,5 Гц) в сравнении с тремором покоя [11].

Примечательно, что тремор действия при БП без компонента тремора покоя (т.е. III тип) может быть единственным патогномичным симптомом при ранней БП [11,17]. Брадикинезия не характерна для ЭТ. Однако в нескольких исследованиях при оценке двигательной активности у пациентов с ЭТ была выявлена брадикинезия, являющаяся кардинальным симптомом БП. Lee S-M et al. исследовали быстрые движения сгибания и разгибания запястья у паци-

ентов с ЭТ, пациентов с БП, у которых доминировало дрожание и у лиц контрольной группы. В результате у пациентов с ЭТ и БП была выявлена замедленность движений при выполнении задания в сравнении с лицами контрольной группы [30]. Аналогичные результаты показали Jimenez-Jimenez et al и Duvalet al [25]. При этом замедленность движений не коррелировала с тяжестью тремора. Примечательно, что клинико-диагностические критерии MDS при БП определяют брадикинезию как замедление движения и уменьшение его амплитуды или скорости [43].

Известно, что при БП часто встречается снижение обоняния на ранних стадиях заболевания, зарубежными авторами было проведено исследование, которое выявило наличие гипосмии у 87 пациентов с ЭТ, в сравнении со здоровой контрольной группой [27].

*Лечение.* На сегодняшний день известно что терапия ЭТ и БП является симптоматической и направлена на улучшение дофаминергической функции головного мозга при БП и уменьшение негативных последствий тремора при ЭТ, к которым относится социальная дезадаптация и инвалидизация. Классическим препаратом симптоматического лечения БП остается леводопа. Эффективность препаратов леводопы подтверждена в течении 40 лет использования в лечении БП. Широко применяются в терапии БП ингибиторы моноаминоксидазы-В (МАО-В) - селегилин и разагилин. Данные препараты рекомендованы к применению как на ранних, так и на поздних стадиях БП, в особенности, при впервые выявленном заболевании [10].

По данным мета-анализа и систематического обзора (Pubmed, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) выявлено, что при монотерапии селегилин и разагилин не отличались по эффективности в лечении моторных и немоторных симптомов БП. Однако в комбинированной терапии с препаратами леводопы большую эффективность показал разагилин. Авторы также отметили, что ингибиторы МАО-В не влияли на прогрессирование моторных симптомов БП [7]. При возникновении моторных осложнений терапии БП, возможно назначение ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), которые обеспечивают более стабильную стимуляцию дофаминовых рецепторов в сравнении с другими препаратами [38].

На сегодняшний день одним из новых лекарственных препаратов, применяемых в лечении БП, является истрадефиллин, который является антагонистом аденозиновых рецепторов (химически схож с кофеином).

Мета-анализ эффективности истрадефиллина проведен японскими учеными. По результатам данного исследования выявлено, что истрадефиллин в дозе 40 мг/сут является единственным препаратом, который имеет доказательную базу среди недопаминергических препаратов, и рекомендуется для применения в ранние фазы БП или, по крайней мере, до начала двигательных осложнений [56].

Основными хирургическими вмешательствами при БП являются разрушение ядер (таламотомия и паллидотомия) и глубокая стимуляция мозга [33,48]. «Мишенями» оперативного вмешательства при глубокой стимуляции мозга являются бледный шар, субталамическое ядро и вентроинтермедиальные ядра таламуса. Стимуляция данных структур головного мозга уменьшает проявления БП, позволяет снизить дозы лекарственных препаратов и улучшить эффективность медикаментозной терапии. Главными целями хирургического лечения являются коррекция выраженного инвалидизирующего тремора, моторных флюктуаций, лева-

доиндуцированных дискинезий [36]. При неэффективности лекарственной терапии ЭТ целесообразно проведение хирургического лечения.

В настоящее время существуют следующие виды хирургического вмешательства при ЭТ: глубокая стимуляция мозга, транскраниальное фокусирование ультразвука. Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) может проводиться с общей анестезией или без нее. Суть операции состоит в просверливании отверстия в лобной кости с последующей имплантацией электродов. Электроды выполняют роль генераторов импульсов, которые как правило устанавливаются в таламическом вентральном промежуточном ядре (ВПЯ) [41,36]. Уменьшение тремора обусловлено разрушением синхронной поляризации в вентральном промежуточном ядре таламуса [19,36].

По данным ретроспективного анализа когорты 28 пациентов с ЭТ, у которых проведена ГСМ ВПЯ таламуса, выявлено устойчивое снижение тремора конечностей спустя 10 лет после операции. Однако со временем наблюдалась некоторая потеря эффективности - улучшение на 66% от исходного уровня в первый год и улучшение на 48% от исходного уровня у 10 пациентов в течение 10 лет [14]. Транскраниальное фокусирование ультразвука - МРТ-направленный высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук - является менее инвазивной процедурой по сравнению с ГСМ. Мишенью данной операции также является ВПЯ таламуса. По результатам открытого неконтролируемого пилотного исследования на 15 пациентах с тяжелым лекарственным рефрактерным ЭТ, которым проводилось МРТ-повреждение ядра ВПЯ, после данного вмешательства наблюдалось значительное улучшение показателей тремора, инвалидности и качества жизни [32].

По данным ряда наблюдений в большинстве случаев пациенты с ЭТ не привержены к медикаментозной терапии до тех пор, пока заболевание не доставляет неудобств в повседневной жизни. При положительном влиянии алкоголя на тремор такие пациенты предпочитают употребить алкоголь перед посещением общественных мест. Однако при инвалидизирующем треморе, который затрудняет повседневную активность, показан бета-адреноблокатор пропранолол. Он назначается со стартовой суточной дозы 10 мг, в дальнейшем суточная дозировка может быть увеличена до 360 мг [13,39]. При противопоказаниях у пациента к терапии бета-адреноблокаторами можно рекомендовать антиконвульсанты, например – примидон. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования с участием 113 пациентов с ЭТ продемонстрировали независимость регресса тремора при ЭТ от применяемой дозы [37].

Из группы антиконвульсантов в качестве первой линии препаратов по мнению Italian Movement Disorders Association рекомендован топирамат. Эффективность была изучена в большом двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании с параллельным дизайном при участии 208 пациентов с ЭТ. При этом 108 пациентов получали топирамат, 100 пациентов – плацебо. Результаты исследования свидетельствовали об уменьшении выраженности тремора в группе пациентов, принимавших топирамат на 30% больше, чем в группе с плацебо [9].

Для лечения ЭТ также применяются бензодиазепины и антипсихотические препараты. Гайдлайны American Academy of Neurology рекомендует применение блокатора кальциевых каналов нимодипина. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 16 пациентов,

которые принимали 30 мг препарата 4 раза в сутки, в конце исследования у 8 из оставшихся 15 пациентов отмечалось уменьшение тремора после отмены препарата в течение двух недель [60].

Инъекции ботулотоксина А для лечения ЭТ показаны в случаях, резистентных к консервативному лечению, чаще при выраженном треморе головы и голоса. Следует учитывать, что использование ботулотоксинов для лечения тремора голоса может вызвать нарушение дыхания, артикуляции и глотания. Эффективность ботулотоксина А при лечении тремора конечностей при ЭТ обычно умеренная и нередко сопровождается дозозависимой слабостью разгибателей кистей. Для поддержания эффекта необходимы повторные инъекции спустя 3-6 мес [1,30]. Для минимизации осложнений ботулинотерапии рекомендован электромиографический контроль при инъекции токсина. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования, опубликованного в 2018 году, свидетельствовали о преимуществе электромиографического (ЭМГ) контроля при инъекции инкоботулинового токсина в лечении ЭТ. При этом было выявлено статистически значимое улучшение выраженности дрожания по шкале тремора Fahn-Tolosa-Marin спустя 4 недели ( $P=0,003$ ) и спустя 8 недель ( $P<0,001$ ). Успех лечения был обусловлен избеганием инъекции инкоботулинового токсина в мышцы-разгибатели, а также использованием низких дозировок токсина в мышцы-сгибатели (обычно 10 единиц). Пациенты редко получали более 100 единиц инкоботулотоксина. Преимущества ЭМГ контроля при инъекции инкоботулинового токсина были отмечены при 4- и 8-недельной оценках после инъекций [35].

В настоящее время изучаются новые подходы к лечению ЭТ. Поскольку многие пациенты сообщают о треморе, реагирующем на алкоголь, одним из новых исследуемых препаратов является 1-октанол с длинной цепью. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании I/II фазы были протестированы суточные дозы 1-октанола 4 мг/кг у 19 пациентов с ЭТ и сообщалось о значительном уменьшении тремора спустя 300 минут от начала приема препарата [55].

Перампанел - селективный, неконкурентный антагонист рецепторов  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМПА), блокирующий активность глутамата в постсинаптических АМПА-рецепторах, является еще одним препаратом, представляющим интерес. В пилотном исследовании все 8 пациентов, принимавших 4 мг перампанела ночью, спустя 56 дней отметили уменьшение частоты и продолжительности тремора. Результаты двойного слепого перекрестного плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости перампанела находятся на рассмотрении [18].

**Случай из практики.** Пациентка Н., русская, 70 лет, врач-гинеколог, обратилась впервые на кафедру неврологии Западно-Казахстанского медицинского университета в марте 2019 года в 69-летнем возрасте с жалобами на дрожание обеих рук, усиливающееся в утренние часы. Амплитуда и выраженность тремора к вечеру уменьшается. Из анамнеза болезни известно, что впервые мелкое дрожание возникло одновременно в обеих руках в 59 лет. Принимала анаприлин в течение 2 недель, на фоне которого отмечала улучшение в виде регресса тремора. Со слов пациентки, уменьшение тремора отмечает при употреблении небольших доз алкоголя (красное вино, в гостях). В 2008г. перенесла ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне и транзи-

торную ишемическую атаку с хорошим восстановлением. В 2018 г. осмотрена неврологом кабинета экстрапирамидных расстройств (г. Оренбург), выставлен диагноз «Болезнь Паркинсона, дрожательная форма, среднепрогрессирующее течение, 1 стадия по Хен-Яру». Назначены: циклодол 2 мг, наком 250 мг, мирапекс 1,5 мг в сутки. На фоне терапии улучшения не отмечала. Наследственность по экстрапирамидным заболеваниям отягощена. Подобный тремор наблюдался у мамы и родственников по материнской линии - у тети и у двоюродного брата. Магнитно-резонансная томография головного мозга (от 2017 г.): признаки энцефалопатии, лейкоареоз. Очаг рубцово-атрофического процесса в левой затылочной доле.

При первом обращении в неврологическом статусе: адекватна. Со стороны черепных нервов - глазные щели  $S<D$ , легкая сглаженность носогубной складки справа. Тонус и сила мышц конечностей достаточные. Глубокие физиологические сухожильные рефлексы равные, без особенностей. Патологических рефлексов нет. В позе Ромберга пошатывание. Координаторные пробы выполняет. Отмечался симметричный мелкоамплитудный постурально-кинетический тремор рук. Олигобрадиканезии, мышечной ригидности, постуральной неустойчивости не выявлено. Мелкоамплитудный тремор обеих рук. Оценка по шкале выраженности эссенциального тремора [Jankovic J., 2002] - 2 балла - умеренный, вероятно неинвалидизирующий тремор (амплитуда  $<2$  см). Походка в норме. Гипомимии нет. Снижение обоняния, нарушений сна, сноговорения, запоров нет. По подшкале тревоги и депрессии HADS-D -5 баллов (норма). Оценка когнитивных функций проведена с использованием Монреальской когнитивной шкалы MoCA-27 баллов (норма). У пациентки отсутствовали кардинальные симптомы болезни Паркинсона и паркинсонизма, а именно брадиканезия в сочетании, как минимум, с одним из следующих симптомов: мышечная ригидность, тремор конечностей в покое, нарушение походки и потеря постуральных рефлексов; отсутствуют немоторные симптомы болезни Паркинсона (когнитивные нарушения, психотические явления, депрессия, нарушения сна). Учитывая отсутствие прогрессирования болезни со времени постановки диагноза «Синдром паркинсонизма и болезнь Паркинсона», наличие изолированного тремора рук, вероятный положительный тест с алкоголем, согласно диагностическим критериям Classification of Tremors by the TaskForce on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society (IPMDS), наличие у данной пациентки двустороннего изолированного кинетического тремора верхних конечностей длительностью не менее 3 лет и при отсутствии атаксии, дистонии, паркинсонизма выставляется клинический диагноз: эссенциальный тремор, наследственная форма с поздним началом с кинетическим дрожанием рук.

Противопаркинсонические препараты были отменены, назначен анаприлин 20 мг 3 раза в день. Повторно была осмотрена через 8 месяцев, отмену противопаркинсонических препаратов перенесла хорошо, на фоне терапии бета-адреноблокатором анаприлином в суточной дозе 60 мг отмечает уменьшение тремора. Пациентка вышла на работу, работает гинекологом, в работе тремор не мешает выполнению манипуляций. Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение каждые 6 месяцев.

Таким образом, сложности дифференциальной диагностики БП и ЭТ возникают при наличии комбинации разных

видов тремора, немоторные «перекрывающиеся» симптомы, сочетание ЭТ с признаками БП. Детальная оценка тремора, определение типа тремора, сопутствующие немоторные симптомы, особенности анамнеза и реакция на ранее проведенную терапию могут положительно повлиять при постановке окончательного диагноза.

Позднее начало дофаминергической терапии при БП ухудшает в дальнейшем качество и продолжительность жизни пациента [39], тогда как при ЭТ возможно обходиться без симптоматической терапии достаточно долго при сохранной социальной адаптации пациента. Учитывая высокую частоту ошибок при дифференциальной диагностике этих двух заболеваний, первичная консультация пациента с уже установленным тем или иным диагнозом может включать «пересмотр» диагноза и его смену.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики тремора при БП и ЭТ, также показана часто встречающаяся гипердиагностика БП при ЭТ, отсутствие «золотого стандарта» диагностики ЭТ. На примере данной пациентки показана значимость тщательного динамического клинического осмотра, использование специфических шкал и тщательный сбор анамнеза с акцентированием внимания не только на наличии тремора, но и на его амплитуде, вовлеченности частей тела и последовательности возникновения тремора, его характере и постоянстве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васечкин С.В., Левин О.С., Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального тремора. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811806264>
2. Albanese A. Classifying tremor: language matters. *Mov Disord* 2018;33: 3–4.8. doi: 10.1002/mds.27178
3. Algarni M, Fasano A. The overlap between essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;46(Suppl. 1):S101–S104. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.006
4. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 80:423–425. doi: 10.1136/jnnp.2008.147223
5. Berg D, Postume RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*.2015; 1600(3):9
6. Bhatia K.P., Bain P., Bajaj N., Elble R.J., Hallett M., Louis E.D., Stamelou M., Testa C.M., Deuschl G. a.t.T.T.F.o.t.I.P.a.M.D. Society, Consensus statement on the classification of tremors, from the Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society., *Mov Disord* (In press).
7. Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr J, et al. A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 84(9):1917–1927. DOI:10.1111/bcp.13651
8. Bötzel K, Tronnier V, Gasser T. The differential diagnosis and treatment of tremor. *Dtsch Arztebl Int*. (2014) 111:225–35; quiz 236. doi: 10.3238/arztebl.2014.0225
9. Chang KH, Wang SH, Chi CC. Efficacy and Safety of Topiramate for Essential Tremor: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1809. doi:10.1097/MD.0000000000001809
10. Cho SS, Strafella AP, Duff-Canning S, Zurowski M, Vijverman AC, et al. The Relationship Between Serotonin-2A Receptor and Cognitive Functions in Nondemented Parkinson's Disease Patients with Visual Hallucinations. *Movement Disorders Clinical Practice* 2017; 4(5):698–709. DOI:10.1002/mdc3.12466
11. Choi S-M, Kim BC, Chang J, Choi K-H, Nam T-S, Kim J-T, et al. Comparison of the brain volume in essential tremor and Parkinson's disease tremor using an automated segmentation method. *Eur Neurol* 2015;73:303–309. doi: 10.1159/000381708
12. Cohen O., Pullman S., Jurewicz E., Watner D., Louis E.D. Rest Tremor in Patients With Essential Tremor, *Archives of Neurology* 60(3) (2003) 405.
13. Comparative effectiveness of propranolol and botulinum for the treatment of essential voice tremor. *Laryngoscope* 2016;126:113-7. doi:10.1002/lary.25485
14. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology* 2017;89:1416-23.
15. Deng H, Le W, Jancovic J. Genetics of essential tremor. *Brain*. 2007;130: 1456-1464. <https://doi.org/10.1093/brain/awm018>
16. Deuschl G., Petersen I., Lorenz D., Christensen K. Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor, *Mov Disord* 30(10) (2015) 1327-1334.
17. Gerasimou G, Costa DC, Papanastasiou E, Bostanjiopoulou S, Arnaoutoglou M, Moralidis E, et al. SPECT study with I-123-Ioflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease? *Ann Nucl Med* 2012;26:337–344. doi: 10.1007/s12149-0120577-4
18. Gironell A, Pascual-Sedano B, Marin-Lahoz J. Perampanel, a new hope for Essential tremor: An open label trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;60:171-2. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.10.010
19. Graff-Radford J, Foote KD, Mikos AE, et al. Mood and motor effects of thalamic deep brain stimulation surgery for essential tremor. *Eur J Neurol* 2010;17:1040-6.
20. Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Jankovic J, Golbe LI, Verhagen L. HS1-BP3 gene variant is common in familial essential tremor. *Mov Disord* 2006;21:306–309. doi: 10.1002/mds.20692
21. Hopfner F, Helmich RC. The etiology of essential tremor: genes versus environment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 46:92-96. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.014>
22. Hor H, Francescato L, Bartesaghi L, et al. Missense mutation in TENM4, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor. *Hum Mol Genet* 2015;24:5677–5686.
23. Jankovic J. How do i examine for re-emergent tremor? *Mov Disord Clin Pract* 2016;3:216–217. doi: 10.1002/mdc3.12329
24. Jee Young Kima Ben MW, Illigensb Michael P, McCormickb Ningshan Wangb, Christopher H. Gibbonsb. Alpha-Synuclein in Skin Nerve Fibers as a Biomarker for Alpha-Synucleinopathies. REVIEW. *Clin Neurol*. 2019;15(2):135-142. <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.2.135>
25. Jiménez-Jiménez F.J., Rubio L., Alonso-Navarro H., Calleja M., Pilo-de-la-Fuente B., Plaza-Nieto J.F., Benito-León J., García-Ruiz P.J., Agúndez J.A.G. Impairment of rapid repetitive finger movements and visual reaction time in patients with essential tremor, *E JI of Neurol* 17(1) (2009) 152-159.
26. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. *Ann Neurol* 1994; 35: 717–723. doi: 10.1002/ana.410350613
27. Lacerte A, Chouinard S, Jodoin N, Bernard G, Rouleau GA, Panisset M. Increased prevalence of non-motor symptoms in essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2014;4. doi: 10.7916/D82V2D91
28. Lee A, Gilbert R. M. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics* 2016; 34(4):955–965.
29. Lee D, Gan S-R, Faust PL, Louis ED, Kuo S-H. Climbing fiber-Purkinje cell synaptic pathology across essential tremor

- subtypes. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;51:24–29. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.032
30. Lee S-M, Kim M, Lee HM, Kwon K-Y, Koh S-B. Nonmotor symptoms in essential tremor: comparison with Parkinson's disease and normal control. *J Neurol Sci* 2015;349:168–173. doi: 10.1016/j.jns.2015.01.012
31. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*.2009; 18(1):48–59.
32. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013;12:462-8. doi:10.1016/S14744422(13)70048-6
33. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130(Pt 12):3297–3307. doi: 10.1093/brain/awm266
34. Mittal S, Bjørnevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, et al. b2-Adrenoreceptor is a regulator of the a-synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* 2017;357:891–898. doi: 10.1126/science.aaf3934
35. Mittal SO, Machado D, Richardson D, Dubey D, Jabbari B. Botulinum toxin in essential hand tremor - A randomized double-blind placebocontrolled study with customized injection approach. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;56:65-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.06.019
36. Nazzaro JM, Pahwa R, Lyons KE. Long-term benefits in quality of life after unilateral thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 2012;117:156-61. doi:10.3171/2012.3.JNS112316
37. Nida A, Alston J, Schweinfurth J. Primidone Therapy for Essential Vocal Tremor. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142:117-21. doi:10.1001/jamaoto.2015.2849
38. Olanow CW, McNaught K. Parkinson's disease, proteins, and prions: milestones. *Mov. Disord.* 2011;(26):1056–71.
39. Paparella G, Ferrazzano G, Cannavacciuolo A, et al. Differential effects of propranolol on head and upper limb tremor in patients with essential tremor and dystonia. *J Neurol* 2018;265:2695-703. doi:10.1007/s00415-018-9052-z
40. Papengut F., Raethjen J., Binder A., Deuschl G. Rest tremor suppression may separate essential from parkinsonian rest tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 19(7) (2013) 693-697.
41. Paschen S, Deuschl G. Patient evaluation and selection for movement disorders surgery: the changing spectrum of indications. *Prog Neurol Surg.* (2018) 33:80–93. doi: 10.1159/000480910
42. Pellicchia M.T., Varrone A., Annesi G., Amboni M., Ciccarelli G., Sansone V., Annesi F., Rocca F.E., Vitale C., Pappatà S., Quattrone A., Barone P. Parkinsonism and essential tremor in a family with pseudodominant inheritance of PARK2: An FP-CIT SPECT study, *Mov Disord* 22 (2007) 559-563.
43. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30: 1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424
44. Pringsheim T. [et al.] The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis // *Mov. Disord.* – 2014. – T. 29, Vol. 13. – P.1583–1590
45. Rajput A, Ross JP, Bernales CQ, Rayaprolu S, Soto-Ortolaza AI, Ross OA, et al. VPS35 and DNAJC13 disease-causing variants in essential tremor. *Eur J Hum Genet* 2015;23:887–888. doi: 10.1038/ejhg.2014.164
46. Rosenbusch KE, Kortholt A. Activation mechanism of LRRK2 and its cellular functions in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.*2016;(2016):735-1985.
47. Sharma S, Pandey S (2016) Approach to a tremor patient. *Ann Indian Acad Neurol* 19:433
48. Sidiropoulos C. Surgical Treatment of Parkinson's Disease. *Current Treatment Options in Neurology.* 2012;14:211-212.
49. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 2009;41:277–279. doi: 10.1038/ng.299
50. Tan E-K, Lee S-S, S F-C, Lum S-Y. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23:993–997. doi: 10.1002/mds.22005
51. Tarakad A, Jankovic J. Essential tremor and Parkinson s disease: exploring the relationship. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2018; 8. doi: 10.7916/D8MD0GVR
52. Thenganatt M.A., Jankovic J. The relationship between essential tremor and Parkinson's disease, *Parkinsonism & Related Disorders* 22 (2016) S162-S165.
53. Uchida K., Hirayama M., Yamashita F., Hori N., Nakamura T., Sobue G. Tremor is attenuated during walking in essential tremor with resting tremor but not parkinsonian tremor, *J Clin Neurosci* 18(9) (2011) 1224-1228
54. Vilarino-Guell C, Wider C, Ross OA, Jasinska-Myga B, Kachergus J, Cobb SA, et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010;11:401–408. doi: 10.1007/s10048-010-0241-x
55. Voller B, Lines E, McCrossin G, et al. Dose-escalation study of octanoic acid in patients with essential tremor. *J Clin Invest* 2016;126:1451-7. doi:10.1172/JCI83621
56. Wataru Sako1, Nagahisa Murakami1, Keisuke Motohama, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji. The effect of istradefylline for Parkinson's disease: A metaanalysis. *2SCIENTIFIC RepoRts.* 2017;7:18018. DOI:10.1038/s41598-017-18339-1
57. West AB, Cookson MR. Identification of bona-fide LRRK2 kinase substrates. *Mov. Disord.*2016; 31(8):1140–1141.
58. Wu Y-W, Prakash KM, Rong T-Y, Li H-H, Xiao Q, Tan LC, et al. Lingo2 variants associated with essential tremor and Parkinson's disease. *Hum Genet* 2011;129:611–615.
59. Zhang J, Xing Y, Ma X, Feng L. Differential diagnosis of Parkinson disease, essential tremor, and enhanced physiological tremor with the tremor analysis of EMG. *Parkinsons Dis* 2017;2017:1–4. doi: 10.1155/2017/1597907
60. Zhang, D., Hu, X., Brundel, B. J. Keeping up the balance: role of HDACs in cardiac proteostasis and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 109, 519–526 (2016).

## SUMMARY

### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND THERAPY OF PARKINSON'S DISEASE AND ESSENTIAL TREMOR: REVIEW AND CLINICAL CASE

**Utengenova A., Utepkaliyeva A., Kabdrakhmanova G., Khamidulla A., Urasheva Zh., Ahmadeeva L.**

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Neurology Department; <sup>2</sup>Bashkir state medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Neurology Department

At present, the problem of differential diagnosis and therapy of Parkinson's disease and essential tremor is one of the topical issues of modern clinical neurology. Despite the nosological independence of these diseases, there is evidence of their pathogenetic relationship. The article presents a review of the results

of modern scientific research devoted to the study of criteria for diagnosing Parkinson's disease and essential tremor. The clinical features of tremor in Parkinson's disease and essential tremor are considered in detail, and the results of studies indicating the simultaneous coexistence of these diseases are presented. Verification of the diagnosis in these nosologies is based on a thorough collection of anamnesis, including family history; specific characteristics of the tremor, taking into account the frequency, amplitude, involvement of body parts; identification of additional neurological symptoms. The article deals with modern medical and surgical methods of treatment of Parkinson's disease and essential tremor. A clinical example of differential diagnosis of Parkinson's disease and essential tremor is presented.

**Keywords:** Parkinson's disease, essential tremor, Levi's body, tremor, levodopa, beta-blockers.

## РЕЗЮМЕ

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

<sup>1</sup>Утегенова А.Б., <sup>1</sup>Утепкалиева А.П., <sup>1</sup>Кабдрахманова Г.Б., <sup>1</sup>Хамидулла А.А., <sup>1</sup>Урашева Ж.У., <sup>2</sup>Ахмадеева Л.Р.

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова, кафедра неврологии, Актобе, Казахстан; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, Уфа, Башкортостан

Дифференциальная диагностика и терапия болезни Паркинсона и эссенциального тремора по сей день являются одной из актуальных проблем современной клинической неврологии. Несмотря на нозологическую самостоятельность этих заболеваний, имеются данные об их патогенетической связи. В статье представлен обзор результатов современных научных исследований, посвященных изучению критериев диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора. Детально рассмотрены клинические особенности тремора при болезни Паркинсона и эссенциального тремора, приведены результаты исследований, свидетельствующих об одновременном сосуществовании данных заболеваний. Верификация диагноза при указанных нозологиях основывается на тщательном сборе анамнеза, в том числе семейного; специфической характеристике тремора с учетом частоты, амплитуды, вовлечения частей тела; выявлении дополнительных неврологических симптомов. В статье рассмотрены современные медикаментозные и хирургические методы лечения болезни Паркинсона и эссенциального тремора. Приведен клинический пример дифференциальной диагностики болезни Паркинсона и эссенциального тремора собственного наблюдения.

На основании анализа ретроспективной и текущей литературы авторами сделан вывод о том, что на сегодняшний день, несмотря на развитие дополнительных лабораторно-инструментальных методов диагностики, основой диагностики и дифференциальной диагностики БП и ЭТ является детальное динамическое клиническое исследование. По данным литературы и собственных наблюдений выявлено, что в клинической практике невролога распространена гипердиагностика БП при фактическом ЭТ. Во избежание этого – важно акцентировать внимание на особенностях анамнеза, определении типа тремора, сопутствующих немоторных симптомов, и ответа на ранее проведенную терапию. Выполнение всех этих критериев диагностики будет способствовать постановке точного диагноза.

## რეზიუმე

პარკინსონის დაავადებისა და ესენციური ტრემორის დიფერენციული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა: ლიტერატურის მიმოხილვა და კლინიკური მაგალითი

<sup>1</sup>ა. უტეგენოვა, <sup>1</sup>ა.უტეპკალიევა, <sup>1</sup>გ.კაბდრახმანოვა, <sup>1</sup>ა.ხამიდულა, <sup>1</sup>ჟ.ურაშევა, <sup>2</sup>ლ.ახმადეევა

<sup>1</sup>დასავლეთ-ყაზახეთის მოსპანოვის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნევროლოგიის კათედრა, აკტობე, ყაზახეთი; <sup>2</sup>ბაშკირეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნევროლოგიის კათედრა, უფა, ბაშკორტოსტანი

პარკინსონის დაავადებისა და ესენციური ტრემორის დიფერენციული დიაგნოსტიკა და თერაპია დღესაც წარმოადგენს თანამედროვე კლინიკური ნევროლოგიის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას. ამ დაავადებათა ნოზოლოგიური დამოუკიდებლობის მიუხედავად, არსებობს მონაცემები მათი პათოგენეზური კავშირის შესახებ. სტატიაში წარმოდგენილია თანამედროვე სამეცნიერო კვლევების შედეგები პარკინსონის დაავადების და ესენციური ტრემორის დიაგნოსტიკის კრიტერიუმების შესწავლის შესახებ. დეტალურადაა განხილული ტრემორის თავისებურებები პარკინსონის დაავადებისა და ესენციური ტრემორის დროს, მოტანილია ამ ორი დაავადების თანარსებობის დამადასტურებელი კვლევების შედეგები. დიაგნოზის ვერიფიკაცია აღნიშნული ნოზოლოგიების დროს ეფუძნება ანამნეზის, მათ შორის – ოჯახურის, გულდასმით შეგროვებას, ასევე, ტრემორის სპეციფიკურ მახასიათებლებს მისი სისწორის, ამპლიტუდის, სხეულის ნაწილების ჩართვის მიხედვით, დამატებითი ნევროლოგიური სიმპტომების გამოვლენას. სტატიაში განხილულია პარკინსონის დაავადების და ესენციური ტრემორის მედიკამენტური და ქირურგიული მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები. საკუთარი დაკვირვებიდან მოტანილია პარკინსონის დაავადების და ესენციური ტრემორის დიფერენციული დიაგნოსტიკის კლინიკური შემთხვევა.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИТАМИ ВИТАМИНА D СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D

Игнатъев А.М., Турчин Н.И., Ермоленко Т.А., Манасова Г.С., Прутян Т.Л.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

У женщин с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением (ОЖ), работающих на промышленных и транспортных предприятиях Юга Украины дефицит витамина D (ДВД) встречается в 92,3% случаях, а недостаточность витамина D (НВД) – в 7,5% [1,2]. ДВД – фактор риска в развитии синдрома мышечной слабости (снижения мышечной силы, координации движений тела в пространстве, времени реакции, функциональной подвижности), компоненты которого повышают риск падений и низкоэнергетических переломов [6-9]. В связи с этим актуальным является проведение своевременной адекватной коррекции ДВД и НВД, с учетом патогенетических особенностей развития ДВД у данной категории лиц, как перспективной и экономически обоснованной меры профилактики случаев производственного травматизма, временной и стойкой потери трудоспособности, ранней инвалидности и смертности.

В соответствии с международными рекомендациями по лечению и профилактике ДВД, коррекцию ДВД и НВД у взрослого населения проводят препаратами витамина D – холекальциферолом или альфакальцидолом [3,4,6,10]. Однако отсутствуют данные о комбинированном назначении холекальциферола и альфакальцидола в коррекции ДВД и НВД и структурно-функциональных изменений костной ткани (КТ) у женщин с АГ и ОЖ, работающих под воздействием неблагоприятных факторов производства (НФП).

Цель исследования – оценка эффективности комбинированной терапии метаболитами витамина D на минеральную плотность костной ткани и маркеры костного ремоделирования у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D, работающих в неблагоприятных условиях производственной среды.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 95 женщин в постменопаузе (ПМ) в возрасте от 48 до 60 лет (средний возраст – 55,7±0,9 года), из них 79 работали под воздействием НФП (основная группа) с АГ I-II стадии (длительность АГ – 8,2±0,7 лет) 1-2 степени, с ОЖ I степени - индекс массы тела (ИМТ) – 32,33±0,62 кг/м<sup>2</sup> и ДВД, стаж работы – 26,142±0,91 года. Контрольную группу составили 16 практически здоровых женщин. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности ПМ. Основная группа исследуемых в зависимости от проводимого лечения разделена на 3 группы: I группа А (n=30) – стандартная антигипертензивная терапия (САГТ), холекальциферол в дозе 2000 МЕ в сутки и альфакальцидол - по 1 мкг 1 раз в сутки [5]; II группа В – (n=30) – САГТ и холекальциферол в дозе 2000 МЕ; III группа (сравнения) – С, (n=19) – САГТ.

Обследование включало: антропометрическое измерение (масса тела, рост, расчет ИМТ, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ. Измерение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД).

В сыворотке крови определяли уровень 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D), паратиреоидный гормон (ПТГ), маркер резорбции КТ – С-терминальный телопептид, продукт деградации коллагена I типа (СТх), маркер костеобразования

– остеокальцин (ОК), фактор ингибирующий остеокластогенез – остеопротегерин (OPG).

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводили с помощью ультразвуковой денситометрии путем определения Т-критерия на аппарате AOS-100NW (Aloka, Япония).

Динамику уровня 25(ОН)D исследовали спустя 3, 6 и 12 мес., динамику ПТГ, СТх, ОК, OPG, МПКТ – спустя 6 и 12 месяцев.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 10.0. Для математической обработки использовали методы первичной описательной статистики: среднее значение показателя, стандартное отклонение, стандартную ошибку, t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ. Статистически значимыми считались результаты при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Длительность АГ в основной группе составила 8,2±0,7 года, показатели уровня САД и ДАД – 150±2,8 мм рт.ст и 86±3,1 мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,05$ ), ИМТ у женщин основной группы составил 32,33±0,62 кг/м<sup>2</sup>, ( $p < 0,05$ ), отложение жировой ткани по абдоминальному типу, ОТ/ОБ составило 1,02±0,02 ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе – ОТ/ОБ – 0,75±0,04.

Уровень 25(ОН)D в основной группе соответствовал ДВД: в группе А – 15,14±1,96 нг/мл,  $p < 0,05$ , в группе В – 15,06±1,69 нг/мл,  $p < 0,05$ , в группе С – 15,56±1,85 нг/мл,  $p < 0,05$ , в группе контроля – 35,7±2,3 нг/мл.

Уровень ПТГ в основной группе был повышен: в группе А – 42,84±1,59 пг/мл,  $p < 0,05$ , в группе В – 43,07±1,39 нг/мл,  $p < 0,05$ , в группе С – 41,19±1,34 нг/мл,  $p < 0,05$ . В контрольной группе – 32,7±1,42 нг/мл.

Маркер костной резорбции СТх был повышен ( $p < 0,05$ ) в основной группе (А группе – 0,684±0,085 ммоль/л,  $p < 0,05$ , в группе В – 0,675±0,084 ммоль/л,  $p < 0,05$ , в группе С – 0,679±0,086 ммоль/л,  $p < 0,05$ ), в группе контроля – 0,364±0,093 ммоль/л. Маркер костеобразования ОК был понижен ( $p < 0,05$ ) в основной группе (в группе А – 13,81±1,51 нг/мл,  $p < 0,05$ , в группе В – 13,77±1,44 нг/мл,  $p < 0,05$ , в группе С – 13,75±1,52 нг/мл,  $p < 0,05$ ), в группе контроля – 17,8±1,57 нг/мл.

Уровень OPG был понижен ( $p < 0,05$ ) в основной группе (в группе А составил 1,47±0,19 пмоль/л,  $p < 0,05$ , в группе В – 1,48±0,19 пмоль/л,  $p < 0,05$ , в группе С – 1,46±0,19 пмоль/л,  $p < 0,05$ ), в группе контроля – 2,63±0,29 пмоль/л. МПКТ по данным Т-критерия была понижена ( $p < 0,05$ ) в основной группе (группе А – -2,34±0,52 SD,  $p < 0,05$ , в группе В – -2,28±0,48 SD,  $p < 0,05$ , в группе С – -2,29±0,5 SD,  $p < 0,05$ ), в контрольной группе – -0,89±0,13 SD.

Корреляционный анализ показал обратную связь между уровнем 25(ОН)D и СТх ( $r = -0,671$ ;  $p < 0,01$ ), прямую связь между уровнем 25(ОН)D и OPG ( $r = 0,674$ ;  $p < 0,01$ ), уровнем 25(ОН)D и Т-критерием ( $r = 0,656$ ;  $p < 0,01$ ), Т-критерием и OPG ( $r = 0,467$ ;  $p < 0,01$ ).

На фоне проводимой терапии у женщин А группы уровень 25(ОН)D спустя 3 мес. после лечения составил

25,85±1,41 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – 24,91±1,28 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе С – 15,99±1,81 нг/мл; спустя 6 мес. уровень 25(ОН)D в А группе был 34,79±1,65 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – 32,43±1,72 нг/мл ( $p<0,05$ ), в группе С – 16,21±1,7 нг/мл, спустя 12 мес. уровень 25(ОН)D в А группе составил 38,66±1,51 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – 34,86±1,33 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе С значение 25(ОН)D составило 16,07±1,54 нг/мл (рис. 1).

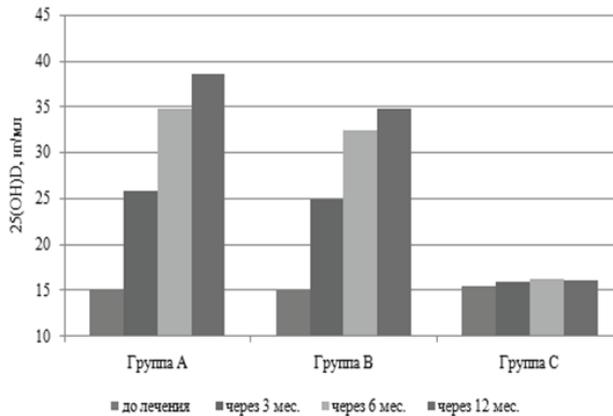


Рис. 1. Динамика 25(ОН)D спустя 3, 6 и 12 мес. после лечения

Спустя 6 мес. после лечения отмечали снижение уровня ПТГ: в А группе до 35,36±1,13 пг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – до 38,73±1,12 пг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе С значение ПТГ составило 40,02±1,12 пг/мл, спустя 12 мес. уровень ПТГ в группе А был 33,17±1,14 пг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – 36,29±1,15 пг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе С – 39,66±1,17 пг/мл, (рис. 2).

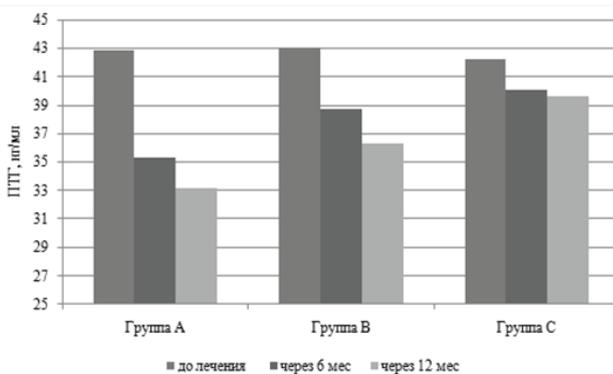


Рис. 2. Динамика ПТГ спустя 6 и 12 мес. после лечения

Уровень СТх спустя 6 мес. после лечения в А группе составил 0,533±0,088 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – 0,604±0,098 нг/мл, ( $p<0,05$ ); спустя 12 мес. уровень СТх в А группе составил 0,474±0,072 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – 0,563±0,083 нг/мл ( $p<0,05$ ). У женщин группы С спустя 6 мес. отмечалось увеличение маркера СТх до 0,684±0,094 нг/мл, ( $p>0,05$ ), а спустя 12 мес. – до 0,735±0,092 нг/мл, ( $p<0,05$ ), (рис. 3).

Показатель уровня маркера формирования КТ ОК спустя 6 мес. в А группе составил 15,23±1,6 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – 14,4±1,48 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе С – 13,68±1,53 нг/мл; спустя 12 мес. уровень ОК в группе А был 16,83±1,54 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе В – 15,02±1,5 нг/мл, ( $p<0,05$ ), в группе С – 13,16±1,49 нг/мл (рис. 4).

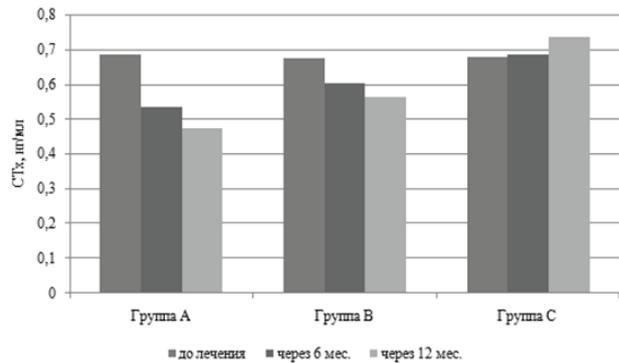


Рис. 3. Динамика СТх спустя 6 и 12 мес. после лечения

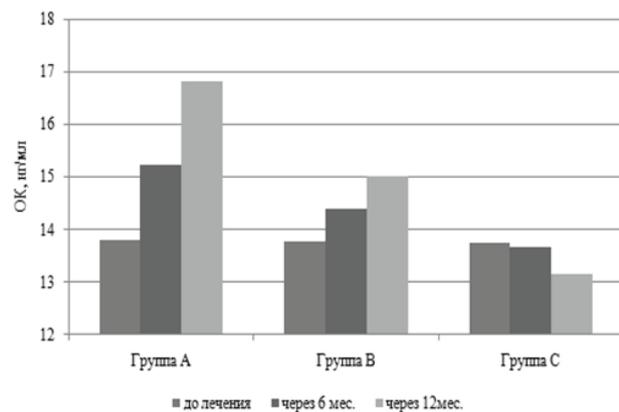


Рис. 4. Динамика ОК спустя 6 и 12 мес. после лечения

Спустя 6 мес. лечения в группе А уровень OPG составил 2,04±0,17 пмоль/л, ( $p<0,05$ ), в группе В – 1,85±0,17 пмоль/л, ( $p<0,05$ ); спустя 12 мес. уровень OPG в группе А составил 2,53±0,16 пмоль/л, ( $p<0,05$ ), в группе В – 2,26±0,18 пмоль/л, ( $p<0,05$ ).

В группе С спустя 6 месяцев после лечения отмечали снижение значения показателя OPG до 1,45±0,18 пмоль/л, ( $p>0,05$ ), а спустя 12 месяцев – 1,47±0,18 пмоль/л (рис. 5).

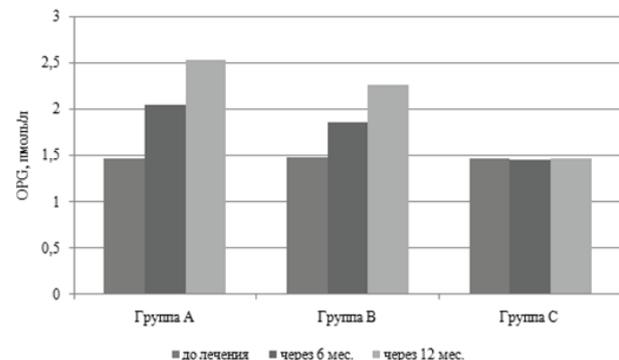


Рис. 5. Динамика OPG спустя 6 и 12 мес. после лечения

Анализ показателей ультразвуковой денситометрии показал увеличение Т-критерия за 6 мес. лечения в группе А на 2,1%, до -2,29±0,44 SD, ( $p<0,05$ ), в группе В – на 0,9%, до -2,26±0,47 SD, ( $p<0,05$ ); спустя 12 мес. в группе А – на 3,8%, до -2,25±0,41 SD, ( $p<0,05$ ), в группе В – на 2,2%, до -2,23±0,5 SD, ( $p<0,05$ ). В группе С Т-критерий спустя 6 мес. снизился на 1,7% от исходного до -2,33±0,55 SD, ( $p<0,05$ ), спустя 12 мес. – на 3,5%, до -2,37±0,56 SD, ( $p<0,05$ ) (рис. 6).

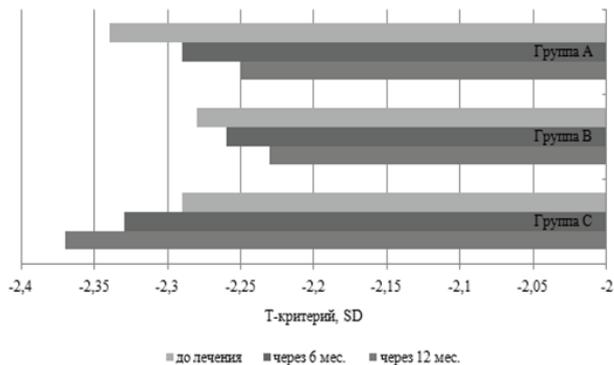


Рис. 6. Динаміка МПКТ (по даним Т-критерія) за 6 і 12 мес. після лікування

Результати дослідження показали, що в групі А і групі В в порівнянні з групою С, вживання вітаміну D впродовж 12 міс. призводить до достовірного підвищення рівня 25(OH)D, ( $p < 0,05$ ) і підвищення рівня маркера формування КТ ОК ( $p < 0,05$ ). На фоні лікування відзначалося також достовірне збільшення рівня OPG ( $p < 0,05$ ). Вказана терапія призводила до достовірного зниження рівня СТх, ( $p < 0,05$ ) у жінок групи А і В в порівнянні з групою С, а також до зниження рівня ПТГ ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Аналіз показателів ультразвукової денситометрії показав збільшення Т-критерія, ( $p < 0,05$ ) після 12 міс. після лікування в групі А і В в порівнянні з групою С. В групі С відзначено зниження МПКТ на 3,5% - до  $-2,37 \pm 0,56$  SD, ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з вихідними даними.

Установлено достовірну тенденцію ( $p < 0,05$ ) до суттєвого збільшення показателів 25(OH)D, OPG, ОК, Т-критерія і значительному зменшенню ПТГ і СТх після 12 міс. в А групі жінок, приймаючих комбіновану терапію холекальциферолом і альфакальцидолом в порівнянні з групою В жінок, приймаючих тільки холекальциферол.

В результаті проведеного дослідження виявлено позитивне ( $p < 0,05$ ) вплив препаратів холекальциферолу і альфакальцидолу на показники рівня вітаміну D, маркери остеогенезу в сироватці крові і параметри МПКТ у жінок в ІМ с АГ І-ІІ стадії 1-2 ступеня, ОЖ І ступеня і ДВД, які працювали під впливом НФП. Однак комбінована терапія метаболітами вітаміну D показала більш виражений позитивний ( $p < 0,05$ ) ефект на процеси кісткоформування і МПКТ. Установлено, що відсутність корекції ДВД і НВД сприяє прогресуючому зниженню МПКТ.

Проведений нами аналіз літератури і результати власних досліджень свідчать про глобальне поширення ДВД і НВД. Корекція рівня 25(OH)D призводить до зниження ризику розвитку захворювань кістково-м'язової системи (остеопороз), зниженню ризику переломів і, відповідно, до покращення якості і збільшенню тривалості життя.

**Висновки.** Комбіноване лікування метаболітами вітаміну D (холекальциферол і альфакальцидол) є ефективною ( $p < 0,05$ ) і патогенетично обґрунтованою терапією дефіциту вітаміну D і структурно-функціональних змін кісткової тканини у жінок в постменопаузі з артеріальною гіпертензією і ожирінням, працюючих в несприятливих умовах виробничої середовища.

Відсутність патогенетичної корекції дефіциту вітаміну D у жінок в постменопаузі з артеріальною гі-

пертензією і ожирінням, працюючих в несприятливих умовах виробничої середовища, сприяє прогресуючому зниженню МПКТ ( $p < 0,05$ ) і порушенню процесів кісткоформування.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Прутіян Т.Л., Шанигін А.В. Комплексна корекція дефіциту та недостатності вітаміну D у працівників море-господарського комплексу України. Сучасні теоретичні і практичні аспекти здорового способу життя: міжнар. наук.-практ. конф., 27-30 серп. 2016р., Одеса: матер. Одеса, 2016. С. 47-51.
2. Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О. Дефіцит та недостатність вітаміну D серед працюючих в несприятливих умовах жінок із метаболічним синдромом (оригінальне дослідження). Одеський медичний вісник. 2017;5(163): 49-53.
3. Плутовські П., Поворознюк В.В. та ін. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015. № 7. С. 113-119. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh\\_2015\\_5\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2015_5_17).
4. Поворознюк В.В., Плутовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування: монографія. Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2014. 262.
5. Пат. 116961 Україна, МПК (2006.01) А61К 31/593 А61Р 3/02 G01N 33/48 Спосіб корекції дефіциту вітаміну D у жінок, які працюють у несприятливих умовах / Ігнат'єв О.М., Прутіян Т.Л., Добровольська О.О., Турчин М.І., Шанигін А.В.; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - № А 2017 05005; заявл. 23. 05. 17; опубл. 25. 05. 18, Бюл. № 22. - 4 с.
6. Шварц Г.Я. Вітаміну D, D-гормон і альфакальцидол, молекулярно-біологічні і фармакологічні аспекти. Український ревматологічний журнал. 2009. №3 (37). С.63-69
7. Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Photobiology of Vitamin D. Nutrition and Health. 2010. P. 35-60. doi: 10.1359/jbmr.07s211
8. Hintzpeter B., Mensink G. B., Thierfelder W. et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. Eur. J Clin. Nutr. 2008. Vol. 62 (9). - P. 1079-1089.
9. Mishal A.A. Effects of Different Dress Styles on Vitamin D Levels in Healthy Young Jordanian Women. Osteoporosis International (Springer London). 2001. 12 (11). P.931-935.
10. Sassi R, Sahli H, Souissi C, Sellami S, Ben Ammar E., Gaaied A. Polymorphisms in VDR gene in Tunisian postmenopausal women are associated with osteopenia phenotype. Climacteric. 2015. 18(4). P. 624-630. doi:10.3109/13697137.2015.1007123.

## SUMMARY

**THE EFFICIENCY OF THERAPY WITH VITAMIN D METABOLITES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE BONE TISSUE IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION, OBESITY AND DEFICIENCY VITAMIN D**

**Ignatiev A., Turchin N., Ermolenko T., Manasova G., Prutyian T.**

*Odessa National Medical University, Ukraine*

The aim of work was to evaluate the efficacy of combination therapy with vitamin D metabolites on mineral bone density and

markers of bone remodeling in postmenopausal women with arterial hypertension, obesity and vitamin D deficiency working in adverse environmental conditions.

We examined 95 women aged from 48 to 60 years, 79 people (main group) had arterial hypertension, obesity and deficiency vitamin D and worked in adverse conditions of production, 16 were healthy women. The main group depending on the conducted treatment were divided into 3 groups: A group – received standard antihypertensive therapy, Cholecalciferol and Alfacalcidol; group B – standard antihypertensive therapy and Cholecalciferol; group C – standard antihypertensive therapy. The examination included anthropometric measurements (body weight, height, calculation of body mass index, waist circumference, hip circumference, calculation of index waist circumference / hip circumference), measurement of blood pressure, laboratory tests – determination of the 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, C-terminal telopeptide, osteocalcin, osteoprotegerin, instrumental study of mineral density of bone tissue (the definition of T-criterion). The dynamics of the level of 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, C-terminal telopeptide, osteocalcin, osteoprotegerin and mineral density of bone tissue after 6 and 12 months.

The results showed a positive effect of Cholecalciferol and Alfacalcidol on the level of 25-hydroxyvitamin D, markers of bone formation in serum and parameters of mineral bone density in women. However, combination therapy with vitamin D metabolites showed a more pronounced effect on the processes of bone formation and mineral density of bone tissue ( $p < 0.05$ ). Found that the lack of correction of deficiency and insufficiency of vitamin D contributes to the progressive decrease in mineral density of bone tissue and disruption of the processes of bone formation.

Combination therapy with vitamin D metabolites is effective ( $p < 0.05$ ) and pathogenetically justified in the treatment of vitamin D deficiency and structural and functional changes of bone tissue in postmenopausal women with arterial hypertension and obesity, working in adverse environmental conditions.

**Keywords:** deficiency vitamin D, arterial hypertension, obesity, bone tissue metabolism, cholecalciferol, alfacalcidol.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИТАМИ ВИТАМИНА D СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D

Игнатъев А.М., Турчин Н.И., Ермоленко Т.А., Манасова Г.С., Прутиян Т.Л.

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

Цель исследования – оценка эффективности комбинированной терапии метаболитами витамина D на минеральную плотность костной ткани и маркеры костного ремоделирования у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией, ожирением и дефицитом витамина D, работающих в неблагоприятных условиях производственной среды.

Обследовано 95 женщин в возрасте от 48 до 60 лет, из них 79 (основная группа) имели артериальную гипертензию, ожирение, дефицит витамина D и работали в неблагоприятных условиях производства, 16 – были практически здоро-

вы (контрольная группа). Основная группа в зависимости от проводимого лечения была разделена на 3 группы: А группа получала стандартную антигипертензивную терапию, холекальциферол и альфакальцидол; В группа – стандартную антигипертензивную терапию и холекальциферол; С группа – стандартную антигипертензивную терапию. Обследование включало антропометрические измерения, определение 25-гидрокси Витамина D, паратгормона, С-терминального телопептида, остеокальцина, остеопротегерина, инструментальное исследование минеральной плотности костной ткани (определение Т-критерия) до начала и спустя 6 и 12 мес. после лечения.

Результаты исследования показали положительное влияние препаратов холекальциферол и альфакальцидол на показатели уровня витамина D, маркеры остеогенеза в сыворотке крови и параметры минеральной плотности костной ткани. Однако, комбинированная терапия метаболитами витамина D показала более выраженный эффект на процессы формирования костной ткани и минеральную плотность костной ткани ( $p < 0,05$ ). Установлено, что отсутствие коррекции дефицита и недостаточности витамина D способствует прогрессивному снижению минеральной плотности костной ткани и нарушению процессов костеобразования.

Комбинированная терапия метаболитами витамина D является эффективной ( $p < 0,05$ ) и патогенетически обоснованной в лечении дефицита витамина D и структурно-функциональных изменений костной ткани у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией и ожирением, работающих в неблагоприятных условиях производственной среды.

## რეზიუმე

ძვლის ქსოვილის სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებების თერაპიის ეფექტურობა ვიტამინი D-ს მეტაბოლიტებით ქალებში არტერიული ჰიპერტენზიით, სიმსუქნით და ვიტამინი D-ს დეფიციტით

ა. იგნატიევი, ნ. ტურჩინი, ტ. ერმოლენკო, გ. მანასოვა, ტ. პრუტიანი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვიტამინი D-ს მეტაბოლიტებით კომბინირებული თერაპიის ეფექტურობის შეფასება ძვლის ქსოვილის მინერალურ სიმკვრივესა და ძვლის რემოდელირების მარკერებზე არაკეთილსაზურველ საწარმო გარემოში მომუშავე, პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში არტერიული ჰიპერტენზიით, სიმსუქნით და ვიტამინი D-ს დეფიციტით.

გამოკვლეულია 48-60 წლის ასაკის 95 ქალი, მათგან 79-ს (ძირითადი ჯგუფი) ჰქონდა არტერიული ჰიპერტენზია, სიმსუქნე და ვიტამინი D-ს დეფიციტი და ისინი მუშაობდნენ არაკეთილსაზურველ საწარმო გარემოში, 16 იყო პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალი. ძირითადი ჯგუფი, ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით, დაიყო სამ ჯგუფად: ჯგუფი A იღებდა სტანდარტულ ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიას, ქოლკალციფეროლს და ალფაკალციდოლს; ჯგუფი B იღებდა სტანდარტულ ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიას და ქოლკალციფეროლს; ჯგუფი C იღებდა სტანდარტულ

ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიას. კვლევა მოიცავდა ანთროპომეტრიულ გაზომვებს, 25-ჰიდროქსივიტამინი D-ს, პარატჰორმონის, C-ტერმინალური ტელოპეპტიდის, ოსტეოკალცინის, ოსტეოპროტეგერინის განსაზღვრას, ინსტრუმენტულ კვლევას - ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის გაზომვას (T-კრიტერიუმის განსაზღვრა). 25-ჰიდროქსივიტამინი D-ს, პარატჰორმონის, C-ტერმინალური ტელოპეპტიდის, ოსტეოკალცინის და ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივე განსაზღვრებოდა 6 და 12 თვის შემდეგ.

მიღებული შედეგები მიუთითებს ქოლესტეროლის და ალფაკალციდოლის დადებით გავლენაზე ვიტამინი D-ს მაჩვენებლებზე, ოსტეოგენეზის მარკერებზე სისხლის შრატში და ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის პარამეტრებზე. თუმცა, კომბინირე-

ბულმა თერაპიამ ვიტამინი D-ს მეტაბოლიტებით აწვენა უფრო გამოხატული ეფექტი ძვლის ქსოვილის ფორმირების პროცესებზე და ძვლის ქსოვილის მინერალურ სიმკვრივეზე ( $p < 0,05$ ). დადგინდია, რომ ვიტამინი D-ს კორექციის არარსებობა და მისი უკმარისობა ხელს უწყობს ძვლის მინერალური სიმკვრივის პროგრესულ შემცირებას და ძვლის წარმოქმნის პროცესების დარღვევას. კომბინირებული თერაპია ვიტამინი D-ს მეტაბოლიტებით არის ეფექტური ( $p < 0,05$ ) და პათოგენეზურად დასაბუთებული ვიტამინი D-ს დეფიციტის და ძვლის ქსოვილის სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებების მკურნალობისას პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფი არტერიული ჰიპერტენზიის და სიმსუქნის მქონე, არაკეთილსასურველ საწარმო გარემოში მომუშავე ქალებში.

## ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ТЕРМОГРАФИИ СУСТАВОВ ПРИ ПОДАГРЕ НА ФОНЕ ЭНТЕРОСОРБЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Мудра У.О., Андрейчин С.М., Ганьбергер И.И., Корильчук Н.И.

*Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины*

Подагра – системная гетерогенная болезнь, причиной возникновения которой могут быть как наследственные, так и приобретенные факторы или их сочетание. Болезнь характеризуется воспалительным процессом в местах отложения кристаллов мочевой кислоты (МК) у лиц с гиперурикемией и клинически проявляемым приступообразно возникающим артритом и частым поражением внутренних органов [3, 9].

Ряд эпидемиологических исследований различных стран [2,14] свидетельствует о том, что число случаев заболевания подагрой за последние десятилетия увеличилась за счет пациентов старших возрастных групп, в основном, женщин, что, по всей вероятности, связано с ростом продолжительности жизни, гиподинамией, наличием хронических заболеваний, длительным приемом диуретиков, антикоагулянтов, низких доз аспирина, злоупотреблением алкоголя, питанием, обогащенным различными пищевыми добавками.

Подагрой страдает от 1-4% взрослых Северной Америки и Западной Европы и более 10% страна Океании; показатели заболеваемости колеблются в пределах от 0,3 до 6 случаев на 1000 ед. населения. В США распространенность подагры среди взрослого населения по результатам исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), увеличилась с 2,7 до 3,9% (8,3 млн. взрослых лиц). По оценкам экспертов, на амбулаторную помощь больным подагрой ежегодно расходуется около 1 млрд. долларов [16, 22].

Основным фактором патогенеза подагры является нарушение пуринового обмена, приводящее к увеличению концентрации МК и ее метаболитов в сыворотке крови, а также некоторых металлов, пуриновых оснований и ферментов [8].

Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендует гиперурикемией считать уровень МК >360 мкмоль/л, опираясь на результаты исследований, демонстрирующих

4-кратное увеличение риска развития подагры у мужчин и 17-кратное – у женщин при превышении указанного уровня. Это приводит к перенасыщению тканей моноуратом натрия (МУН), отложением его кристаллов в них [21].

Необходимо отметить, что причиной развития подагры нельзя считать только гиперурикемию, так как генетические исследования показали, что значимую роль в регуляции МК в сыворотке крови играют транспортеры урата – URAT1/SLC22A12, GLUT9/SLC2A9 и ABCG2/BCRP, дисфункция которых приводит к нарушению их транспорта [15,17,25].

Подагра считается аутовоспалительным заболеванием, поскольку кристаллы МУН инициируют воспалительный процесс, поглощаясь синовиальными фагоцитами, в результате чего происходит активация NALP3-инфламмасом, каспазы-1, интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), что приводит к развитию воспалительного процесса в местах отложения кристаллов МУН, в том числе в эндотелии сосудов [11]. Однако их присутствие недостаточно для высвобождения и активации ИЛ-1 $\beta$  из макрофагов. Этот процесс требует стимуляции свободными жирными кислотами или липополисахаридами. Именно поэтому потребление алкоголя или большого количества жирной пищи может привести к повышению концентрации свободных жирных кислот, которые являются триггерами высвобождения ИЛ-1 $\beta$ , что является значимым фактором инициации острого подагрического артрита. Приток нейтрофилов приводит к дальнейшему фагоцитозу кристаллов МУН и продолжению высвобождения как ИЛ-1 $\beta$ , так и связанных с ним провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), простагландинов, кининов, токсичных оксигенных радикалов, активизации фактора Хагемана и системы комплемента, что, в свою очередь, способствует повышению проницаемости сосудистой стенки, миграции нейтрофилов,

развитию неспецифического острого синовита (бурсит) [12,13,18].

Классическим механизмом прекращения воспаления является невоспалительный фагоцитоз и удаление апоптотических клеток, связанных с продукцией TGF- $\beta$ 1. Расширение сосудов и повышение их проницаемости способствуют экстравазации макрофагов в синовиальную жидкость для очищения участка воспаления [24].

Основным клиническим проявлением подагры является острый приступ артрита, который возникает внезапно с характерными признаками воспаления: покраснение кожи над пораженным суставом (типично «красно-синюшная» окраска), локальное повышение температуры, болезненность, отек и потеря функции. До 90% случаев поражается один сустав, иногда приступ протекает в виде олигоартрита.

К значительным клинико-патогенетическим проявлениям подагры относят нарушения терморегуляции и регионарного кровотока. Гиперемия и местное повышение температуры пораженного сустава вызывают активацию и пролиферацию клеток синовиальной оболочки.

Одним из перспективных методов исследования является термография. Она дает ценную информацию об энергетических процессах в органах и тканях, благодаря регистрации естественного инфракрасного излучения. Исследование не опасно для пациента, так как организм не подвергается ни облучению, ни повреждению. Возможность выявления заболевания с помощью термограмм базируется на том, что различные патологические состояния влияют как на распределение, так и на интенсивность теплового (инфракрасного) излучения.

Метод термографии нашел широкое применение в различных областях медицины: онкологии, ангиологии, акушерстве и гинекологии, урологии, ортопедии, травматологии, комбустиологии, офтальмологии, неврологии, дерматологии и во многих других специальностях [1].

Поскольку кристаллы МУН индуцируют асептическую воспалительную реакцию в органах-мишенях, а моноуратиндуцированное воспаление является основой патогенеза болезни, в лечении подагры применяются не только гипоурикемические, но и противовоспалительные препараты.

Значимую роль в патогенезе подагры играет эндогенная интоксикация (ЭИ), как фактор, который предопределяет тяжесть состояния больного. Одним из способов ее устранения является поглощение и элиминация из организма больного различных эндо- и экзотоксинов. Современная медицина применяет эффективные методы детоксикационной терапии – энтеросорбцию. Она занимает значимое место в комплексе лечебных мероприятий, поскольку содействует заметному уменьшению ЭИ и предотвращению полиорганных поражений [5]. Вышеизложенное диктует необходимость разработки патогенетически обоснованной тактики лечения больных подагрой.

Целью исследования явилось изучение динамики показателей цитокиновой системы в крови больных подагрой при включении в комплексную терапию заболевания углеродного энтеросорбента «Карболайн» и оценка изменений локальной температуры пораженного сустава с помощью термографии.

**Материал и методы.** Обследовано 65 больных подагрой: 61 (93,8%) мужчина и 4 (6,2%) женщины в возрасте от 31 до 76 лет, средний возраст - 59,55 $\pm$ 1,33). Средняя продолжительность заболевания по данным анамнеза составила 8,89 $\pm$ 0,71 лет. В течение последнего года приступы подагри-

ческого артрита отмечались у 57 (87,7%) больных: 1-2 приступа - у 14 (21,5%), 3-5 – у 38 (58,5%) пациентов и только у 5 (7,7%) пациентов было 6-10 приступов в год. В группе обследованных среднее число приступов составило 3,03 $\pm$ 0,23, среднее количество пораженных суставов - 3,75 $\pm$ 0,30. У 36 (55,4%) больных наблюдали хронический подагрический артрит с наличием тофусов, у 29 (44,6%) - без тофусов. Обследуемые с хронической тофусной подагрой имели преимущественно 10 и более тофусов. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц репрезентативного возраста.

Диагноз подагры установлен на основании критериев ACR/EULAR 2015 [20]. В исследовании использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Лабораторное обследование включало определение МК, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в сыворотке крови.

Уровень ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 исследовали методом ИФА с использованием коммерческого набора реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. МК определяли общепринятым методом.

Термографическое исследование осуществляли с помощью тепловизора ULIRvision TE 120 (Zhejiang Ulirvision Technology Co., Китай), следуя инструкциям производителя. Пациентов обследовали в условиях стационара в первой половине дня. При исследовании больной занимал вертикальное, горизонтальное или сидячее положение в зависимости от его состояния и локализации поражения. Перед исследованием в течение 25-30 мин. пациент проходил адаптацию обнаженной части тела, которая подлежала термографии. Температурный градиент определяли посредством сравнения температур над пораженным суставом и симметричным здоровым. В норме на термограммах выделяли зоны гипер- и гипотермии. Температурный градиент симметричных участков у здоровых лиц не превышает 0,6 $^{\circ}$ C.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (“StatSoft”, США) и пакета статистических функций Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Находили среднее арифметическое значение (M) и его погрешность (m). Оценку достоверности различий между группами проводили с применением непараметрического метода по U-критерию Уилкоксона (Манна - Уитни). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При проведении корреляционного анализа применяли метод параметрической корреляции с определением линейного коэффициента корреляции Пирсона (r) с последующей проверкой достоверности результата с помощью критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Анализ лабораторных показателей у больных подагрой до лечения выявил повышение уровня МК в крови, нарушения в цитокиновой системе. Уровень МК в сыворотке крови больных подагрой составил 459,72 $\pm$ 11,44 мкмоль/л, у лиц контрольной группы - 309,13 $\pm$ 14,16 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Включение цитокиновой системы в воспалительную реакцию проявилось в увеличении в сыворотке крови как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в крови здоровых лиц составило 1,80 $\pm$ 0,14; 4,30 $\pm$ 0,20; 5,20 $\pm$ 0,19 пг/мл, соответственно. У больных концентрация этих цитокинов была значительно выше: ИЛ-1 $\beta$  – 5,56 $\pm$ 0,14, ФНО- $\alpha$  – 12,47 $\pm$ 0,28, ИЛ-10 – 11,34 $\pm$ 0,32 пг/мл, что достоверно отличалось от показателей контроля ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ выявил, что с увеличением длительности заболевания достоверно возрастает число обострений ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), пораженных суставов ( $r = 0,55$ ,

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей больных подагрой до и после лечения (M±m)

Показатель	Контрольная группа n=30	Группа I (БТ) n=27		Группа II (БТ+К) n=38	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МК, мкмоль/л	309,13±14,16	444,01±18,5*	389,03±14,55*	470,87±14,38*	353,01±7,96*#
		p<0,001		p<0,001	
ИЛ 1-β, пг/мл	1,80±0,14	5,45±0,21*	4,07±0,18*	5,65±0,19*	3,38±0,15*#
		p<0,001		p<0,001	
ФНО-α, пг/мл	4,30±0,20	13,17±0,41*	10,79±0,33*	11,97±0,36*	8,98±0,21*#
		p<0,001		p<0,001	
ИЛ 10, пг/мл	5,20±0,19	11,36±0,52*	9,79±0,39*	11,33±0,42*	7,89±0,25*#
		p<0,05		p<0,001	

примечания: БТ – базисная терапия, БТ+К – базисная терапия + Карболайн;

\* – достоверность разницы показателей относительно контрольной группы (p<0,05-0,001),

p – достоверность различий показателей в I и II группах до и после лечения;

# – достоверность разницы показателей после лечения между I и II группами (p<0,05-0,001)

p<0,05), тофусов (r=0,60 p<0,05), что подтверждено наличием прямых средних корреляционных связей между ними. Установлено, что количество обострений в течение года зависит от числа пораженных суставов (r=0,71, p<0,05), тофусов (r=0,69, p<0,05), на что указывают прямые сильные и средние корреляционные связи между ними. Обнаружено также, что с увеличением количества пораженных суставов увеличивается число тофусов (r=0,83, p<0,05). Повышение уровня ФНО-α и ИЛ-10 (r=0,37, p<0,05) подтверждено прямой средней корреляционной связью.

Следующим этапом исследования явилась оценка эффективности действия энтеросорбента «Карболайн» в общей терапии подагры. С этой целью больных разделили на группы: в I группе (n=27) пациенты получали только базисную терапию согласно EULAR; во II группе (n=38) – помимо базисного лечения, принимали углеродный энтеросорбент «Карболайн» в виде мелких гранул (производство Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины) по 1 чайной ложке 3 раза в день в течение 10 дней за 2 часа до или после приема пищи, либо медикаментозных средств.

У пациентов обеих групп существенное улучшение общего состояния отмечалось на 2-3 день заболевания – уменьшились отеки, покраснение суставов и интенсивность боли в них, общая слабость, быстрая утомляемость; снизились показатели уровня МК и активность воспалительного процесса (таблица 1).

На фоне базисного лечения уровень МК уменьшился в I группе в 1,14 раза, а во II группе при дополнительном приеме Карболайн – в 1,33 раза. При применении базисной терапии уровень ИЛ-1β в I группе уменьшился в 1,34 раза, ФНО-α – в 1,22 (p<0,001), а ИЛ-10 – в 1,16 раза (p<0,05). Во II группе, больные которой дополнительно принимали энтеросорбент, уровень ИЛ-1β в сыворотке крови уменьшился в 1,67 раза, ФНО-α – в 1,33, ИЛ-10 – в 1,44 раза (p<0,001). Выявлена достоверная разница (p<0,001) в результатах применения базисного лечения и дополнительного приема энтеросорбента «Карболайн».

У пациентов обеих групп наблюдалась прямая корреляционная связь средней силы между содержанием ФНО-α и ИЛ-10, (r=0,52, p<0,001) и (r=0,33, p<0,05), соответственно.

Кроме исследования интерлейкинов, 47 больным проведена термография пораженных суставов с целью опре-

деления изменения локальной температуры. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц того же возраста. Температурный градиент в ней был 0,38±0,04° С.

На термограммах в период обострения над пораженными суставами наблюдалась зона интенсивной гипертермии с четкими контурами, которая по размерам превышала видимую гиперемии. Температурный градиент составил 4,30±0,13°С, и в сравнении с контролем был достоверно выше (p<0,05), что свидетельствует о воспалительном процессе в суставе.

Пациенты I группы (n=23) получали только базисную терапию, II группы (n=24), дополнительно энтеросорбент «Карболайн» (рис.). На термограммах после лечения площадь гипертермии в обеих группах была меньше, четкость контуров исчезла. Температурный градиент у больных I группы снизился с 4,23±0,18°С до 1,92±0,12°С (p<0,001), у пациентов, получавших энтеросорбент – с 4,36±0,18°С до 1,64±0,14°С (p<0,001). Данные показатели все еще превышали контроль (p<0,05).

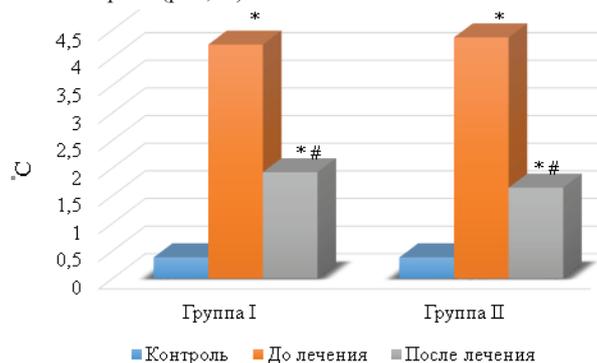


Рис. Динамика температурного градиента у больных подагрой до и после лечения

примечания: \* – достоверность разницы показателей относительно контрольной группы (p<0,001); # – достоверность разницы показателей в I и II группах до и после лечения (p<0,001)

Таким образом, очаг гипертермии на термограммах больных подагрой отражает воспалительный процесс в суставе с присущим ему усилением энергетических процессов и теплоотдачей.

После лечения в обеих группах над пораженными суставами все еще удерживалась повышенная локальная температура, даже при отсутствии объективных признаков суставного синдрома; повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови указывающее на наличие субклинического воспаления, диктует необходимость продолжения противовоспалительной, уратснижающей и дезинтоксикационной терапии.

Подагра является серьезной медико-социальной и экономической проблемой, так как влечет за собой значительную распространенность и склонность к развитию острых рецидивирующих артритов, приводящих к ухудшению качества жизни, длительной нетрудоспособности, ранней инвалидизации [7,10]. Гиперурикемия является не только «сопутствующим фактором риска» развития подагры, но и главной патофизиологической причиной, которая вызывает приступы артрита, образование тофусов и повреждение суставов, поэтому устранение гиперурикемии является ключевым принципом борьбы с болезнью [19]. Особенностью подагры является ее хроническое течение, как результат персистирующего воспаления и может сочетаться с хроническими дегенеративными заболеваниями суставов. Хронический подагрический артрит проявляется хроническим синовитом, костными эрозиями, повреждением хряща и образованием тофусов. В межприступный период наблюдается устойчивое низкоинтенсивное воспаление в тканях суставов. Провоспалительные цитокины, отвечающие за острые приступы подагры в период ремиссии обнаруживаются в меньших концентрациях [9,23].

На сегодняшний день термография как безопасный, неинвазивный метод исследования находит все большее применение в различных областях медицины, позволяет диагностировать заболевания на доклинической стадии, устанавливать локализацию и распространение патологического процесса, мониторировать проводимое лечение [6].

Энтеросорбция является эффективным дополнением к традиционному лечению. При наличии хронических заболеваний (ревматические, органов желудочно-кишечного тракта) применение энтеросорбции подавляет системную воспалительную реакцию, способствует компенсации звеньев иммунной системы, обеспечивает немедикаментозную стимуляцию систем естественной защиты и улучшает функцию внутренних органов [4,26].

#### Выводы:

1. В сыворотке крови больных подагрой увеличивается содержание как про-, так и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса в пораженных суставах.

2. Термография подагрического артрита выявляет интенсивное инфракрасное излучение с пораженного участка в период обострения. На термограммах оно проявляется термоасимметрией с зоной гипертермии, которая превышает площадь воспаления.

3. Включение в стандартную комплексную терапию углеродного энтеросорбента «Карболайн» обеспечит существенное снижение концентрации МК, содержания про-(ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и улучшение тепловой картины пораженных суставов в сравнении с пациентами, не получавшими энтеросорбент.

4. После лечения, при отсутствии клинических изменений со стороны пораженного сустава, в большинстве случаев отмечается повышение локальной температуры и увеличение уровня про- и противовоспалительных цитокинов

в сыворотке крови, что указывает на наличие субклинического воспаления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчин МА, Копча ВС. Дистанційна термографія та її значення для діагностики гострого тонзиліту. Інфекційні хвороби. 2016; 3: 82-8.
2. Воробьев ПА, Цурко ВВ, Елисеєва МЕ. Подагра в гериатрической практике (методические рекомендации. Часть 1). Клиническая геронтология. 2016; 22(3-4): 3-9.
3. Кожевникова ИС, Панков МН, Грибанов АВ, Старцева ЛФ, Ермошина НА. Применение инфракрасной термографии в современной медицине (обзор литературы). Экология человека. 2017; 2: 39-46.
4. Кондратюк ВС, Тарасенко ОМ, Синица ЮП. Особливості харчування хворих на подагру. Проблеми харчування. 2016; 1: 37-42.
5. Лотоцька СВ. Обґрунтування використання ентеросорбентів у лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації при різноманітних захворюваннях (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2015; 19(1): 222-226.
6. Мазепа ЮС, Терещенко ВП, Піщикова ВА. Клінічні аспекти застосування ентеросорбентів. Україна. Здоров'я нації. 2010; 1: 87-93.
7. Свінціцький АС. Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навчальний посібник. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2017. 372 с.
8. Синяченко ОВ, Федоров ДМ, Ермолаєва МВ, Чистяков ДА. Молекулы средней массы разных фракций и среднемолекулярные остеоассоциированные гормоны при подагрическом артрите. Травма. 2018; 19(5): 72-7.
9. Цурко ВВ, Морозова ТЕ, Громова МА, Крыхивская КМ. Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии. Медицинский совет. 2019; 1: 72-5.
10. Aung T, Myung G, FitzGerald JD. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. Patient Prefer Adherence. 2017; 11: 795-800. doi:10.2147/PPA.S97927.
11. Cavalcanti NG, Marques CDL, Lins e Lins TU, Pereira MC, Rêgo M. JBDM, Duarte ALBP, et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18? Immunological investigations. 2016; 45(5): 383-395. DOI: 10.3109/08820139.2016.1153651 PMID: 27219123.
12. Cleophas M, Crişan T, Joosten L. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. Current Opinion in Rheumatology. 2017; 29(2): 163-170.
13. El-Zawawy H, Mandell B. Update on Crystal-Induced Arthritides. Clinics in Geriatric Medicine. 2017; 33(1): 135-144.
14. González-Senac NM, Bailén R, Torres RJ, de Miguel E, Puig JG. Metabolic syndrome in primary gout. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids. 2014; 33(4-6): 185-191. DOI: 10.1080/15257770.2013.853785.
15. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate handling in the human body. Current rheumatology reports. 2016; 18(6): 34. DOI: 10.1007/s11926-016-0587-7.
16. Li C, Martin BC, Cummins DF, et al. Ambulatory resource utilization and cost for gout in United States. American Journal of Pharmacy Benefits. 2013; 5(2): e46-e54.
17. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. International journal of cardiology. 2016; 213: 8-14.
18. Maltsev DV, Natrus LV, Kondratiuk VYe, Degtyarova IE.

Immunological aspects of pathogenesis of gout in light of recent scientific discoveries as a key for development of informative biomarkers and innovative therapeutic strategies. *Studia Biologica*, 2018; 12(3–4): 103–116. DOI: <https://doi.org/10.30970/sbi.1203.572>.

19. Neogi T, Mikuls TR. To Treat or Not to Treat (to Target) in Gout. *Ann Intern Med*. 2017; 166: 71–72. doi: <https://doi.org/10.7326/M16-2401>.

20. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, et al. 2015 gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatology*. 2015; 67(10): 2557–68.

21. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(1): 29–42.

22. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014; 40(2): 155–75.

23. Schlesinger N, Thiele RG. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69(11): 1907–12.

24. Steiger S, Harper JL. Mechanisms of spontaneous resolution of acute gouty inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16(1): 392. DOI: 10.1007/s11926-013-0392-5 PMID: 24343224.

25. Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharmaceutical biology*. 2016; 54(12): 3151–5.

26. Vainshtein SG, Masik AM, Zhulkevich IV. Food fiber-research results and outlook. *Voprosy pitaniia*. 1988; 6: 8–12.

## SUMMARY

### INDICATORS OF GOUT INTERLAYKINS AND THERMOGRAPHY OF JOINTS ON THE BACKGROUND OF ENTEROSORPTION THERAPY

Mudra U., Andreychyn S., Hanberher I., Korylchuk N.

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

Gout is a serious medical, social and economic problem of today. The major factor in its pathogenesis is impaired purine metabolism, which leads to an increase in uric acid concentration and the development of monourate-induced inflammation. Disruption of thermoregulation and regional blood flow is an important clinical and pathogenic manifestation of gout, which can be evaluated by the registration of infrared radiation. Comprehensive treatment of patients aimed at different parts of the pathological process, but the effectiveness of enterosorbents in gout has not been investigated.

Aim - to study the dynamics of cytokine system in the blood of patients with gout at the inclusion in the complex therapy of carbon enterosorbent "Carboline", as well as to evaluate the change of local temperature above the affected joints by means of thermography.

65 gout patients and 30 healthy people of representative age were examined. All surveyed were divided into two groups, patients of group I received only basic therapy, group II took basic treatment, received carbon enterosorbent "Carboline". The concentration of uric acid and IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 in serum was determined. 47 patients underwent thermography of the affected joints before and after treatment.

In the blood of patients with gout prior to treatment revealed an increase in uric acid ( $459,72 \pm 11,44$   $\mu\text{mol/l}$ ), an increase

in pro- and anti-inflammatory cytokines (IL 1 $\beta$  –  $5,56 \pm 0,14$ , TNF- $\alpha$  –  $12, 47 \pm 0,28$ , IL-10 –  $11,34 \pm 0,32$  pg/ml) with a significant difference compared to the control ( $p < 0,05$ ). During the period of exacerbation of thermograms over the affected joints there was an area of intense hyperthermia with clear contours, which exceeded the visible hyperemia in size. Increased local temperature was found to be  $4.30 \pm 0.13$  °C compared with the control group ( $p < 0.05$ ).

There was a significant decrease in uric acid concentration, pro- (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory cytokine (IL-10) content after treatment in both groups, but more in patients who received carbon enterosorbent with basic therapy. Thermograms reduced the area and intensity of hyperthermia, and the clarity of the contours was lost. The decrease in local temperature was in both groups, but still exceeded the control ( $p < 0.05$ ), which indicated subclinical inflammation.

**Keywords:** gout, uric acid, interleukins, thermography, enterosorbent.

## РЕЗЮМЕ

### ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ТЕРМОГРАФИИ СУСТАВОВ ПРИ ПОДАГРЕ НА ФОНЕ ЭНТЕРОСОРБЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Мудра У.О., Андрейчин С.М., Ганьбергер И.И., Кориљчук Н.И.

*Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины*

Подагра является серьезной медико-социальной и экономической проблемой современности. Основным фактором ее патогенеза является нарушение пуринового обмена, что приводит к увеличению концентрации мочевой кислоты и развитию моноурат-индуцированного воспаления. Нарушение терморегуляции и регионального кровотока является значимым клинико-патогенетическим проявлением подагры, которое можно оценить посредством регистрации инфракрасного излучения. Комплексное лечение больных направлено на различные звенья патологического процесса, однако эффективность энтеросорбентов при подагре по сей день не исследовалась.

Целью исследования явилось изучение динамики показателей цитокиновой системы в крови больных подагрой при включении в комплексную терапию заболевания углеродного энтеросорбента «Карболайн» и оценка изменений локальной температуры пораженного сустава посредством термографии.

Обследовано 65 больных подагрой и 30 здоровых лиц репрезентативного возраста. Все обследованные были разделены на две группы. Пациенты I группы (n=27) получали только базисную терапию подагры, II группы (n=38), кроме базисного лечения, принимали углеродный энтеросорбент «Карболайн». Определяли концентрацию мочевой кислоты и ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 в сыворотке крови. 47 пациентам проведена термография пораженных суставов до и после лечения.

В крови больных подагрой до лечения выявлено увеличение уровня мочевой кислоты ( $459,72 \pm 11,44$  мкмоль/л), про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ 1 $\beta$  –  $5,56 \pm 0,14$ , ФНО- $\alpha$  –  $12, 47 \pm 0,28$ , ИЛ-10 –  $11,34 \pm 0,32$  пг/мл) с достоверной разницей в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ). В период

обострения на термограммах над пораженными суставами выявлена зона интенсивной гипертермии с четкими контурами, которая по размерам превышала видимую гипертермию. Установлено повышение локальной температуры до  $4,30 \pm 0,13^\circ\text{C}$  в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Достоверное уменьшение концентрации мочевой кислоты, содержания про- (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) после лечения отмечалось в обеих группах, однако больше у пациентов, которые наряду с базовой терапией принимали углеродный энтеросорбент «Карболайн». На термограммах отмечалось уменьшение площади и интенсивности гипертермии, четкость контуров исчезла. Снижение локальной температуры выявлено в обеих группах, однако было больше в сравнении в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), что указывает на субклиническое воспаление.

Таким образом, энтеросорбция является эффективным дополнением к традиционному лечению. При наличии хронических заболеваний (ревматические, органов желудочно-кишечного тракта) применение энтеросорбции подавляет системную воспалительную реакцию, способствует компенсации звеньев иммунной системы, обеспечивает немедикаментозную стимуляцию систем естественной защиты и улучшает функцию внутренних органов.

## რეზიუმე

გუტით ავადმყოფებში სახსრების ინტერლეიკინების და თერმოგრაფიის მაჩვენებლები ენტეროსორბირებული თერაპიის ფონზე

უ.მუდრა სანდრეინი, ი.განბერგერი ნ.კორიჩუკი

უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ი.გორბაჩევსკის სახ. ტერნოპოლის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

გუტი წარმოადგენს თანამედროვეობის სერიოზულ სამედიცინო-სოციალურ და ეკონომიკურ პრობლემას. მისი პათოგენოზის ძირითადი ფაქტორია პურინის მეტაბოლიზმის დარღვევა, რაც იწვევს შარდმჟავას კონცენტრაციის ზრდას და მონოურატ-ინდეცირებული ანთების განვითარებას. თერმორეგულაციის და რეგიონალური სისხლის ნაკადის დარღვევა წარმოადგენს გუტის მნიშვნელოვან კლინიკურ-პათოგენეტიკურ გამოვლინებას, რაც შეიძლება შეფასდეს ინფრაწითელი გამოსხივების რეგისტრაციის მეშვეობით. ავადმყოფების კომპლექსური მკურნალობა მიმართულია პათოლოგიური პროცესის სხვადასხვა რგოლებზე.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ენტეროსორბირების გამოყენება გუტითის მკურნალობაში დღემდე არ არის შესწავლილი.

აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გუტით ავადმყოფების სისხლში ციტოკინების სისტემის მაჩვენებლების დინამიკის შესწავლა მათ კომპლექსურ მკურნალობაში ნახშირწყლების ენტეროსორბენტის კორბალანის ჩართვის პირობებში და დაზიანებული სახსრების ზედაპირზე ლოკალური ტემპერატურის ცვლილების შეფასება თერმოგრაფიის გამოყენებით.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 65 31-76 წწ. ასაკის გუტით ავადმყოფი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 30 იმავე ასაკის ჯანმრთელმა პირმა. ავადმყოფები, მკურნალობის ტაქტიკის გათვალისწინებით გაყოფილი იყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფის პაციენტები ( $n=27$ ) ლებულბდნენ მხოლოდ ბაზისურ მკურნალობას; II ჯგუფის ( $n=38$ ) პაციენტებს ბაზისურ თერაპიასთან ერთად დანიშნული ჰქონდათ ენტეროსორბენტი კორბალანი. კვლევის მსვლელობაში ხდებოდა შარდმჟავას, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 განსაზღვრა სისხლის შარატში. 47 ავადმყოფს ჩატარდა დაზიანებული სახსრების თერმოგრაფია მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. გუტით ავადმყოფების სისხლის შარატში მკურნალობის ჩატარებამდე გამოვლინდა შარდმჟავას დონის მომატებული მაჩვენებელი ( $459,72 \pm 11,44$  მკმოლი/ლ), ასევე ანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების (IL-1 $\beta$  -  $556 \pm 0,14$ , TNF- $\alpha$  -  $12,47 \pm 0,28$ , IL-10 -  $11,34 \pm 0,39$  პგ/მლ) მატება სარწმუნო განსხვავებით საკონტროლო ჯგუფთან ( $p < 0,05$ ). გამწვავების პერიოდში დაზიანებული სახსრების თერმოგრაფიაზე აღინიშნა ინტენსიური ჰიპერთერმიის ზონა, გამოკვეთილი კონტურებით, რომელიც ზომებით აღემატებოდა ხილულ ჰიპერემიას. დადგენილია ლოკალური ტემპერატურის მატება  $4,30 \pm 0,13^\circ\text{C}$ -მდე საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ( $p < 0,05$ ).

შარდმჟავას კონცენტრაციის, ანთებითი (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების (IL-10) სარწმუნო შემცირება მკურნალობის შემდეგ აღინიშნა ორივე ჯგუფში, უფრო მეტად კი პაციენტებში, რომლებიც საბაზისო თერაპიასთან კომპლექსურ ლებულბდნენ ნახშირწყლების ენტეროსორბენტს. თერმოგრაფიაზე გამოიხატა ჰიპერთერმიის ინტენსივობის ფართობის შემცირება, წაიშალა კონტურების სიმკვეთრე. ორივე ჯგუფში აღინიშნა ლოკალური ტემპერატურის დაქვეითება, მაგრამ იგი მაინც აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს ( $p < 0,05$ ), რაც მიუთითებს სუბკლინიკურ ანთებაზე.

## ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И АЛГОРИТМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Байдурын С.А., Бекенова Ф.К., Накыш А.Т., Ахметжанова Ш.К., Абай Г.А.

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

В связи со значительным ростом и распространенностью подагры, запоздалой ее диагностикой и не всегда адекватным лечением чрезвычайно значимо понимание сущности болезни и знание особенностей терапевтической тактики.

Сложности и ошибки в ходе лечения больных подагрой возникают, как правило, при проведении уратснижающей терапии. В связи с этим представлены возможные врачебные ошибки и алгоритм терапевтической тактики при остром подагрическом артрите и в период хронической тофусной подагры.

Целью исследования явилось ознакомление врачей общей практики с информацией по диагностике и лечению подагры в свете обновленных международных рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR 2018 г.), возможных ошибках в ходе наблюдения за больными и с алгоритмом терапевтической тактики в различные периоды заболевания.

Подагра – это системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и их воспалением у людей с гиперурикемией [4,7,11,19,26]. В последние годы имеется тенденция к значительному росту распространенности подагры, что связано с изменением образа жизни и питания населения, наличием таких метаболических нарушений, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, артериальная гипертензия и нарушение липидного обмена [1,3,12]. К факторам риска относят мужской пол, избыточное употребление мясных продуктов и алкоголя, а также увеличение продолжительности жизни населения с наличием ряда хронических заболеваний внутренних органов, способствующих возникновению гиперурикемии [1,4,10,19]. Несмотря на то, что симптомы подагры хорошо известны врачам любой специальности, её диагностика по сей день остается запоздалой, а лечение не всегда адекватным [1,2,4,6,8].

Несмотря на то, что первый острейший артрит при подагре не проходит мимо внимания врачей, у большинства (75%) больных правильный диагноз устанавливается на 7-8-й год и позже и чаще всего при возникновении тофусов [2,6-9]. Поздняя диагностика, по всей вероятности, обусловлена особенностями течения подагры - быстротечность острого подагрического артрита и бесследное исчезновение признаков заболевания после купирования приступа и диагностическими ошибками при первом обращении пациента [4,9-11]. Чаще больные обращаются к хирургу или травматологу, выполняется рентгенологическое исследование, которое в начале болезни не бывает информативным: на ранней стадии специфические изменения не обнаруживаются, симптом “пробойника” - типичный рентгенологический феномен подагры - возникает значительно позже. Исследование уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови во время острого подагрического приступа также неинформативно: обычно уровень МК во время приступа снижен, и, самое главное, не всегда проводится пункция сустава для выявления кристаллов МК в синовиальной жидкости [2,6,8,9,14].

Знать и понимать сущность подагры, определять возможности лечения данного заболевания обязаны не только врачи-ревматологи, но и врачи общей практики. Это особенно важно, поскольку современная концепция медицинской помощи предусматривает, что именно врач первичного звена курирует терапевтических больных, среди которых обязательно будут пациенты с подагрой. Поэтому, руководствуясь обновленными международными рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2018г.), необходимо адекватно проводить лечение не только при остром подагрическом артрите, но и в период хронической тофусной подагры [5,12,28].

В течении заболевания выделяют следующие клинические стадии: бессимптомная гиперурикемия, острый подагрический артрит, межприступная подагра и хронический подагрический артрит (хроническая тофусная подагра).

Бессимптомная гиперурикемия может наблюдаться задолго до возникновения подагры, однако использовать этот признак для прогнозирования развития заболевания сложно, так как гиперурикемия встречается у 4-12% населения и при других заболеваниях [4,5,7,9,15,24]. Острый подагрический приступ отличается наличием периодически повторяющихся суставных атак со «светлыми» промежутками между ними. Такие периоды именуется межприступными (интервальными), и со временем они имеют тенденцию к сокращению. Сами приступы острой подагры учащаются и становятся более затяжными, при этом вовлекаются новые суставы, что приводит к развитию хронической тофусной подагры.

Хронический подагрический артрит обычно олигоартрикулярный, но имеет тенденцию к полиартикулярности [4]. Отмечается воспаление периартикулярных тканей (связок, суставных сумок), начинают образовываться тофусы в тканях, вначале единичные, затем множественные [2,7,9,15,28]. Чаще они локализуются в области сумки локтевого отростка, разгибательной поверхности предплечья, реже в области ушных раковин, иногда на пальцах стоп и кистей. Появление видимых и соответственно легко диагностируемых подкожных тофусов, как правило, коррелирует с образованием их в других органах и тканях (чаще в почках и суставах).

Для купирования острого подагрического артрита основными препаратами первой линии являются колхицин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) [2,7,13,20,25,26,29,30]. Колхицин назначается в низких дозах (1,2 мг с последующим применением в дозе 0,6 мг спустя 1 час) в течение 7-10 дней или до полного купирования приступа подагры [12]. Эффективными и часто применяемыми являются неселективные НПВП с выраженным противовоспалительным и обезболивающим действием. В лечении острой подагры применяются индометацин, ортофен и диклофенак натрия в дозах до 200 мг в сутки (мг/сут). Имеются данные о высокой эффективности и безопасности ингибиторов циклооксигеназы-2 [15, 29]. Наиболее часто для купирования острого приступа подагры применяется нимесулид, который помимо анальгезирующего эффекта блокирует активность провоспалитель-

ных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-6 и других), что уменьшает высвобождение гистамина тучными клетками и активирует глюкокортикоидные рецепторы [2,7,9,29]. Поэтому для купирования приступа артрита применяют глюкокортикоиды как внутрь, так и внутрисуставно [10,15,25,30]. Так, преднизолон назначается в дозе 30 мг в сутки в течение 3-5 дней с последующей отменой. Наиболее эффективно внутрисуставное введение ГК, однако парентеральное их применение является методом выбора при полиартикулярном хроническом подагрическом артрите. В этих случаях назначение ГК используется как «мост» к применению антигиперурикемической терапии [2,7]. В случаях непереносимости или отсутствия эффекта от НПВП и колхицина может быть применено моноклональное антитело к интерлейкину-1 $\beta$  «канакинумаб» в дозе 150 мг подкожно, который купирует боль более эффективно, чем инъекция триамцинолона ацетонида. Антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1) «анакинра» в дозе 100 мг подкожно в течение 3 дней также может эффективно снизить интенсивность боли при остром приступе подагры [7,9,12]. Необходимо учитывать, что блокаторы ИЛ-1 противопоказаны при наличии инфекции, поэтому необходимо предварительно обследовать пациента для исключения скрытых инфекций [9,10,11,26,28].

Боль и воспаление проходят, восстанавливается функция сустава и чаще пациент забывает о болезни на некоторое время, в частности до следующего приступа артрита.

Основные сложности и ошибки в лечении подагры возникают при проведении уратснижающей терапии. К сожалению, около 50% пациентов с подагрой получают эту терапию в дозах недостаточно эффективных для достижения целевого уровня МК [2,23]. Именно с приемом уратснижающих препаратов, способных нормализовать сывороточный уровень МК, и отождествляется основная цель лечения при хронической тофусной подагре – достижение целевого уровня МК в крови, при котором развитие кристаллизации МК невозможно, а имеющиеся отложения кристаллов МУН постепенно рассасываются. Для пациентов с наличием тофусов, вне зависимости от их локализации, высокой частоты атак, целесообразно добиваться достижения сывороточного уровня МК <300 мкмоль/л, тогда тофусы рассасываются быстрее; в остальных случаях достаточно снижение уровня МК до <360 мкмоль/л. При уровне МК >480 мкмоль/л (как предлагается в критериях диагностики подагры 2018 г.) следует начинать медикаментозное лечение вне зависимости от частоты приступов острого артрита. К категории пациентов, которым необходимо начинать терапию даже после первого в жизни приступа подагры, включают молодых (до 40 лет) лиц с наличием коморбидных заболеваний (почечная патология, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) вне зависимости от выраженности гиперурикемии. В соответствии с международными рекомендациями уратснижающими препаратами первой линии являются ингибиторы ксантинооксидазы - аллопуринол и фебуксостат [2,9,26]. Аллопуринол представляет собой изомер гипоксантина и конвертируется в оксипуринол, который является активным метаболитом и определяет фармакологическую эффективность препарата. Оксипуринол прочно связывается с восстановленной формой ксантинооксидазы и ингибирует её [9,11,13, 17,20,23]. Аллопуринол назначается не ранее чем спустя 2 недели после купирования приступа артрита в стартовой дозе не более

100 мг/сут, постепенно доза увеличивается до минимально эффективной (на 100 мг каждые 2–4 недели, максимально – 800 мг/сут). Имеются данные, что у больных со сниженной функцией почек постепенное увеличение дозы аллопуринола выше лимитированной (в зависимости от значения скорости клубочковой фильтрации) позволяет чаще достигать целевого уровня МК без серьезных неблагоприятных реакций [1,14,28]. При развитии токсических эффектов аллопуринол следует немедленно отменить и назначить другие препараты для продолжения уратснижающей терапии. В качестве альтернативы аллопуринолу применяется более эффективный непуринный ингибитор ксантинооксидазы – фебуксостат [5,7,12,13,15]. Он имеет двойной путь экскреции (печёночный и почечный), что позволяет использовать фебуксостат для лечения больных с хронической болезнью почек [22,27]. В отличие от аллопуринола фебуксостат ингибирует и окисленную, и восстановленную формы ксантинооксидазы. Стартовая доза фебуксостата 40 мг/сут, спустя 2 недели, если не достигнут целевой уровень урикемии, возможно повышение дозы до 80–120 мг/сут [31]. Необходимо осторожное применение фебуксостата у пациентов с уже имеющейся ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью [1,14]. Одновременное применение аллопуринола и фебуксостата недопустимо [16]. Урикозурические препараты также воздействуют на патогенез заболевания, снижая уровень МК. К ним относятся пробенецид, бензбромарон и другие, механизм действия которых заключается в снижении канальцевой реабсорбции уратов, что приводит к повышению выделения МК почками. Пробенецид можно сочетать с аллопуринолом или фебуксостатом в суточной дозе 500 мг с ежемесячной титрацией дозы. Бензбромарон в суточной дозе 50–200 мг обеспечивает более выраженный гипоурикемический эффект в сравнении с пробенецидом (1–2 г/сут) [2,15]. Применение цитратных препаратов дополнительно к ингибиторам ксантинооксидазы снижает уровень МК в крови, повышает скорость клубочковой фильтрации и улучшает функцию почек.

Недостаточно изучена профилактическая терапия, направленная на снижение риска возникновения приступа острого артрита в течение первых недель и месяцев после начала приема уратснижающих препаратов. Увеличение частоты приступов артрита при этом происходит независимо от проводимой уратснижающей терапии (аллопуринол, фебуксостат, пробенецид, пеглотиказа) в результате быстрых изменений сывороточного уровня МК [23,25,29]. Учитывая, что высвобождение кристаллов МУН в начале уратснижающей терапии способствует более частым обострениям артрита, профилактическую терапию обострений заболевания лучше проводить с помощью низких доз колхицина (0,6 мг/сут. однократно или 2 раза в сутки) или НПВП в течение 6–12 месяцев, что уменьшит количество нежелательных побочных эффектов [2,15]. Профилактика должна быть начата за 2 недели до начала уратснижающей терапии. Препаратом первой линии уратснижающей терапии хронической тофусной подагры является аллопуринол, прием которого следует начинать с низких доз - с дозы 50 мг через день, длительностью не менее 10 дней, а затем повышать её на 50 мг каждую неделю, иногда по альтернативной методике (чередую 50 и 100 мг через день), постепенно увеличивая до 300–600 и даже 800 мг/сут, что позволит достичь целевого уровня МК [3]. Такая тактика обусловлена тем, что при наличии воспалительных изменений в суставах начало

терапии аллопуринолом может вызвать обострение. Пациентам с тяжелым приступом подагры назначают прием колхицина в комбинации с НПВП или ГК. Колхицин для лечения обострений применяют в дозе 0,6-1 мг препарата с последующим приемом через час по 0,6 мг [2,9,13].

В ходе уратснижающей терапии больным подагрой важно соблюдать ряд правил: 1) назначать гипоурикемические препараты только после полного разрешения острой подагрической атаки (спустя 2-4 недели), однако, если до развития приступа больной принимал их, режим применения не меняют и, дополнительно, назначают противовоспалительную терапию; 2) для профилактики развития суставного криза после начала терапии по снижению концентрации МК назначают низкие дозы НПВП или колхицина (по 0,6 мг 2 раза в сутки пациентам с нормальной функцией почек, дозу снижают при ее нарушении и пациентам в возрасте старше 70 лет на период до 6 месяцев); 3) уровень урикемии необходимо постоянно мониторировать, а дозу препарата титровать для определения минимально эффективной; 4) при приеме этих препаратов рекомендуется выпивать жидкости не менее 2-3 л/сут, диурез должен составлять не менее 2 л/сут; 5) для снижения кислотности мочи и риска образования камней курсами назначают цитратные смеси.

Большое значение имеет информирование больного о необходимости соблюдения здорового образа жизни (снижение избыточной массы тела, регулярная физическая активность, отказ от курения и излишнего приема алкоголя, подслащенных напитков) и тщательного контроля за уровнем МК [2,9,10]. Особое значение у пациентов с хронической тофусной подагрой придает своевременной диагностике и лечению коморбидных заболеваний, особенно артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, сахарному диабету и ожирению [1,7,9,27].

В качестве примера неадекватного лечения пациента с хронической тофусной подагрой приводим одно из наших наблюдений.

Больной О., 70 лет, проживающий в неблагоприятной зоне (вблизи Семипалагинского ядерного полигона) поступил в терапевтическое отделение Республиканского клинического госпиталя для инвалидов Отечественной войны МЗ РК с жалобами на постоянные тупые боли в мелких и крупных суставах верхних и нижних конечностей, грудине, наличие опухолевых образований (тофусов) различных размеров вблизи суставов, головные боли и слабость.

Из анамнеза следует, что 10 лет тому назад впервые перенес острый приступ артрита с поражением плюснефалангового сустава (ПФС) 1-го пальца левой стопы. С тех пор ежегодно в период обострения получает амбулаторное и стационарное лечение с использованием НПВП, аллопуринола. Пациент строго соблюдает низкопуриновую диету с полным исключением мясных, рыбных бульонов и другой пищи, богатой пуринами, а также спиртных напитков, обильно употребляет жидкости. Несмотря на это, уровень МК периодически достигал до 1200 мкмоль/л на фоне приема в течение многих лет аллопуринола в суточной дозе 100-150 мг в период обострения заболевания и 50 мг (1 таблетка на ночь) - в межприступный период. Однако приступы подагрического артрита продолжались каждые 2-3 месяца с захватом новых суставов, стали появляться тофусы, которые увеличиваясь в размерах, разрушали суставы (рис. 1).



Рис. 1. Тофусы в области кистей рук

В 2017 году был ампутирован первый палец левой стопы, в 2018 году – удален крупный тофус в области левого предплечья, в последующем возникли признаки тофусной нефропатии (рис. 2).



Рис. 2. Состояние левой стопы после ампутации первого пальца у пациента с подагрой

Больной госпитализирован в связи с очередным обострением заболевания. При осмотре - общее состояние больного средней степени тяжести, кожа сухая, видимые слизистые умеренно бледные. В области кистей рук, ушных раковин, 1-го ПФС правой стопы, вблизи локтевых и коленных суставов большое количество безболезненных тофусов. На ладонях обеих кистей рук – новые мелкие тофусы. Отсутствует первый палец левой стопы, грубый послеоперационный рубец в области левого предплечья. Суставы деформированы ввиду наличия тофусов и артроза, подвижность ограничена.

В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений - 16 в минуту. Область сердца внешне не изменена. Границы относительной сердечной тупости смещены влево за счёт гипертрофии левого желудочка. Артериальное давление 160/100 мм рт.ст. на левой руке, 155/100 мм рт.ст. на правой руке. Пульс 82 в минуту, ритмичный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин - 130 г/л, эритроциты -  $5,1 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты -  $9,2 \times 10^9/л$ , палочкоядерные - 8%, сегментоядерные - 71%, лимфоциты - 14%, моноциты - 7%, тромбоциты -  $400,0 \times 10^9/л$ , скорость оседания эритроцитов – 22 мм/ч.

Общий анализ мочи: относительная плотность - 1009; белок - 0,033г/л; лейкоциты - 4-6 в поле зрения; эритроциты - 2-3 в поле зрения; кристаллы мочевой кислоты ++.

Анализ мочи по Зимницкому: относительная плотность: 1008-1022; дневной диурез - 635 мл, ночной диурез - 715 мл.

Анализ мочи по Нечипоренко - лейкоциты 7000 в 1 мл; эритроциты - 920 в 1 мл.

Биохимический анализ крови: общий белок - 71 г/л; общий билирубин - 18,2 мкмоль/л, общий холестерин - 6,0 ммоль/л; мочевины - 8,5 г/л; мочевая кислота - 450 мкмоль/л; креатинин - 129,0 ед.; глюкоза - 5,5 ммоль/л; ревматоидный фактор - отрицательный; С-реактивный белок - отрицательный, антистрептолизин О - отрицательный.

Коагулограмма: ПВ-ПО-МНО - 16,2-1,0-1,0; фибриноген - 2,4 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время - 3 9,5сек.

Исследование содержимого вскрывшегося тофуса в области коленного сустава выявило кристаллы моноурата натрия.

Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовый ритм, частота сердечных сокращений - 82 в минуту. S-тип ЭКГ. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография: гипертрофия межжелудочковой перегородки, аорта уплотнена, митральная регургитация (+), диастолическая дисфункция левого желудочка, глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: почки расположены в типичном месте, контуры ровные, нормальных размеров, соотношение паренхимы и чашечно-лоханочной системы не изменено. Патологических образований и конкрементов не выявлено.

Консультация офтальмолога: неполная осложненная катаракта правого глаза, ангиопатия.

Консультация невролога: дисциркуляторная энцефалопатия вследствие артериальной гипертензии.

Консультация уролога: хронический тубулоинтерстициальный нефрит, мочекаменный диатез, хроническая болезнь почек 3 стадия.

Больному проведено комплексное лечение: диета №6, нимесулид 200 мг/сут ежедневно, преднизолон внутривенно в суточной дозе 120 мг № 2, затем внутрь по 30 мг/сут с последующим постепенным снижением, аллопуринол по 50 мг/сут через день в течение 10 дней, затем по 100 мг через день, пентоксифиллин 2% - 5,0 внутривенно капельно в 250 мл физиологического раствора №3, ультразвук на голеностопные суставы №5, энап в таблетках по 10 мг/сут. Наблюдение за больным продолжается.

Обновленные международные рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR 2018 г.) по критериям диагностики и ведению больных подагрой способствуют ранней диагностике и адекватному лечению заболевания. Возможные врачебные ошибки в ходе наблюдения за больными подагрой на любом из этапов терапии могут привести к дальнейшему прогрессированию заболевания. Правильно подобранная уратснижающая терапия способствует сокращению не только частоты обострений подагры, но и уменьшению количеству и размеров тофусов и даже их исчезновению, тем самым улучшая качество жизни больных.

Приведенный случай длительно протекающей хронической тофусной подагры представляет интерес в том плане, что, несмотря на своевременную диагностику заболевания, на всех этапах наблюдения, включая острый подагрический

приступ, и последующие девять лет, больной принимал лишь НПВП, а уратснижающая терапия проводилась без титрования дозы аллопуринола. Низкие дозы способствовали учащению рецидивов подагры, а сочетание хронической тофусной подагры с эссенциальной артериальной гипертензией привело к развитию у пациента гиперурикозурической нефропатии.

Недостаточная доза аллопуринола - 100-150 мг/сут при высоком уровне МК в сыворотке крови (1200 мкмоль/л) способствовала не только учащению обострений заболевания и полиартикулярности с вовлечением в процесс новых суставов, но и возникновению многочисленных тофусов.

#### Выводы.

1. Основой эффективного лечения подагры является постоянное поддержание целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови.

2. Врачи любой специальности обязаны своевременно диагностировать и проводить адекватное лечение больных подагрой во избежание различных осложнений и неоправданных хирургических вмешательств, как это имело место в представленном клиническом случае (ампутация первого пальца левой стопы и удаление крупного тофуса в области левого предплечья).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С и соавт. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. Научно- практическая ревматология. // 2012.- №6(50). -с.15-18.
2. Башкова И.Б., Мадянов И.В. Трудности при ведении пациентов с подагрой // РМЖ, 2015.- №23.-т.25.-с. 1508-1514.
3. Воробьев П.А., Цурко В.В., Елисеева М.Е. Подагра в гериатрической практике (методические рекомендации. Часть I). Клиническая геронтология. // 2016.-№3-4.-т.22.-с.3-9.
4. Елисеев М.С. Подагра. В кн. Российские клинические рекомендации. Ревматология // Под ред. Е.Л.Насонова. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2017.-с.253-264.
5. Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // Научно-практическая ревматология. 2017.- №55.-т.6.-с.600-609.
6. Карнакова М.В. Ошибки в диагностике и лечении подагры // Современные проблемы ревматологии.2013.-№5.-т.5.-с.39-44.
7. Макаренко Е.В. Подагра: современные принципы диагностики и лечения // Вестник ВГМУ. 2017.- №6.-т.16.-с.7-22.
8. Михневич Э.А. Ошибки и проблемы назначения аллопуринола пациентам с подагрой // Здоровоохранение (Минск).2014.-с.27-31.
9. Мясоедова С.Е. Новые возможности уратснижающей терапии при подагре // Трудный пациент, 2018.-№3.-т.16.-с.28-31.
10. Цурко В.В., Громова М.А. Рационально обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR 2016 г.) // Тер.архив. – 2017. – №12. – вып.2.-с.-233-237.
11. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. Подагра – мультиморбидная патология //Український Ревматологічний журнал. // -2015.- №1.-т.59.- с.72-83.
12. Якупова С.П. Подагра. Новые возможности диагностики и лечения // Терапевтический архив. 2018.-№5.-с.88-92.

13. Busti A.J., Herrington J.D. The differences in mechanisms of action between allopurinol and febuxostat. Last Reviewed: October 2015 // <https://www.ebmconsult.com/articles/allopurinol-febuxostat-zyloprim-uric-acid-gout-mechanism>.
14. Chen J.H., Wen C.P., Wu S.B. et.al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis.* 2015.-74(11).-p.2034-2042. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205312>.
15. Eliseev M.S. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout: simple answers to simple questions. *Rheumatology Science and Practice.* 2014.- 52(2).-p.141-146.
16. Finger D.R. Hyperuricemic agents and colchicine. In: *Rheumatology secrets/S.G. West. – Third ed. ELSEVIER MOSBY.* 2017.-p.645-651.
17. Givertz M.M., Anstrom K.J., Redfield M.M. et.al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation.* 2015.-131(20).-p.1763-1771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60391-1).
18. Kennan R.T. Limitation of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clinical Therapeutics.* 2017.- 39(2).-p.430-440.
19. Kuo C.F., Grainge V.J., Zhang W. Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Nov;11(11).-p.649-62. [Doi:10.1038/nrrheum.2015.91](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91).
20. Kuo C.F., Grainge V.J., Mallen C. et.al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA.* 2014.-312(24).-p.2684-2686. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14484>.
21. Mathieu S., Pereira B., Couderc M., Soubrier M. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of gout: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct.-72(10).-e23. [Doi:10.1136/annrheumdis-2013-204108](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204108).
22. National Center for Biotechnology Information. Pub Chem Compound Database; CID=1340 18, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134018> (accessed Jan.5,2018).
23. Newberry S.J., FitzGerald J.D., Motala A. et.al. Diagnosis of Gout: A Systemic Review in support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017.-166(1).-p.27-36. [Doi: 10.7326/M16-0462](https://doi.org/10.7326/M16-0462).
24. Ragab G., Elshahaly M., Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res.* 2017 Sep.- 8(5).-p.495-511. [Doi:10.1016/j.jare.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008).
25. Rainer T.H., Cheng C.H., Janssens H.J. et.al. Oral prednisone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016.-164(7).-p.464-4671. <https://doi.org/10.7326/V14-2070>.
26. Richette P., Doherty M., Pascual E. et.al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017.-76(1).-p.29-42.
27. Roddy E., Choi H.K. Epidemiology of gout. *Rheum Dis. Clin North Am.* 2014.-40(2).-p.155-175. <https://doi.org/10.1016/j.rds.2014.01.001>.
28. Sivera F., Andres M., Carmona L. et.al. Multinational Evidence-based Recommendations for the Diagnosis and Management of Gout. *Ann. Rheum. Dis.*, // 2014.-73(2).-p.328-335.
29. Van Durme C.M., Wechalekar V.D., Buchbinder R. et.al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.- (9).- CD 010120. <https://doi.org/10.1002/14651858>.
30. Wacon S., Mount D., Faulkner R. Single-dose, open-label

study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin. Drug Investig.* 2014.-34(12).-p845-855. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0238-6>.

31. Yamanaka H. et.al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicenter randomized study. *Ann Rheum Dis.* 2017.- Nov4. pii: [annrheumdis-2017-211574](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211574). [Doi:10.1136/annrheumdis-2017-211574](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211574).

## SUMMARY

### ERRORS IN THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH GOUT AND THE ALGORITHM OF THERAPEUTIC TACTICS IN DIFFERENT PERIODS OF THE DISEASE (CLINICAL CASE)

**Baidurin S., Bekenova F., Nakysheva A., Akhmetzhanova Sh., Abai G.**

*NJSC “Astana medical university”, Kazakhstan*

Difficulties and errors in the treatment of patients with the gout arise, mainly, during urate-lowering therapy. The article discusses possible medical errors in acute gouty arthritis and during chronic tophaceous gout in the light of the updated international recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) and the European Antirheumatic League (EULAR 2018). As an example of inadequate treatment, the authors describe a case of a patient with chronic tophaceous gout. Errors in the diagnosis and treatment of the patient caused various complications and unjustified surgical intervention - amputation of the right finger and removal of a large tophus in the left forearm. Based on the analysis of mistakes made in the diagnosis and treatment of gout, the authors propose an algorithm for therapeutic tactics in different periods of the disease. So, for the relief of exacerbation in acute gouty arthritis, it is recommended to take the following drugs at starting doses: colchicine at a dose of 1.8 mg/day (1.2 mg immediately followed by 0.6 mg 1 hour later during 7-10 days or until complete relief of the gout attack), non-steroidal anti-inflammatory drugs (nimesulide up to 200 mg/day) or glucocorticosteroids (prednisolone at a dose of 30 mg/day for 3-5 days with subsequent withdrawal).

The first-line urate-lowering drugs for chronic tophaceous gout are xanthine oxidase inhibitors - allopurinol and febuxostat. Allopurinol is prescribed no earlier than 2 weeks after the arthritis attack has stopped at a starting dose of no more than 100 mg/day, the dose is gradually increased to the minimum effective. The starting dose of febuxostat is 40 mg/day. Also, together with allopurinol or febuxostat, it is recommended to take uricosuric drugs (probenecid 500 mg/day or benzbromarone 50-200 mg/day). At the same time, the authors draw attention to the inadmissibility of the combination of allopurinol and febuxostat. In case of gout that does not respond to the main methods of therapy, treatment with pegloticase is recommended. When prescribing urate-lowering therapy, dose titration is necessary, to avoid the development of toxic effects.

**Keywords:** gout, hyperuricemia, urate-lowering therapy, allopurinol, colchicine, febuxostat.

## РЕЗЮМЕ

### ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ И АЛГОРИТМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Байдурин С.А., Бекенова Ф.К., Накыш А.Т.,  
Ахметжанова Ш.К., Абай Г.А.

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан,  
Казахстан

Сложности и ошибки в ходе лечения больных подагрой возникают, преимущественно, при проведении уратснижающей терапии. В статье рассмотрены возможные врачебные ошибки при остром подагрическом артрите и в период хронической тофусной подагры в свете обновленных международных рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR 2018г.). В качестве примера неадекватного лечения авторы описывают случай пациента с хронической тофусной подагрой. Ошибки в диагностике и лечении пациента явились причиной различных осложнений и неоправданного хирургического вмешательства – ампутация правого пальца и удаление крупного тофуса в области левого предплечья. На основании анализа ошибок, допущенных в диагностике и лечении подагры, авторами предлагается алгоритм терапевтической тактики в различные периоды заболевания. Так, для купирования обострения при остром подагрическом артрите рекомендован прием следующих препаратов в стартовых дозах: колхицина в дозе 1,8 мг/сут (1,2 мг сразу с последующим применением в дозе 0,6 мг спустя 1 час после первой дозы, в течение 7-10 дней или до полного купирования приступа подагры), нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулид до 200 мг/сут) или глюкокортикостероидов (преднизолон в дозе 30 мг/сут в течение 3–5 дней с последующей отменой). Уратснижающими препаратами первой линии при хронической тофусной подагре являются ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат. Аллопуринол назначается не ранее чем спустя 2 недели после купирования приступа артрита в стартовой дозе не более 100 мг/сут, постепенно

доза увеличивается до минимально эффективной. Стартовая доза фебуксостата составляет 40 мг/сут. Совместно с аллопуринолом или фебуксостатом также рекомендован прием урикозурических препаратов (пробенецид 500 мг/сут или бензбромарон 50-200 мг/сут). При этом авторы обращают внимание на недопустимость сочетания аллопуринола и фебуксостата. При подагре, неподдающейся основным методам терапии, рекомендовано назначение пегглотиказы. При назначении уратснижающей терапии необходимо титрование доз во избежание развития токсических эффектов.

## რეზიუმე

შეცდომები გუტით დაავადებულთა დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში და თერაპიული ტაქტიკის ალგორითმი დაავადების სხვადასხვა პერიოდში (შემთხვევა პრაქტიკიდან)

ს.ბაიდურინი, ფ.ბეკენოვა, ა.ნაკიში, შ.ახმეტჯანოვა, გ.აბაი

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნურ-სულტანი, ყაზახეთი

გუტით დაავადებულთა მკურნალობაში სირთულეები და შეცდომები ვითარდება, უმეტესად, ურატშემამცირებელი თერაპიის ჩატარების დროს. სტატიაში, ამერიკის რევმატოლოგთა კოლეგიის (ACR) და ევროპის ანტირევმატული ლიგის (EULAR, 2018 წ.) განახლებული საერთაშორისო რეკომენდაციების შექმნა განხილულია შესაძლო საექიმო შეცდომები მწვავე პოდაგრული ართრიტის დროს და ქრონიკული ტოფუსური გუტის პერიოდში. არაადეკვატური მკურნალობის მაგალითად ავტორები აღწერენ პაციენტის შემთხვევას ქრონიკული ტოფუსური გუტით. პაციენტის დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში დაშვებული შეცდომები გახდა სხვადასხვა გართულების და გაუმართლებელი ქირურგიული ჩარევის (მარჯვენა თითის ამპუტაცია და მარცხენა წინამხარზე მსხვილი ტოფუსის მოცილება) მიზეზი. გუტის დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში დაშვებული შეცდომების ანალიზის საფუძველზე ავტორების მიერ შემოთავაზებულია თერაპიული ტაქტიკის ალგორითმი დაავადების სხვადასხვა პერიოდში.

## LACTOSE TOLERANCE AND RISK OF MULTIFACTORIAL DISEASES ON THE EXAMPLE OF GASTROINTESTINAL TRACT AND BONE TISSUE PATHOLOGIES

<sup>1</sup>Fedota O., <sup>2</sup>Babalian V., <sup>2</sup>Ryndenko V., <sup>2</sup>Belyaev S., <sup>1</sup>Belozorov I.

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University; <sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

According to the cultural-historical hypothesis, the mutation that allows the metabolization of lactose appeared about 10 000 years ago in Northern Europe where mammalian milk continued in the diet and lactase-persistent (LP) populations were genetically selected in some areas.

Geography is a significant predictor of -13910\*T allele frequency. The 13910\*T allele is most common in Northern Europe, but also occurs in India [16], and sporadically among African and Asian populations [17]. Gallego Romero and colleagues confirm that the mutation is the European allele and is associated with the same >1 Mb extended haplotype in India and western Asia [16].

The 14010\*C and 13907\*G variant was found only in eastern and southern Africa. The LP-associated variant 13915\*G was observed in populations from Africa (except Tanzania, where it was absent) and in the Arabian Peninsula. The 14009\*G allele, recently identified as a functional LP variant in Somali, Sudanese, and Ethiopian populations, at low frequency in the Arabic Baggara (1.6%) and populations from the Middle East (1.0%). The highest frequency of the 13907\*G variant in northern Africa among the Beja, Afroasiatic pastoralists of coastal Sudan [31].

Since these different loci are associated with the assimilation of lactose, the population of various countries is genetically heterogeneous and has the entire spectrum of possible phenotypes. It seems relevant to analyze the relationship of this trait with pathologies in different ethnic groups.

Researchers from around the world continue to debate about the dangers or benefits of intaking milk and dairy products.

On the one hand, intaking milk and dairy products may protect against the most prevalent chronic diseases, such as cardiovascular disease [30,6], and few adverse effects have been reported [34]. While at the same time, milk intake may also be a risk factor for obesity [1,12,24], inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease, ulcerative colitis [3,23,18] and colon cancer [4] in different ethnic groups.

An analysis of Japanese epidemiological data suggested that the registered number of patients with Crohn's disease or ulcerative colitis started to increase more than 20 years after an increased daily consumption of dietary animal meat and fats, milk and dairy products, and after a reduced rice in the diet. Scientific studies show evidence of relation between dairy products consumption and bladder cancer risk [36], prostate cancer [22].

Dairy products are the main energy sources for the newborn, and lactose provides 20% energy for infants. Lactose may exhibit several health benefits in young children, including a prebiotic effect on the gut microbiota [5] and a positive effect on mineral absorption [10]. In the same time in neonates with lactase deficiency diarrhea tends to occur [34].

On the other hand, traditionally it is believed that avoidance of dairy products leads to a lack of calcium in the body and a decrease in bone mineral density and as a result to osteoporosis. For example, the number of women with reduced bone mass and the disruption of bone architecture, is increasing in India [2]. High risk of osteoporosis is described among East Africans [13]. According to the Technical Report of the World Health Organi-

zation, 2.9% of worldwide osteoporosis-related fractures occur in the Eastern Mediterranean countries [20]. Osteoporosis is a serious healthcare problem in Ukraine [14,19,28,29,35].

At the same time, the genetic aspects of lactase deficiency haven't been studied in Ukraine. The aim of this study was evaluation of the genetic aspects of lactase deficiency in different ethnic groups and its relation with pathologies of bone tissue and gastrointestinal tract.

**Material and methods.** The data on world maps of hip fracture incidence, lactose tolerance and digestive diseases such as gastroesophageal reflux disease, Helicobacter pylori infection, and colorectal cancer, functional dyspepsia, Irritable Bowel Syndrome, were derived from websites the International Osteoporosis Foundation and World Health Organization (WHO) 2012 [37-39]. Statistical analysis had been carried out using Shapiro-Wilk test for normality, Spearman correlation.

**Results and discussion.** We used data on world maps of hip fracture incident, lactose tolerance and digestive diseases that were derived from websites the International Osteoporosis Foundation and World Health Organization-WHO 2012.

An analysis of the world data showed that the score of milk consumption (58.3-141.2) have a positive correlation with the hip fractures frequency, ( $r=0.656$ ,  $p<0.05$ ).

In our early studies we described association between LP and bone mineral density (BMD) disorders. It was found that more than half of the patients had osteoporosis or osteopenia ( $n=52,6\%$ ), but no one with the TTAA genotype was found. The parameters BMD of CTGA patients were  $4047,1\pm 37,0$  and  $4116,1\pm 28,4$  for CCGG patients [9].

The parameter of cow's milk consumption is 58.3 in India, Morocco, Cameroon, the Republic of South Africa, Nigeria, Lebanon that is in 1.7-2.4 times less than this value in other countries. Nigeria is among the countries with the lowest hip fracture risk (1:50000). According literature data the lowest rates hip fracture incidences were observed in women of Nigeria, The Republic of South Africa, Tunisia and Ecuador [21].

Research by Hilliard C. [13] showed that the risk of osteoporosis to be 80 times higher among East Africans with higher levels of lactase persistence than among lactase non-persistence West Africans.

The study by Pothiwala P. et al [27] found that Asian, Hispanic and Native American women were at a greater risk of developing osteoporosis than African women. These conclusions are supported by the disparity in BMD between caucasoid and black women, although the reason for this biological difference is not well characterized.

A statistically significant negative correlation between the score of milk consumption and the mortality from digestive diseases have been revealed,  $r=-0.577$  ( $p<0.05$ ).

According research by Shrier I. et al. [33] lactase non-persistence associated with increased risk of stomach cancer. At the same time conclusions of other studies indicated that milk consumption was not associated with gastric cancer risk. The results of cohort studies, suggested that total dairy might be related to the reduction of gastric cancer risk. Milk consumption was not associated with gastric cancer risk [11].

Table. Data on prevalence of LP trait, hip fracture incidence, digestive diseases in different countries

Country	Score of milk consumption**	Hip fracture**	Digestive disease***
Ukraine	141.2	1:414.2	1:926.5
India	58.3	1: 740.7	1:268.8
African countries			
Tunisia	99.2	1:2000	1:2697.7
Morocco	58.3	1:1449.3	1:268.8
Cameroon	58.3	1:33333.3	1:926.5
Kenya	99.2	1:408.2	1:20144.2
Nigeria	58.3	1:50000	1:926.5
The Republic of South Africa	58.3	1:5263.2	1:441.5
Middle East Countries			
Lebanon	58.3	1:510.2	1:20144.2
Kuwait	99.2	1:483.1	1:20144.2
Israel	141.2	1:497.5	1:20144.2
Saudi Arabia	99.2	1:934.6	1:20144.2
Iran	99.2	1:294.9	1:20144.2
Turkey	99.2	1:416.7	1:20144.2
Jordan	99.2	1:632.9	1:20144.2

References - \*[37], \*\*[38], \*\*\*[39], a- in kg/per capita/per annum

Bakken T. et al. [4] indicated that there may be a weak inverse association between milk intake and risk of colon cancer among women. The two analytical approaches yielded different results for rectal cancer.

Lactose may be beneficial for infants as source of energy, has a prebiotic effect on the gut microbiota in newborn and in children with reduced lactase activity in general. Lactose intolerance (LI) leading to reduced activity in the normal functioning of the small intestine. Pediatric patients with LI have lower calcium absorption and inadequate bone mineralization, fractures and osteoporosis risk with aging [25]. It should be noted that women lose benefits of lactation such as decreased risk of ovary and breast carcinoma [26] and adverse effect is mastitis.

It has been established that by the age of 20-30 there is a gradual loss of the ability to digest milk, which is associated with the heterozygous genotype C/T – 13910. An interval of 30-40 years is noted as the age of onset of inflammatory bowel diseases [7,34]. Asfari et al. [3] studied association between lactose intolerance and inflammatory bowel disease and showed that lactose intolerance could be a result of inflammatory bowel disease and patients with IBD have a 2.7 times higher risk of LI. Mainly homozygotes for alleles of lactose persistence that don't have gastrointestinal pathologies or any other deviations from the norm that impede the absorption of lactose continue to consume milk throughout life. This confirms the negative correlation we found between milk consumption and gastrointestinal pathologies in different populations. Argument in this favor also are our previous results in which it was proved that gastrointestinal tract pathologies are associated with a heterozygous lactase genotype [8,9].

In the same time, Romero-Velarde E. et al [32] reported that in people who show an genetic decrease or absence of lactase expression, a certain amount (for adults mostly up to 12 g per portion) of lactose can still be consumed. In these cases, lactose could make a beneficial intestinal-microbiota-shaping effects.

According to Imran Taj Khan et al. [15], the use of milk and dairy products leads to a decrease or complete absence of gastrointestinal tract pathologies, contributing to the activation of the

antioxidant system in the intestine.

There is mounting evidence that lactose-free dairy has currently a wide and growing health appeal to all consumers. It should be noted that lactose is not only contained in milk and all milk products but products made from whey, e.g., protein concentrates (WPC), protein isolates (WPI) and permeate or milk powders will contain lactose.

Associations between consumption of products containing lactose and pathologies of metabolism, digestion, demonstrate the feasibility of adjusting the diet in the direction of the use of lactose-free products. At the same time, other dietary sources of calcium or calcium supplements need to be provided. It is advisable to form their own culture of food production and consumption for people of different ethnic groups and geography.

**Conclusions.** The changes in metabolic status with age could be a predictor for multifactorial pathology. The study of the world population has showed that the LP parameters have a positive association with the hip fractures frequency and a negative correlation with digestion diseases mortality. An important factor in the pathologies prevention is the diet correction taking into account the phenotype and genotype of LP. The obtain results could be the basis for future researches.

## REFERENCES

1. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L. (2013). The lactase persistence -13910C>T polymorphism shows indication of association with abdominal obesity among Portuguese children // *Acta Paediatr.*, 102(4), e153-7.
2. Anuradha V Khadilkar, Rubina M Mandlik. Epidemiology and treatment of osteoporosis in women: an Indian perspective. // *Int J Womens Health.* 2015 Oct 19;7:841-50.
3. Asfari, Mohammad Maysara MD; Sarmini, Muhammad Talal MD; Kendrick, Katherine MD; Sridhar, Subbaramiah MD; Sifuentes, Humberto MD. The Association Between Inflammatory Bowel Disease and Lactose Intolerance. // *American Journal of Gastroenterology.* 2019 – V. 114 - p S457.

4. Bakken T, Braaten T, Olsen A, Hjartaker A, Lund E, Skeie G. Milk and risk of colorectal, colon and rectal cancer in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Cohort Study. // *Br J Nutr*. 2018 Jun;119(11):1274-1285.
5. Berest V, Rutkowski M, Łęgowska A, Dębska G, Stępkowski D, Szweczyk A. The prion peptide forms ion channels in planar lipid bilayers // *Cellular and Molecular Biology Letters* 2003.
6. Díaz-López A, Bulló M, Martínez-González MA, Corella D, Estruch R, Fitó M, Gómez-Gracia E, Fiol M, García de la Corte FJ, Ros E, Babio N, Serra-Majem L, Pintó X, Muñoz MÁ, Francés F, Buil-Cosiales P, Salas-Salvadó J. Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. // *Eur J Nutr*. 2016 Feb;55(1):349-60.
7. Dubovyk O., Mishyna M., Malanchuk S., Kuzmenko A., Kozlov O. Definition of etiological antibiotic sensitivity factors in purulent-inflammatory processes // *Georgian medical news*. – № 10 (271). – 2017. – P. 133-137.
8. Fedota O., Babalian V., Borozenets V., Mazniakov S., Lyzenko N. Genetic aspects of lactase persistence in the Eastern Ukraine population. Abstracts Of The 7th Baltic Genetics Congress Riga, October 24 – 27, 2018, p. 202
9. Федота О. М., Бабалян В.О., Борозенець В.В., Мазняков С.М., Пузік Н.Г. Лактозна непереносимість та її зв'язок з показником походження серед населення Сходу України // Фактори експериментальної еволюції організмів. 2019; 24:249-53.
10. Grenov B, Briend A, Sangild PT, Thymann T, Rytter MH, Hother AL, Mølgaard C, Michaelsen KF. Undernourished Children and Milk Lactose. // *Food Nutr Bull*. 2016 Mar;37(1):85-99.
11. Guo Y, Shan Z, Ren H, Chen W. Dairy consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. // *Nutr Cancer*. 2015;67(4):555-68.
12. Hartwig F.P., Horta B.L., Smith G.D., de Mola C.L., Victora C.G. Association of lactase persistence genotype with milk consumption, obesity and blood pressure: a Mendelian randomization study in the 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort, with a systematic review and meta-analysis. // *Int J Epidemiol*. 2016. 45(5), 1573-1587.
13. Hilliard C. B. High osteoporosis risk among East Africans linked to lactase persistence genotype. // *Bonekey Rep*. 2016 Jun 29;5:803. doi: 10.1038/bonekey.2016.30. eCollection 2016.
14. Хвисьюк О.М., Павлов С.Б., Бабенко Н.М., Кумечко М.В., Семко Н.Г., Павлова Г.Б. Експериментальне моделювання розвитку вторинного остеопорозу при різних видах запального процесу // *Проблеми остеології*. 2015; 18(4):19-22.
15. Imran Taj Khan, Muhammad Nadeem, Muhammad Imran, Rahman Ullah, Muhammad Ajmal, Muhammad Hayat Jaspal. Antioxidant properties of Milk and dairy products: a comprehensive review of the current knowledge. *Lipids in Health and Disease*. 2019, volume 18, Article number: 41
16. Irene Gallego Romero, Chandana Basu Mallick, Anke Liebert, et al. Herders of Indian and European Cattle Share Their Predominant Allele for Lactase Persistence. // *Molecular Biology and Evolution*, 2012, V. 29, Issue 1, 249–260
17. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. // *BMC Evol Biol*. 2010; 10: 36
18. Juste RA. Crohn's disease and ruminant farming. Got lactase? // *Med Hypotheses*. 2010 Jul;75(1):7-13. doi: 10.1016/j.mehy.2009.02.048. Epub 2010 May 6.
19. Кальченко А., Бабалян В., Хурбанова Т., Мазняков С. Хирургическое лечение остеопоротических переломов проксимального отдела бедренной кости (обзор литературы) // *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2016. 2, 111-119.
20. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. UK: WHO Collaborating Centre, University of Sheffield; 2007. (Technical report). Accessed at [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf).
21. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C; IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. // *Osteoporos Int*. 2012 Sep;23(9):2239-56. Epub 2012 Mar 15.
22. Kim JY, Bang SI, Lee SD.  $\alpha$ -Casein Changes Gene Expression Profiles and Promotes Tumorigenesis of Prostate Cancer Cells. // *Nutr Cancer*. 2019 Jun 1:1-13.
23. Lim HS, Kim SK, Hong SJ. Food Elimination Diet and Nutritional Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease. // *Clin Nutr Res*. 2018 Jan;7(1):48-55.
24. Manco L., Dias H., Muc M., Padez C. (2017). The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults. // *Eur J Clin Nutr*. 71(1), 21-24.
25. Heyman M.B. Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. // *Pediatrics* 2006, 118 (3) , 1279–1286.
26. Popova B, Mitev D, Nikolov A. Akush Ginekol [The role of mother's milk and breast feeding. medical problems during the lactation period lactobacillus fermentum--a new approach towards the prevention and the treatment of acute and subacute mastitis]. (Sofia). 2016;55(3):47-52. [Article in Bulgarian]
27. Pothiwala P, Evans EM, Chapman-Novakofski KM. Ethnic variation in risk for osteoporosis among women: a review of biological and behavioral factors. // *J Women's Health (Larchmt)*. 2006 Jul-Aug;15(6):709-19. Review.
28. Поворознюк В. В., Григорьева Н. В. Менопауза и остеопороз // *Репродуктивная эндокринология*. 2012],4, 40- 47
29. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Vaida VM, Klymovytsky FV, Forsoskeno VS, Vlasenko RO. Epidemiology of Hip Fractures in Two Regions of Ukraine. // *J Osteoporos*. 2018 Jun 3;2018:7182873.
30. Qin LQ, Xu JY, Han SF, Zhang ZL, Zhao YY, Szeto IM. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. // *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(1):90-100.
31. Ranciaro A, Campbell MC, Hirbo JB, Ko WY, Froment A, Anagnostou P, Kotze MJ, Ibrahim M, Nyambo T, Omar SA, Tishkoff SA. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa. // *Am J Hum Genet*. 2014 Apr 3;94(4):496-510.
32. Romero-Velarde E1, Delgado-Franco D2, García-Gutiérrez M3, Gurrola-Díaz C4, Larrosa-Haro A5, Montijo-Barrios E6, Muskiet FAJ7, Vargas-Guerrero B4, Geurts J8. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. // *Nutrients*. 2019 Nov 12;11(11).
33. Shrier I, Szilagyi A, Correa JA. Impact of lactose containing foods and the genetics of lactase on diseases: an analytical review of population data. // *Nutr Cancer*. 2008;60(3):292-300.
34. Sumant S. Arora and Talha A. Malik Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology Chapter (PDF Available) · September DOI: 10.5772/64313 In book: Inflammatory Bowel Disease, Edition: 1st, Publisher: InTech, Editors: Huber S
35. Тяжелов О.А., Бабалян В.О., Кальченко А.В., Карпінський М.Ю., Карпінська О.Д., Ярьсько О.В. Дослідження напружено-деформованого стану моделі стегнової кістки в умовах ендопротезування при переломах її проксимального відділу. *Травма*, 2016, 17 (3), 47-58

36. Wu J, Yu Y, Huang L, Li Z, Guo P, Xu YW. Dairy Product Consumption and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis. // Nutr Cancer. 2019 Jul 11:1-9.
37. Map of Milk Consumption & Lactose Intolerance Around the World, <https://www.foodbeast.com/news/map-of-milk-consumption-lactose-intolerance-around-the-world>
38. Hip fracture incidence Map /International Osteoporosis Foundation, <https://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics/hip-fracture-incidence-map>
39. Wikimedia Commons/Digestive diseases world map-Deaths per million persons-WHO2012, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digestive\\_diseases\\_world\\_map-Deaths\\_per\\_million\\_persons-WHO2012.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digestive_diseases_world_map-Deaths_per_million_persons-WHO2012.svg)

## SUMMARY

### LACTOSE TOLERANCE AND RISK OF MULTIFACTORIAL DISEASES ON THE EXAMPLE OF GASTROINTESTINAL TRACT AND BONE TISSUE PATHOLOGIES

<sup>1</sup>Fedota O., <sup>2</sup>Babalian V., <sup>2</sup>Ryndenko V., <sup>2</sup>Belyaev S., <sup>1</sup>Belozorov I.

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University; <sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Metabolism changes play a key role in many mammalian diseases such as decreasing bone mineral density, osteoporosis, digestive disorders. Lactose intolerance is found in 75% of the in human world's population. The aim of this study was evaluation of the genetic aspects of lactase deficiency in different ethnic groups and its relation with pathologies of bone tissue and gastrointestinal tract. The world data of lactose tolerance, hip fracture incidence, digestive diseases were derived from websites the International Osteoporosis Foundation and World Health Organization. Statistical analysis was carried out by Shapiro-Wilk test, Spearman correlation.

An analysis of the world population showed that the lactose tolerance parameters have a statistically significant positive correlation with the hip fractures frequency ( $r=0.656$ ) and a negative correlation with digestion diseases mortality ( $r=-0.577$ ).

An important factor in the pathologies prevention is the diet correction taking into account the phenotype and genotype of lactose tolerance.

**Keywords:** lactase persistence, lactose intolerance, hip fracture, digestive diseases.

## РЕЗЮМЕ

### ЛАКТОЗНАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ И РИСК РАЗВИТИЯ МУЛЬТИФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И КОСТНОЙ ТКАНИ

<sup>1</sup>Федота А.М., <sup>2</sup>Бабалиян В.А., <sup>2</sup>Рынденко В.Г., <sup>2</sup>Беляев С.Г., <sup>1</sup>Белозоров И.В.

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина; <sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Изменения метаболизма играют ключевую роль в развитии таких заболеваний, как снижение минеральной плотности костной ткани, остеопороз, расстройства пищеварения.

Согласно статистическим данным, лактозная толерантность встречается у 75% населения.

Целью исследования явилась оценка генетических аспектов лактозной толерантности в разных этнических группах и ее связь с патологиями костной ткани и желудочно-кишечного тракта.

Проанализированы данные о лактозной толерантности, частоте переломов шейки бедра, заболеваниях органов пищеварения, полученные с веб-сайтов Международного фонда остеопороза и Всемирной организации здравоохранения. Статистический анализ проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка и коэффициента корреляции Спирмена.

Анализ показал, что персистенция лактозы имеет статистически значимую положительную связь с частотой переломов шейки бедра ( $r=0,656$ ) и значимую отрицательную - со смертностью от болезней органов пищеварения ( $r=-0,577$ ).

На основании данных проведенного исследования следует заключить, что изменения метаболического статуса с возрастом могут быть предикторами развития мультифакторной патологии. Параметры лактозной толерантности находятся в положительной связи с частотой переломов бедра и в отрицательной - с показателем смертности от заболеваний желудочно-кишечного тракта. Значимым фактором в профилактике мультифакторных патологий является коррекция диеты с учетом фенотипа и генотипа лактозной персистенции.

## რეზიუმე

ლაქტოზას მიმართ შეუთავსებლობა და მულტიფაქტორული დაავადებების განვითარების რისკი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის და ძვლის ქსოვილის პათოლოგიის მაგალითზე

<sup>1</sup>ა.ფედოტა, <sup>2</sup>ვ.ბაბალიანი, <sup>2</sup>ვ.რინდენკო, <sup>2</sup>ს.ბელიაევი, <sup>1</sup>ი.ბელოზოროვი

<sup>1</sup>ვ.კარაზინის სახ. ხარკოვის ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

მეტაბოლური ცვლილებები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ისეთ დაავადებებში, როგორცაა ძვლის მინერალური სიმკვრივის დაქვეითება, ოსტეოპოროზი და საჭმლის მომწელებელი ფუნქციის დარღვევა. ლაქტოზას მიმართ შეუთავსებლობა გვხვდება მსოფლიოს მოსახლეობის 75%-ში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებში ლაქტოზას დეფიციტის გენეტიკური ასპექტების შეფასება და მისი კავშირი ძვლებისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პათოლოგიის განვითარებასთან.

მსოფლიო მონაცემები ლაქტოზას ტოლერანტობის, თეოების მოტეხილობებისა და საჭმლის მომწელებელი ორგანოების დაავადებების შესახებ მოპოვებულია ოსტეოპოროზის საერთაშორისო ფონდის და ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის ვებ-გვერდებიდან. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა შაპირო-ვილკის ტესტის და სპირმანის კორელაციის კოეფიციენტის გამოყენებით.

გლობალური პოპულაციის ანალიზმა აჩვენა, რომ ლაქტოზას პერსისტენციის ნიშანს აქვს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი დადებითი კორელაცია მენჯის ძვლის მოტეხილობების სისშირესთან ( $r=0.656$ ) და

მნიშვნელოვანი უარყოფითი - საჭმლის მომნელებელი სისტემის დაავადებების მიზეზით სიკვდილიანობასთან ( $r=-0.577$ ).

მეტაბოლური სტატუსის ასაკოვანი ცვლილებები შეიძლება იყოს მულტიფაქტორული ცვლილებების პრედიქტორები. ლაქტოზას პერსისტენციის პარამეტრები დადებით კავშირშია ბარდაყის მოტეხილობების სიხშირესთან და უარყოფით - კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებების მიზეზით სიკვდილიანობის მაჩვენებელთან. მულტიფაქტორული პათოლოგიების პროფილაქტიკის მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს დიეტის კორექცია ლაქტოზას მიმართ შეუთავსებლობის ფენოტიპის და გენოტიპის გათვალისწინებით.

ბების სიხშირესთან და უარყოფით - კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებების მიზეზით სიკვდილიანობის მაჩვენებელთან. მულტიფაქტორული პათოლოგიების პროფილაქტიკის მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს დიეტის კორექცია ლაქტოზას მიმართ შეუთავსებლობის ფენოტიპის და გენოტიპის გათვალისწინებით.

## CRANIAL NERVE HYPERFUNCTION SYNDROMES. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW)

<sup>1,2</sup>Sirko A., <sup>1</sup> Chekha K., <sup>1</sup>Mizyakina K.

<sup>1</sup>State Institution, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Nervous Diseases and Neurosurgery Department, Postgraduate Education Faculty;

<sup>2</sup>Public Institution, I. Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Ukraine

Cranial nerves compression syndromes associated with neurovascular conflict and causing their hyperfunction are pathological conditions that significantly impair patient's quality of life. The most common and well-studied of such syndromes are trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and glossopharyngeal neuralgia. In most cases, a clinician is faced with the choice of preferred method of treatment. In this article, we reviewed neurovascular conflicts of most cranial nerves with characteristic clinical syndromes and analyzed preferred treatment strategies, including surgical methods.

**Material and methods.** We conducted literature review using the Pubmed database, selecting articles on cranial nerves compression syndromes (in particular, trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and glossopharyngeal neuralgia), published for 10 years (from 2010 to 2020). The search was performed in English, Russian, and Ukrainian using the following key words and terms: neurovascular conflict, neurovascular compression syndrome, cranial nerve hyperfunction syndrome, facial myokymia, trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, glossopharyngeal neuralgia, vestibular nerve compression, vestibular paroxysmia, intermediate nerve neuralgia, vagus nerve compression, and microvascular decompression. The analysis covered all articles with information on the etiology, pathogenesis, clinical findings, diagnosis, differential diagnosis, neuroimaging, and pathomorphological assessment, as well as treatment strategies for such pathology, including surgical methods. After identifying all the articles that met the inclusion criteria and deleting duplicate data, 58 literature sources on cranial nerves compression syndromes associated with neurovascular conflict were selected.

**Results and discussion.** There is a perception that the cranial nerves compression syndromes associated with neurovascular conflict and leading to nerves hyperfunction are most characteristic of the trigeminal nerve — with the development of typical clinical manifestations in the form of Tic douloureux or idiopathic trigeminal neuralgia. However, this type of lesion may also involve other cranial nerves at the level of the root entry or exit from the brain stem — with the development of a variety of functional disorders and clinical conditions.

The relevance of the problem lies in the fact that due to relatively low prevalence of such syndromes, clinicians — primarily neurologists — often make mistakes in diagnosis and differen-

tial diagnosis of this pathology, which causes delay in establishing the correct diagnosis, inadequate therapy, and late neurosurgery (able, in particular case, to radically eliminate the cause of the disease) involvement in the treatment.

The neurovascular conflict was first described in 1932 by Dandy, an American neurosurgeon who noted that trigeminal nerve compression in the posterior cranial fossa may cause facial trigeminal pain — tic douloureux [11]. A little later, Gardner and Sava described a facial nerve neurovascular conflict in more than half of the patients operated for hemifacial spasm — the motor equivalent of trigeminal neuralgia. However, it was only with the use of the Jannetta's operating microscope that the frequency of occurrence and prevalence of neurovascular conflict and the efficiency of neurosurgical treatment were truly evaluated. Based on these studies, Jannetta developed and implemented a special surgical technique — microvascular decompression — which allowed the blood vessel and the affected nerve to be separated without detriment to the central nervous system [26]. Until now, this technique is widely used in neurosurgical hospitals worldwide to eliminate and/or alleviate specific syndromes caused by hyperfunction of cranial nerves in neurovascular conflict.

According to the literature, compression neurovascular syndromes are described for most cranial nerves: optic, oculomotor nerve groups: oculomotor, pathetic and abducent nerves; trigeminal, facial, vestibulocochlear, glossopharyngeal, vagus and accessory nerves, respectively. Such pathologies have different frequency and prevalence, as well as specific clinical picture [24].

Neurovascular conflict of optic and oculomotor nerve groups can be manifested by visual deterioration, optic atrophy, ptosis, or facial myokymia associated with superior oblique eye muscle lesion. Trigeminal-vascular conflict, by a classic trigeminal neuralgia. Facial nerve compression, by hemifacial spasm with secondary facial nerve neuropathy. Vestibulocochlear compression is associated with a variety of dementia syndromes, tinnitus, as well as vestibular paroxysmia, characterized by spontaneous vertigo attacks. Vascular compression of the bulbar group nerves — glossopharyngeal and vagus — is manifested by paroxysms of glossopharyngeal neuralgia, otalgia, and pharmacoresistant arterial hypertension, particularly in young people. Accessory nerve compression due to neurovascular conflict is manifested by dystonic syndromes in the form of spasmodic torticollis.

In most cases, there is a lesion of one cranial nerve, but multifocal compression of several nerve trunks with the development of polymorphic neurological symptoms is not uncommon. The literature describes cases of simultaneous lesions of cranial nerves 5 and 7, causing tic convulsif (trigeminal neuralgia with hemifacial spasm), combined lesions of nerves 7 and 8, and 9 and 10, respectively [2,6,33]. In such cases, sinuous vertebral artery is often the cause of compression.

Walter E. Dandy wrote, "The sensory root is frequently indented, lifted up, or bent at an angle to the artery... This I believe is the cause of tic douloureux" [46]. Since Walter Dandy first described the vascular loop/trigeminal nerve root conflict in trigeminal neuralgia patients, the theory of neurovascular compression has been postulated and widely accepted. It is believed that close contact between a blood vessel — a vein, but more often, an artery — and a nerve trunk that exists for a long period of time may cause local demyelination of the nerve root and induce the development of a phenomenon called ephaptic transmission of nerve impulses [27]. Heart-generated blood vessel pulsation during the cardiac cycle propagates a blood pressure wave up to the capillary bed. Venous blood flow also has the wave nature and leads to cyclical changes in intrathoracic pressure, thereby regulating venous return. Inside the skull, the main arteries and cranial nerve veins and trunks mostly pass in the posterior cranial fossa, which has a complex anatomy and includes a lot of structures: skull bones with holes therein, meninges and cerebrospinal fluid, brain stem, cerebellum, blood vessels and nerves. In fact, each of the three neurovascular complexes of the posterior cranial fossa includes one of the three cerebellar arteries, one of the three parts of the brain stem, one of the three cerebellar stalks, one of the three surfaces of the cerebellum, one of the three slots between the brain stem and the cerebellum, and one of the three groups of cranial nerves exiting the brain stem from top to bottom. Often, both vertebral and basilar arteries act as a compressing agent [22].

Venous neurovascular conflicts may also cause cranial nerve hyperfunction. There could be purely venous compressions or combined arteriovenous compressions. According to Dumot et al. [14], the incidence of trigeminal neuralgia due to venous neurovascular conflict varies from 6.1% to 68% (avg., 25.3%). Another study of 326 patients by Dumot and Sindou [15] found that 124 (38%) people had a venous neurovascular conflict: 29 (8.9%) had isolated conflict and 95 (29.1%) had conflict involving an artery. Clinically, the diagnosis of venous compression is difficult, because in many patients it is manifested by atypical trigeminal neuralgia and background persistent facial pain with episodic pain paroxysms.

The pathophysiological aspects of neurovascular compression lie in the fact that ephaptic transmission probably leads to abnormal electrical neuronal discharges propagating to the muscle fiber or sensory nerve endings of the corresponding cranial nerve. In the future, this may cause pathological exciting signals in the brain stem nuclei and constant electrical impulse with the formation of a "vicious circle" in the neural transmission. Most accurately, this pathophysiological cascade is reflected in the theory of Rasminsky, who summarized the above events as follows: mechanical or ectopic excitation; impulse reflection: orthodromic and/or antidromic conduction; ephaptic excitation or "cross-linking" between axons after a nerve impulse, which explains the phenomenon of synkinesis (e.g. in hemifacial spasm [8]).

The most pronounced pathophysiological changes are

found in the cranial nerve roots in their direct brain stem entry/exit area, in the so-called Obersteiner-Redlich zone (a root entry zone, REZ). This is a 50  $\mu\text{m}$  long transitional section, where depletion and/or complete absence of the myelin sheath is noted, where there is a transition of the "central" myelin synthesized by the central nervous system oligodendrocytes into the Schwann cells' "peripheral myelin". The "central" myelin in this part of the nerve is thinner and more susceptible to traumatic injury by any agent [19]. It is also worth noting that sensitive fibers of any nerve have a more extended "central" myelination section than motor fibers [34]. The relationship between the extent and volume of myelination of the central fragment of the cranial nerve roots has been well studied by Guclu et al. According to them, the largest length of this section is in the facial nerve, less in the trigeminal nerve, and the shortest fragment is in the glossopharyngeal and vagus nerves, which exit the brain stem in the form of several roots, unlike the facial nerve, which is represented by a single stem [20].

It should be noted that a number of authors note differences in the terms: root entry/exit zone (REZ) and transition zone (TZ) [48]. In some publications, REZ is used as a synonym for TZ, while in other sources REZ refers to the nerve region that includes TZ, the central part of the myelinated root, and the adjacent surface of the brain stem. But all the same, the "transition zone", the TZ, is a more relevant and vulnerable anatomical structure, which is not always in the same position as the REZ. E.g., in the vestibulocochlear nerve, the TZ is clearly more distal than the REZ. Perfect anatomical knowledge of the TZ position and morphology is fundamental to the interpretation of neuroimaging results in cases of suspected neurovascular conflict [37].

In addition, the transition zone is also an area where the endoneurial microvascular network approaches the anastomosis with extraneural vascular plexus, which makes it poorly vascularized, creating a greater susceptibility to damage [8].

A number of authors describe the structural and morphological nerve roots changes during neurovascular conflict (exemplified by the trigeminal nerve) in the form of structure deformation, course deviation, groove formation on nerve fiber surface, nerve atrophy, axon reduction and demyelination, disrupted structure of the myelin itself, fibrosis, and excess of collagen fibers. [12]

In most cases, neurovascular conflict occurs due to the peculiarities of anatomical blood vessel course, abnormal looping, ectasias of posterior cranial fossa vascular structures that make up the vertebrobasilar system. Often, there is a compression not only of the cranial nerves, but also of the brain stem itself, as, for example, in case of vertebrobasilar dolichoectasia [58].

Small size of the posterior cranial fossa is probably the predisposing factor of neurovascular conflicts. According to some data, neurovascular conflict patients more often than the general population have a combination of small posterior cranial fossa and the Arnold-Chiari malformation; they also have earlier manifestation of symptoms in the nerve of interest. Moreover, after surgical treatment of the Arnold-Chiari malformation, complete regression of clinical manifestations of neurovascular conflict is often observed.

In neurovascular conflicts of any cranial nerve, remissions are possible, which is probably due to spontaneous root remyelination. Table 1 shows the main syndromes associated with cranial nerves compression.

Table 1. The main syndromes associated with cranial nerves compression

Cranial nerve	Clinical syndrome	Diagnosis criteria	Compressing vessel
III	Oculomotor nerve neuropathy [17]	Sedimentation symptoms in the form of nerve palsy, exotropia, ptosis, mydriasis, and accommodation disorders are more common	PCA SCA
IV	Superior oblique eye muscle myokymia [49]	Diplopia, oscillopsia	SCA
V	Idiopathic trigeminal neuralgia [4] Persistent idiopathic facial pain [40]	Unilateral facial pain in the dermatomes corresponding to the zones of innervation of trigeminal nerve branches 1, 2, or, more common, 3 in the form of lumbago, electric shocks lasting from several seconds to several minutes, a series of repeated pain attacks for several hours and even days, the presence of the so-called trigger areas, alternation of pain and refractory periods	SCA (75% – 88%) AICA (9.6% – 25%) Venous structures (8% – 10%) Multiple compression, 38%
VII	Hemifacial spasm [6,7,16]  Intermediate nerve neuralgia [43]	Unintentional, strictly unilateral tonic and/or clonic contractions of the facial muscles, usually including platysma, which are not controlled by the mind and persist when asleep  Short-lasting attacks of lancinating intense shooting ear pain, external auditory meatus, may be accompanied by lacrimation and a change in taste/unpleasant taste sensations.	AICA (43%) PICA (31%) VA (23%) Venous structures (3%) Multiple compression, 38%
VII	Vestibular paroxysmia [43,55]	At least 10 vertigo attacks (attack duration of less than 1 minute, dizziness occurs spontaneously or when the head is turned, the attacks are stereotypic; anticonvulsants are effective, other reasons are excluded	AICA (75%) Veins, 10%
IX	Glossopharyngeal neuralgia [3,4]	Paroxysms of unilateral acute pain in the submandibular region with radiation to the neck, tragus, auditory meatus, duration 1–3 seconds, provoked by yawning, swallowing, talking, attack onset from the tongue root with spread to the palatine velum, tonsils, pharynx; possible vegetative symptoms in the form of bradycardia and hypotension up to syncope	AICA (68%) VA (2%) Venous structures (6%) Multiple compression (23%)
X	Vagus nerve neuropathy [2,51]  Atypical otalgia [30] Superior laryngeal nerve neuralgia [56] Hemi-laryngopharyngeal spasm (HELPS) [10,25]	Syncopes, bradyarrhythmias, atypical otalgia, dyspeptic symptoms in the form of nausea, vomiting, or diarrhea Intense shooting ear pain. Pharynx and larynx shooting pain Intentional pharynx muscles contractions by hemitype	Posterior inferior cerebellar (90% of all cases), vertebral or basilar arteries, or veins
XI	Spasmodic torticollis [1]	Unintentional tonic or periodic neck muscles spasms, manifested by abnormal head position, as well as intentional movements of cervical muscles.	VA

Currently, success in neurovascular conflicts diagnosis is largely due to application of high-power magnetic resonance scanners able to verify and measure the length of the transition zone, where the nerve root and the vessel are in contact. According to the literature, standard diagnosis involves a combination of three-dimensional T2-weighted high-resolution imaging with three-dimensional span angiography and three-dimensional gadolinium-enhanced T1-weighted imaging.

The combination of these techniques makes it possible to successfully verify the conflict and identify treatment tactics with an emphasis on surgical methods and, to some extent, predict the treatment response. The following methods are used: CISS imaging modes, FIESTA, balanced steady-state free precession MRI, controlled equilibrium and radio frequency discharge pulse, improved optimized contrast sampling using various rotation angle changes (SPACE sequence; Siemens, Germany), which provide

accurate visualization of the cisternal part of the affected cranial nerve. Multiplanar oblique reconstructions and fusion of three-dimensional T2-weighted sequences with corresponding TOF images or three-dimensional gadolinium-enhanced T1-weighted images may be useful, especially for preoperative studies [57].

In recent years, diffusion-tensor imaging with tractography has been increasingly used — mainly for verification of demyelination, especially in trigeminal neuralgia [47].

In addition, high-resolution techniques are useful for differential diagnosis and identifying other causes of neurovascular conflict: multiple sclerosis, ischemia, tumors, vascular pathology, etc.

In case of contraindications to MRI, it is possible to use helical computed tomography (HCT) with angiography. The study is conducted with intravenous contrast and allows evaluating the topographic features of the nerve root location, although does not allow visualizing minimal structural changes in the nerves themselves and in their roots exit zone. HCT is also recommended in suspected subarachnoid hemorrhage of aneurysmal origin.

In some cases, when the neurovascular conflict is combined with the neuropathy in the nerve of interest for 4+ months and the cause could not be verified even by an MRI scan, it is advisable to perform a positron emission brain tomography to clarify the pathological process nature, including differential diagnosis with lymphoproliferative diseases.

In cases where neuroimaging methods are not able to confirm or disprove the presence of vascular compression, it is possible to use invasive techniques, including endoscopic neurosurgery, which allows visualizing the pathology in real time and determine real possibilities of therapeutic measures.

Treatment strategies in neurovascular conflicts are diverse and include both therapeutic and surgical methods. According to international recommendations, for pain paroxysm relief in trigeminal and glossopharyngeal neuralgia, intravenous fosphenytoin or lidocaine infusions can be used. For long-term treatment, carbamazepine or oxcarbazepine is recommended as the first choice. Lamotrigine, gabapentin, type A botulinum toxin, pregabalin, baclofen, and phenytoin can be used alone or as an additional therapy. Adding ropivacaine injection to any of the above drugs may also have an effect [32]. Combination with antidepressants to control pain is possible.

In vestibular paroxysmia, carbamazepine in a daily dose of 200 to 800 mg is also the drug of choice; in case of poor tolerance to the drug, sodium channel blockers such as valproic acid and phenytoin can be considered as alternatives.

When conducting drug treatment, it is important to monitor pain syndrome intensity as per VAS. The use of specialized scales to evaluate drug therapy efficiency, such as BNI (Barrow Neurological Institute scoring system) and MMS Scale (Modified Marseille Scale) [31], is reasonable.

In the treatment of facial hemispasm, spasmodic torticollis, and other neurovascular compression syndromes accompanied by hyperkineses in addition to anticonvulsants administration, botulinum therapy by botulinum toxin type A injection into the affected muscles is currently preferred. According to the literature, the efficiency of this procedure is 90–100% [41]. In addition, botulinum toxin A has a good tolerance profile, minimum adverse effects and small number of contraindications, which allows to use it in elderly people with comorbidities. Transient facial asymmetry and diplopia, which usually regress within a month, are more often described as adverse effects.

Regarding the efficiency of botulinum toxin in trigeminal neuralgia treatment, large systematic reviews indicate that the

use of botulinum toxin type A in dosage from 25 to 100 IU, in combination with other systemic drugs, reduced pain syndrome frequency and intensity to 12 weeks [44]. Research of Li, S et al. indicates significant reduction in pain intensity in 25% of patients within 14 months after botulinum toxin A injection [35]. It is possible that botulinum toxin type A may have an effect as an adjunctive therapy in some individual cases of trigeminal neuralgia, but given very low quality of evidence, a recommendation to use it in respective cases is unreliable.

Nevertheless, practical experience shows that drug treatment is effective, on average, in 60% to 80% of patients — therefore, surgical treatment should be considered in the absence or insufficient clinical effect as early as possible. The results of Heinskou T et al. series of 156 trigeminal neuralgia patients indicate that the majority of patients (88%) preferred surgery to pharmacological treatment [24].

Microvascular decompression (MVD) is believed the operation of choice in posterior cranial fossa neurovascular conflicts. Thus, according to the literature, the MVD efficiency in trigeminal neuralgia (the absence of pain and the need to continue conservative treatment) is up to 90% in the 1<sup>st</sup> postoperative year and up to 70–73.4% in 10–15 years after the surgery [9]. In glossopharyngeal nerve neuralgia, the MVD efficiency is up to 90%, which means that surgical treatment can be considered the gold standard of the therapy [54]. The MVD efficiency in facial hemispasm is also high and, according to some reports, reaches 85–90% in the short term and 70% in the long term [50]. As for vestibular paroxysmia, there is insufficient data on the MVD as a treatment method. There are minor reports in the literature on partial success of surgical treatment using this technique [39]. Nevertheless, it is recommended to consider it as a treatment option for patients with neurovascular conflict of the 8<sup>th</sup> pair of cranial nerves and a clinical picture of vestibular paroxysmia in patients who do not respond to or poorly tolerate pharmacological treatment, given that there is a high risk of brain stem infarction due to intra- or postoperative vasospasm.

In most cases, the posterior cranial fossa MVD is carried out by retrosigmoid approach with mandatory intraoperative facial nerve function monitoring to minimize complications. According to various sources, surgical complications include transient (20%) and persistent (3–8%) hearing impairment, vestibular disorders, sensitive facial damages (5–30%), transient (5–6%) and persistent (2%) facial palsy, and cerebellar stroke (1–2% of patients) [53]. According to several authors, relapse risk factors include female sex, 8+ years disease duration, a vein as a source of conflict, and the absence of instant postoperative symptoms regression. Intraoperative detection of focal arachnoiditis reduces the efficiency of microvascular decompression.

Percutaneous puncture techniques (used primarily for the treatment of trigeminal neuralgia) involve bringing the conductor needle to the oval foramen and entering the Meckel's cave with targeted nociceptive trigeminal fibers destruction. The most common techniques are glycerol rhizotomy, microballoon compression, and radiofrequency trigeminal rhizotomy. According to the literature, the efficiency of the latter reaches 76% after one session and 24% if the procedure is repeated 2 to 6 times [29]. Among the complications, the authors describe masticatory muscle disorder, painful facial dysesthesia, decreased corneal reflex, abducent nerve lesion, etc. Despite the lower efficiency of these techniques compared to the microvascular decompression, they can be repeated at varying intervals for pain control, which is especially important in elderly patients subject to high surgical risks.

Radiosurgical treatment. Gamma knife is a method of stereotactic radiosurgery, where Cobalt-60 (70-90 Gy) is the source of ionizing radiation. The method is widely used in trigeminal and glossopharyngeal nerves neurovascular conflicts treatment [52]. The retrogasserian trigeminal segment is its target in trigeminal neuralgia. Akdag et al. [21] presented the outcomes of 250 trigeminal neuralgia patients 5 years after radiosurgical treatment. 70% of patients had no pain, in 20% the pain decreased by more than 1/2, in 5% it was less than 1/2, in 5% it became more intense. The complications included scleral dryness (22%), memory impairment (20%), hearing loss (16%), hypogeusia (16%), dysphagia (13%), and masticatory muscle weakness (11%). Nevertheless, data of larger reviews indicate lower efficiency of radiosurgery compared to the MVD in terms of short- and long-term analgesic effects [42].

According to Kano H et al., stereotactic radiosurgery can be an efficient pharmacoresistant glossopharyngeal neuralgia treatment with a long-term pain syndrome reduction in 55% of patients after 1 or 2 procedures. No patient in their study had vocal cords function changes or swallowing disorders after the procedure [28].

Partial rhizotomy, a transection of 1/3–1/4 of sensory fibers of the trigeminal nerve is more often used if the trigeminovascular conflict is either not verified as the cause of neuralgia, or it is impossible to adequately separate the vessel and the nerve in the microvascular decompression. According to J. Young and R. Wilkins, 6 years after surgery 40 (48%) patients had excellent outcome, 18 (22%) had good outcome, 25 (30%) had mediocre or unsatisfactory outcome, but the number of patients who had pain relapse increased by 2.6% every follow-up year [36]. According to Ruiquan Liu, Zhu Deng et al. the use of a combination of microvascular decompression and partial rhizotomy can also be considered as an efficient surgical alternative [38].

Thus, we can say that compression syndromes in cranial nerves associated with neurovascular conflict are a complex interdisciplinary problem, often poorly understood and undetectable by neurologists. The literature describes cases of neurovascular conflicts involving all cranial nerves except for the olfactory nerve. A blood vessel (an artery, less often a vein), typically in the area where a nerve root exits the brain stem acts as a compressing agent. Clinical findings are diverse and associated with nerve hyperfunction. The most common manifestations are trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, and hemifacial spasm. Currently, implementation of standard cranial nerve neuroimaging protocol using high-field high-power MR scanners, MR angiography, and DVI tractography into the diagnosis allows to timely detect neurovascular conflict and determine treatment tactics. Neurosurgical intervention should be considered in case of failure or poor tolerance of conservative treatment. In most cases, the operation of choice is microvascular decompression, the essence of which is to separate the compressing vessel from the nerve and insert a sponge between the nerve and the vessel.

**Conclusion.** Neurosurgical intervention should be considered in case of failure or poor tolerance of conservative treatment. In most cases, the operation of choice is microvascular decompression, the essence of which is to separate the compressing vessel from the nerve and insert a sponge between the nerve and the vessel.

## REFERENCES

1. Alafaci C, Salpietro FM, Montemagno G, Grasso G, Tomasello F. Spasmodic Torticollicis Due to Neurovascular Compression of the Spinal Accessory Nerve by the Anteroinferior Cere-

bellar Artery: Case Report. // *Neurosurgery*. 2000;47(3):768-71; 771-2. doi: 10.1097/00006123-200009000-00049.

2. Antherieu P, Vassal F, Sindou M. Vagolossopharyngeal neuralgia revealed through predominant digestive vagal manifestations. Case report and literature review. // *Neurochirurgie*. 2016 ;62(3):174-7. doi: 10.1016/j.neuchi.2016.02.001.

3. Krasoudakis A. et al. Case report. Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac syncope: Two case reports and literature review. // *International Journal of Surgery Case Reports*. Volume 12, 2015, Pages 4-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.05.007>

4. Arnold M. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. // *Cephalalgia* 2018; 38: 1, -211; DOI: 10.1177/0333102417738202

5. Baldauf J, Rosenstengel C, Schroeder HWS. Nerve compression syndromes in the posterior cranial fossa—diagnosis and treatment. // *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 54-60. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0054

6. Batten, R.L., Ng, W. Facial nerve compression by the posterior inferior cerebellar artery causing facial pain and swelling: a case report. // *J Med Case Reports* 8, 105 (2014). doi: 10.1186/1752-1947-8-105.

7. Bella-Navarro R, Alonso-Usero V, Gutiérrez Paredes EM, Jordá-Cuevas E: Persistent labial edema secondary to hemifacial spasm. [Article in Spanish]. // *Actas Dermosifiliogr*. 2012, 103 (2): 157-158. 10.1016/j.ad.2011.05.014.

8. Berthold C-H, Carlstedt T, Corneliuson O. Anatomy of the nerve root at the central-peripheral transitional region. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1984. p. 156-70.

9. Nova CV, Zakrzewska JM, Baker SR, Riordain RN. Treatment Outcomes in Trigeminal Neuralgia-A Systematic Review of Domains, Dimensions and Measures. // *World Neurosurg X*. 2020;6:100070. Published 2020 Jan 27. doi:10.1016/j.wnsx.2020.100070

10. Honey CR, Morrison MD, Heran MKS, Dhaliwal BS. Hemilaryngopharyngeal spasm as a novel cause of inducible laryngeal obstruction with a surgical cure: report of 3 cases [published online ahead of print, 2018 Jul 1]. // *J Neurosurg*. 2018;1-5. doi:10.3171/2018.2.JNS172952.

11. Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. // *Am J Surg* 1934;24:447-55.

12. Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: An ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. // *J Neurosurg*. 2002; 96: 932-943.

13. Donahue JH, Ornan DA, Mukherjee S. Imaging of Vascular Compression Syndromes. // *Radiol Clin North Am*. 2017 Jan;55(1):123-138. doi: 10.1016/j.rcl.2016.08.001.

14. Dumot C, Brinzeu A, Berthiller J, Sindou M. Trigeminal neuralgia due to venous neurovascular conflicts: Outcome after microvascular decompression in a series of 55 consecutive patients. // *Acta Neurochir* 2017;159:237-47.

15. Dumot C, Sindou M. Trigeminal neuralgia due to neurovascular conflicts from venous origin: An anatomical-surgical study (consecutive series of 124 operated cases). // *Acta Neurochir* 2015;157:455-66.

16. El Damaty A, Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J, Schroeder HW: The value of lateral spread response monitoring in predicting the clinical outcome after microvascular decompression in hemifacial spasm: a prospective study on 100 patients. // *Neurosurg Rev* 2016; 39: 455–66.

17. Erasmo Barros da Silva. Bilateral oculomotor nerve palsies

- due to vascular conflict. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2010; 68: 5. doi: 10.1590/s0004-282x2010000500030
18. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. // *Mol Pain*. 2020;16:1744806920901890. doi:10.1177/1744806920901890.
19. Giorgio Cruccu. Trigeminal Neuralgia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*: 2017;23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology):396-420. 10.1212/CON.0000000000000451.
20. Guclu B, Sindou M, Meyronet D, Streichenberger N, Simon E, Mertens P. Cranial nerve vascular syndromes of the trigeminal, facial and vagoglossopharyngeal nerves: Comparative anatomical study of the central myelin portion and transitional zone; correlation with incidences of corresponding hyperactive dysfunctional syndromes. // *Acta Neurochir* 2011;153:2365-75.
21. Halil Akdag, Didem Comert, Kerime Akdur, Ayten Sakarcan, Hakan Seyithanoglu, Mustafa Aziz Hatiboglu. The efficacy of gamma knife radiosurgery in patients with trigeminal neuralgia: The initial experience of the Bezmialem Vakif University. // *Neurology India*. 2019; 67: 2: 476-480. DOI: 10.4103/0028-3886.258009
22. Haller S, Etienne L, Kövari E, Varoquaux AD, Urbach H, Becker M. Imaging of Neurovascular Compression Syndromes: Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Vestibular Paroxysmia, and Glossopharyngeal Neuralgia. // *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1384-92. doi: 10.3174/ajnr.A4683.
23. Harjinder S Bhatoo. The neurovascular syndromes: A review of pathophysiology – Lessons learnt from Prof. Chandy's paper published in 1989. // *Neurology India*. 2019; 67: 377—388. DOI: 10.4103/0028-3886.258002
24. Heinskou T, Maarbjerg S, RoCHAT P, Wolfram F, Jensen RH, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia--a coherent cross-specialty management program. // *J Headache Pain*. 2015;16:66. doi: 10.1186/s10194-015-0550-4.
25. Honey CR, Gooderham P, Morrison M, Ivanishvili Z: Episodic hemilaryngopharyngeal spasm (HELPS) syndrome: case report of a surgically treatable novel neuropathy. // *J Neurosurg*. 2017; 126:1653–1656
26. Jannetta PJ: Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. // *J Neurosurg* 26:159–162, 1967
27. Joyce S. Nicholas, Sunil J. Patel. Pulsatile arterial compression of cranial nerves. *Surg Neurol*. 2010;1:28.doi:10.4103/2152-7806.66458.
28. Kano H. Stereotactic radiosurgery for idiopathic glossopharyngeal neuralgia: an international multicenter study. // *J Neurosurg*. 2016;125(Suppl 1):147-153. DOI:10.3171/2016.7.GKS161523.
29. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous Controlled Radiofrequency Trigeminal Rhizotomy for the Treatment of Idiopathic Trigeminal Neuralgia: 25-year Experience with 1600 Patients. // *Neurosurgery*. 2001;48(3):524-532. doi: 10.1097/00006123-200103000-00013.
30. Kentaro Watanabe, R. Shane Tubbs<sup>3</sup> et al. Isolated Deep Ear Canal Pain: Possible Role of Auricular Branch of Vagus Nerve—Case Illustrations with Cadaveric Correlation. // *World Neurosurgery*. 2016; 96: 293-301, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.08.102>
31. Kumar S et al. Pain in trigeminal neuralgia: neurophysiology and measurement: a comprehensive review. // *Journal of Medicine and Life*. 2013; 6 (4): 383-388
32. Bendtsen L. et. al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. // *European Journal of Neurology*. 2019, 26: 831-849. doi:10.1111/ene.13950)
33. ilva-Hernández L. et al. Hemifacial spasm and vestibular paroxysmia: co-presence of two neurovascular compression syndromes in a patient. // *Neurología*. 2019;34:131–133. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.09.002
34. Leal PR, Barbier C, Hermier M, Souza MA, Cristino-Filho G, Sindou M. Atrophic changes in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia due to neurovascular compression and their association with the severity of compression and clinical outcomes. // *J Neurosurg*. 2014;120(6):1484-95. doi: 10.3171/2014.2.JNS131288.
35. Li, S., Lian, Y., Chen, Y. et al. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with Trigeminal Neuralgia with 14-month follow-up. // *J Headache Pain* 15, 43 (2014). <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-43>. DOI <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-43>
36. Liu, Ruiquan et al. The Long-Term Outcomes and Predictors of Microvascular Decompression with or without Partial Sensory Rhizotomy for Trigeminal Neuralgia. // *Journal of Pain Research*. 2020; 13: 301-312. doi:10.2147/JPR.S225188
37. Loader B, Linauer I, Korkesch S, et al. A connection between neurovascular conflicts within the cerebellopontine angle and vestibular neuritis, a case controlled cohort study. *Relazione fra conflitti neurovascolari a livello dell'angolo pontocerebellare e neurite vestibolare, uno studio di coorte caso-controllo*. // *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(5):421-427. doi:10.14639/0392-100X-766
38. Louis-Marie Terrier et al. New insights into the trigeminal nerve somatotopy: Lessons from partial sensory rhizotomy. // *Morphologie*. 2017; 101 (335): 195. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.07.087>
39. M. Strupp, S. von Stuckrad-Barre, T. Brandt and J.C. Tonn, Teaching NeuroImages: Compression of the eighth cranial nerve causes vestibular paroxysmia, // *Neurology* 80 (2013), e77).
40. Maria Pigg et al. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). // *Cephalalgia* 2020, Vol. 40(2) 129–221. DOI: 10.1177/0333102419893823
41. Mazlout H, Kamouni H, Triki W, Kéfi S, Brour J, ElAfrif M, Chéour M, Kraiem A. Safety and efficacy of botulinum toxin in hemifacial spasm. // *J Fr Ophtalmol*. 2013;36(3):242-246. doi: 10.1016/j.jfo.2012.01.011
42. Mendelson ZS, Velagala JR, Kohli G, Heir GM, Mammis A, Liu JK. Pain-Free Outcomes and Durability of Surgical Intervention for Trigeminal Neuralgia: A Comparison of Gamma Knife and Microvascular Decompression. // *World Neurosurg*. 2018 Apr; 112:e732-e746.
43. Michael Strupp et al. Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria. // *Journal of Vestibular Research* 26 (2016) 409–415. DOI:10.3233/VES-160589
44. Morra, Mostafa Ebraheem et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Headache and Pain*. 2016. vol. 17,1: 63. doi:10.1186/s10194-016-0651-8.
45. Totolian N. A., Kecek G. A., Totolyan An. A., Rubtsova I. V. Neurovascular conflict in oculomotor imbalance. // *Ophthalmology Journal*. 2015; 8(4):40-47. doi:10.17816/OV2015440-47.
46. Russell R. Lonsler, Ronald I. Apfelbaum. Neurovascular Decompression in Cranial Nerves V, VII, IX, and X. *Neurosurgery. Schmidek and Sweet: Operative Neurosurgical Techniques 2-Volume Set : Indications, Methods and Results (Expert Consult - Online and Print)*. 6th Revised edition. Elsevier Health Sciences . London, United Kingdom. 2012.
47. S. Haller, L. Etienne, E. Kövari, A.D. Varoquaux, H. Urbach and M. Becker. Imaging of Neurovascular Compression

Syndromes: Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Vestibular Paroxysmia, and Glossopharyngeal Neuralgia. // American Journal of Neuroradiology August 2016, 37 (8) 1384-1392; doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4683>

48. S. Haller, L. Etienne, E. Kövari, A.D. Varoquaux, H. Urbach and M. Becker. Imaging of Neurovascular Compression Syndromes: Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Vestibular Paroxysmia, and Glossopharyngeal Neuralgia. // American Journal of Neuroradiology August 2016, 37 (8) 1384-1392; DOI: 10.3174/ajnr.A4683.

49. Seok Hoon Kang, Ji-Soo Kim, Jeong-Min Hwang, Byung Se Choi, Jae-Hyoung Kim. Mystery Case: Superior oblique myokymia due to vascular compression of the trochlear nerve. // AAN.2013; 80 (13).doi: 10.1212/WNL.0b013e318289706f

50. Sindou M, Mercier P: Microvascular decompression for hemifacial spasm: outcome on spasm and complications. A review. // Neurochirurgie 2018; 64: 106-16.

51. Tanrikulu, L., Hastreiter, P., Dörfler, A., Buchfelder, M., Naraghi, R. Classification of neurovascular compression in glossopharyngeal neuralgia: Three-dimensional visualization of the glossopharyngeal nerve. // Surg Neurol Int 24-Dec-2015;6:189<https://doi.org/10.4103/2152-7806.172534>

52. Tuleasca C, Régis J, Sahgal A, De Salles A, Hayashi M, Ma L, Martínez-Álvarez R, Paddick I, Ryu S, Slotman BJ, et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a systematic review. // J Neurosurg. 2018; 27; 130(3):733-757.

53. Дашьян В.Г., Никитин А.С. Нейроваскулярные конфликты задней черепной ямки. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017; 2: 155-162. doi: 10.17116/jnevro201711721155-162

54. Xia L, Li YS, Liu MX, et al. Microvascular decompression for glossopharyngeal neuralgia: a retrospective analysis of 228 cases. // Acta Neurochir (Wien) 2018; 160: 117-23.

55. Y.C. Wu and Y.C. Hsu. Vestibular paroxysmia associated with paroxysmal pulsatile tinnitus: A case report and review of the literature // Acta Neurol Taiwan. 2013; 22; 72-75

56. Yan K-K, Deng Z-Bi, Xu J, Wang L-Bi, He D-S. Idiopathic Superior Laryngeal Neuralgia Cured by Microvascular Decompression. // ClinSurg. 2019; 4: 2652.

57. Yildiz E, Yolcu S. Volume of the cisternal portion of the trigeminal nerve: a study with 3.0-Tesla constructive-interference-in-steady-state imaging of healthy subjects. // J Neurological Sci (Turkish) 2015;32:106-14.

58. Yue Lou, Yaguo L. Brainstem and facial nerve compression syndromes due to vertebrobasilar dolichoectasia: A case report and literature review. // Interdisciplinary Neurosurgery. 2018;12:30 PM-31. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2017.07.001>

## SUMMARY

### CRANIAL NERVE HYPERFUNCTION SYNDROMES. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT (REVIEW)

<sup>1,2</sup>Sirko A., <sup>1</sup>Chekha K., <sup>1</sup>Mizyakina K.

<sup>1</sup>State Institution, Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Healthcare of Ukraine, Nervous Diseases and Neurosurgery Department, Postgraduate Education Faculty; <sup>2</sup>Public Institution, I. Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Ukraine

In this article, we reviewed neurovascular conflicts of most cranial nerves with characteristic clinical syndromes and ana-

lyzed preferred treatment strategies, including surgical methods.

We conducted literature review using the Pubmed database, selecting articles on cranial nerves compression syndromes, published for 10 years (from 2010 to 2020). The analysis covered all articles with information on the etiology, pathogenesis, clinical findings, diagnosis, differential diagnosis, neuroimaging, and pathomorphological assessment, as well as treatment strategies for such pathology, including surgical methods. After identifying all the articles that met the inclusion criteria and deleting duplicate data, 58 literature sources on cranial nerves compression syndromes associated with neurovascular conflict were selected.

Cranial nerves compression syndromes are a complex interdisciplinary problem, often poorly understood and undetectable by neurologists. Literature sources describe cases of neurovascular conflicts with all cranial nerves except for the olfactory one. A blood vessel (an artery, less often a vein), typically in the area where a nerve root exits the brain stem acts as a compressing agent. Clinical findings are diverse and associated with nerve hyperfunction. The most common manifestations are trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, and hemifacial spasm. Currently, implementation of standard cranial nerve neuroimaging protocol using high-field high-power MR scanners, MR angiography, and DVI tractography into the diagnosis allows to timely detect neurovascular conflict and determine treatment tactics.

Neurosurgical intervention should be considered in case of failure or poor tolerance of conservative treatment. In most cases, the operation of choice is microvascular decompression, the essence of which is to separate the compressing vessel from the nerve and insert a sponge between the nerve and the vessel.

**Keywords:** neurovascular conflict, neurovascular compression syndrome, cranial nerve hyperfunction syndrome, facial myokymia, trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, glossopharyngeal neuralgia, vestibular nerve compression, vestibular paroxysmia, intermediate nerve neuralgia, vagus nerve compression, microvascular decompression, rhizotomy, gamma surgery.

## РЕЗЮМЕ

### СИНДРОМЫ ГИПЕРФУНКЦИИ ЧЕРЕПНЫХ НЕРВОВ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР)

<sup>1,2</sup>Сирко А.Г., <sup>1</sup>Чеха Е.В., <sup>1</sup>Мизьякина Е.В.

<sup>1</sup>Днепропетровская Медицинская Академия МОЗ Украины, кафедра нервных болезней и нейрохирургии; <sup>2</sup>ГУ Днепропетровский региональный клинический госпиталь им. И. Мечникова, Украина

В обзоре представлен анализ ретроспективных и современных научных источников информации по вопросам нейро-васкулярных конфликтов большинства черепно-мозговых нервов с характерными клиническими синдромами; рассмотрены наиболее предпочтительные стратегии лечения, в том числе хирургические методы с глубиной поиска 10 лет (2010-2020 гг.). Проанализировано 58 выявленных релевантных источников об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике, дифференциальной диагностике, патоморфологической оценке и стратегиях лечения данной патологии.

На основании анализа и синтеза выявленной литературы определено современное состояние изученной патологии, в частности компрессионные синдромы черепно-мозговых

нервов являются сложной междисциплинарной проблемой, в большинстве случаев плохо понимаемой и недодиагностируемой неврологами. Клиника многообразна и связана с гиперфункцией нервов. Наиболее частыми проявлениями являются тригеминальная невралгия, гемифациальный спазм, языкоглоточная невралгия. В настоящее время внедрение в диагностику стандартного протокола нейровизуализации черепных нервов при помощи высокопольных МР-сканеров высокой мощности, МР-ангиографии и DVI-трактографии позволяет своевременно диагностировать нейроваскулярный конфликт и определить тактику лечения. Операцией выбора в большинстве случаев считается микроваскулярная декомпрессия, суть которой заключается в отделении компримирующего сосуда от нерва и установке прокладки между нервом и сосудом.

რეზიუმე

თავის ტვინის ნერვების ჰიპერფუნქციის სინდრომები. თანამედროვე მდგომები დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში (მიმოხილვა)

<sup>1</sup>ა.სირკო, <sup>1</sup>ე.ჩუხა, <sup>1</sup>ე.მიზიაკინა

<sup>1</sup>დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია, ნერვული სნეულებების და ნეიროქირურგიის კათედრა; <sup>2</sup>დნეპროპეტროვსკის იმენიკოვის სახელობის რეგიონული ჰოსპიტალი, უკრაინა

მიმოხილვაში წარმოდგენილია რეტროსპექტული და თანამედროვე სამეცნიერო წყაროების ანალიზი თავის ტვინის ნერვების ნეიროვასკულური კონფლიქტების

საკითხებზე, დამახასიათებელი კლინიკური სინდრომებით; განხილულია მკურნალობის უპირატესი სტრატეგიები, მათ შორის – ქირურგიული მეთოდები, ძიების სიღრმით - 10 წელი (2010-2020 წწ.). გაანალიზებულია გამოვლენილი 58 რელევანტური წყარო ამ პათოლოგიის ეტიოლოგიის, პათოგენეზის, კლინიკის, დიაგნოსტიკის, დიფერენციული დიაგნოსტიკის, პათომორფოლოგიური შეფასების და მკურნალობის სტრატეგიების შესახებ.

გამოვლენილი ლიტერატურის ანალიზის და სინთეზის საფუძველზე განსაზღვრულია შესწავლილი პათოლოგიის თანამედროვე მდგომარეობა, კერძოდ, ის, რომ თავის ტვინის ნერვების კომპრესიული სინდრომები წარმოადგენს დისციპლინათშორის პრობლემას, ხშირად – ცუდად გაგებულს და ბოლომდე არადიაგნოსტირებულს ნევროლოგების მიერ. კლინიკა მრავალფეროვანია და დაკავშირებულია ნერვების ჰიპერფუნქციასთან. ყველაზე ხშირ გამოვლინებას წარმოადგენს ტრიგემინური ნევრალგია, პემიფაციალური სპაზმი, ენა-ხახის ნევრალგია. დღეს დიაგნოსტიკაში თავის ტვინის ნერვების ნეიროვიზუალიზაციის სტანდარტული პროტოკოლის დანერგვა მაღალი სიმძლავრის მაგნიტურ-რეზონანსული სკანირების, მაგნიტურ-რეზონანსული ანგიოგრაფიის და DVI-ტრაქტოგრაფიის საშუალებით იძლევა ნეიროვასკულური კონფლიქტის დროული დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრის საშუალებას. შემთხვევათა უმეტესობაში არჩევანის ოპერაციად ითვლება მიკროვასკულური დეკომპრესია, რომლის არსი მდგომარეობს კომპრემირებული სისხლძარღვის მოცილებაში ნერვიდან და საფენის განთავსებაში ნერვსა და სისხლძარღვს შორის.

## TRAUMATIC BRAIN INJURIES IN CHILDREN IN PRACTICE OF PEDIATRIC HOSPITAL IN GEORGIA

Chikhladze N., Kereselidze M., Burkadze E., Axobadze K., Chkhaberdze N.

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia*

Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of death and disability worldwide and one of the major problems of Public Health [1-6]. Mortality from child traumatic injuries is 3-4 times higher in middle-income countries than in high-income countries [7,8]. Unfortunately, TBI is under-recognized and under-studied, particularly in many low- and middle- income countries [9-11]. Study of TBI reliable and high-quality data represents the basis for elaborating effective strategies for injury prevention [12].

Since 2014 the traumatic brain injury national reporting format for the hospitalized patients is in line with the International E-health standards (ICD-10 codes for each case, including special codes for external causes of the injury, NCSP codes for health intervention etc.). Since 2019 the country started introducing (piloting) Electronic Health Record (EHR) system, which potentially can collect all TBI related necessary information.

In 2018, the total number of hospitalized 0-17 age patients with TBI diagnosis (ICD-10 - S06) was 2314 in all medical facilities of Georgia. Patients were hospitalized in different hospitals in Tbilisi and regions, and the biggest number (12,8%) was hospitalized in Pediatric hospital. In 33 medical facilities was hospitalized up to 5 patients and in 23 medical facilities 5-10 TBI patients during the year. The aim of the research is to study epidemiological features of pediatric TBI based on the example of data from the biggest pediatric hospital in Georgia.

**Material and methods.** In this study we used descriptive statistics of NCDC official data.

**Results and discussion.** The total number of pediatric TBI patients during one year (2018) was 296, among them majority were male patients (61,1%), minority of patients were in 15-17 age group (12,5%) while in other three age group (10-14; 5-9 and 0-4) patients were distributed approximately equally (31,8%, 28,7% and 27,0%).

Table 1. Distribution of cases according Age, gender, mechanism of injury

Variables	Number of cases (296)	
	Abc.	%
Male	181	61.1
Female	115	38.9
<b>Age</b>		
0-4	80	27.0
5-9	85	28.7
10-14	94	31.8
15-17	37	12.5
<b>Mechanism of injury</b>		
RTI	56	18.9
Fall	197	66.6
Assault	0	0.0
Exposure to inanimate and animate mechanical forces	42	14.2
Other	1	0.3
<b>Type of addressing</b>		
Walk-in	220	74.3
Ambulance	50	16.9
Refferal	26	8.8
<b>Discharge status</b>		
Treatment completed	293	98.9
Died	3	1.00

Table 2. Distribution of cases according to the number of hospital days

Variables	Total	Distribution of cases according to the number of hospital days (296 cases - 1073 hospital days)							
		1 day		2-6 days		7-14 days		> 15 days and more	
		abc.	%	abc.	%	abc.	%	abc.	%
Male	181	100	55.2	61	33.7	12	6.6	8	4.4
Female	115	61	53.0	47	40.9	5	4.3	2	1.7
<b>Age</b>									
0-4	80	37	46.3	38	47.5	3	3.8	2	2.5
5-9	85	54	63.5	24	28.2	5	5.9	2	2.4
10-14	94	51	54.3	32	34.0	8	8.5	3	3.2
15-17	37	19	51.4	14	37.8	1	2.7	3	8.1
<b>Mechanism of injury</b>									
RTI - V01-V99	56	23	41.1	20	35.7	8	14.3	5	8.9
Fall - W00-W19	197	111	56.3	76	38.6	5	2.5	5	2.5
Assault - X85-Y09	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Exposure to inanimate and animate mechanical forces - W20-W64	42	27	64.3	12	28.6	3	7.1	0	0.0
Other	1	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
<b>Type of addressing</b>									
Walk-in	220	127	57.7	78	35.5	8	3.6	7	3.2
Ambulance	50	25	50.0	20	40.0	5	10.0	0	0.0
Refferal	26	9	34.6	10	38.5	4	15.4	3	11.5

Falls were the main cause of pediatric TBI (66,6%) cases, followed by RTI (18,9%) and exposure to inanimate and animate mechanical forces (14,2%). The type of addressing for majority of patents is (74,3%) walk-in, ambulance (16,9%) and referral (8,8%). Treatment was completed for 293 (98,9) patients, 3 (1%) patients died.

The total number of hospital days was 1073. In-patient treatment for less than one week was sufficient for 90,8% of treatment, same time, for the majority of patients (54,9%) the number of hospital stay days was one day, for 36,5% 2-6 days, for 6,4% 7-14 days and for 2,7% of patients more than 15 days. 2-6 days of in-patient treatment was needed for more girls rather than boys, while boys prevailed in all the other cases. The longest, more than 15 days of in-patient treatment was needed for 3,9% of TBI affected boys and for 0,9% of girls.

The highest number of one-day hospital stay was found among 5-9 years old patients (63,5%). One-day hospital stay was also required for more than half of cases in 10-14 year and 5-9 year old patient groups (54,3% and 51,4% respectively). Almost equal number of 0-4 year old patients required on-day (46,3%), and up to one week (47,5%) hospital stay.

The 7-14-day in-patient care was required for a biggest number of patients (9,6%) aged 10-14, equally in 5-9 and 0-4 age groups (5,9% and 5,0%, respectively). More than 15-days of hospital stay was most required in 15-17 yearage group (8.1%), equally in 5-9 and 10-14 age groups (2,4% and 2,1%, respectively).

56,3% of fall cases and 41,1% of RTI cases required one day hospital stay. 2-6 days hospital stay was required almost equally in fall and RTI groups (38,6% and 35,7% respectively). More than 15 days of hospital stay was required for 7,1% of RTI cases and for 2% of fall cases. Cases of exposure to inanimate and animate mechanical forces required one day hospital stay in 64,3% of cases. All these types of injuries prevailed in boys.

More than 15 days of in-patient care was required for 10 patients only, including 8 patients who were treated for up to 40 days, and two patients treated for 144 days (cause: RTI; Diagnosis: Traumatic cerebral oedema (S06.1)) and 146 days (cause: falling; Diagnosis: Other Intracranial Injuries (S06.8)). In both cases the patient was a male. Most of the RTI cases were equally found in 5-9 and 10-14 age groups (33,9%); Most of the cases of fall were found in 0-4 age group (31.5%), followed by 10-14 (39,5%) and 5-9 (28.9%) age groups.

Table 3. Mechanism of injury by age and sex

Mechanism of injury by age and sex					
RTI - V01-V99	Total	% in total number of RTI		Male	Female
0-4	10	17.9		4	6
5-9	19	33.9		13	6
10-14	19	33.9		10	9
15-17	8	14.3		5	3
All ages	56	100.0		32	24
Fall - W00-W19	Total	% in total number of Falls		Male	Female
0-4	62	31.5		28	34
5-9	57	28.9		46	11
10-14	60	30.5		36	24
15-17	18	9.1		13	5
All ages	197	100.0		123	74
Exposure to inanimate and animate mechanical forces - W20-W64	Total	% in total number of Exposure to inanimate and animate mechanical forces		Male	Female

Table 4. Distribution of cases according to the number of hospital days

ICD Diagnosis	Total	Distribution of cases according to the number of hospital days (296 cases - 1073 hospital days)							
		1 day		2-6 days		7-14 days		>15 days and more	
		abc.	%	abc.	%	abc.	%	abc.	%
S06.0 Concussion	249	158	63.5	90	36.1	1	0.4	0	0.0
S06.1 Traumatic cerebral oedema	1	0	0.0	0	0.0		0.0	1	100.0
S06.2 Diffuse brain injury	1	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
S06.3 Focal brain injury	18	2	11.1	7	38.9	7	38.9	2	11.1
S06.4 Epidural haemorrhage	11	0	0.0	4	36.4	4	36.4	3	27.3
S06.5 Traumatic subdural haemorrhage	9	0	0.0	5	55.6	3	33.3	1	11.1
S06.6 Traumatic subarachnoid haemorrhage	2	0	0.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0
S06.8 Other intracranial injuries	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
S06.9 Intracranial injury, unspecified	4	1	25.0	1	25.0	0	0.0	2	50.0

Table 5. Distribution of fatal cases according to the age, gender, ICD Diagnosis

<b>Fatal cases (3)</b>	
<b>Gender</b>	
Male	3
Female	0
<b>Age</b>	
0-4	1
5-9	0
10-14	1
15-17	1
<b>ICD Diagnosis</b>	
S06.2 Diffuse brain injury	1
S06.9 Intracranial injury, unspecified	2
<b>Mechanism of injury</b>	
RTI - V01-V99	3
<b>Type of addressing</b>	
Walk-in	2
Ambulance	1
<b>Length of stay (days)</b>	
1	1
7-14	1 (7 days)
15 and more	1 (19 days)

One day hospital stay was required for the majority of walk-in patients (57.7%) and for the half of the patients (50%) transported by ambulance. For the referral cases, one day hospital stay and 2-6 days hospital stay was required almost equally (34,6% and 38.5% respectively). More than 15 days of hospital stay was required for referral cases (7,7%) and walk-in patients (2,7%).

84% of cases were diagnosed of Concussion S06.0, followed by Focal brain injury S06.3 (6.1%), Epidural haemorrhage S06.4 (3,7%) and Traumatic subdural haemorrhage S06.5 (3,0%). 63.5% of Concussion cases required one day hospital stay and 36,1% required up to one week hospital stay.

Focal brain injury and Epidural haemorrhage cases equally required up to one week and up to two weeks hospital stay (38,9% and 36,4% respectively). Out of 4 patients with diagnosis of Intracranial injury, unspecified S06.9, 2 patients died and one required hospital care for 144 days.

In-patient treatment was completed in 98,9% of cases and three patients died. All three patients with lethal outcome were males from different age groups (0-4, 10-14 and 15-17). The duration of hospital stay was different - 1 day, 7 days and 19 days. The cause of lethal injury was RTI, the diagnosis were S06.9 Intracranial injury, unspecified, in two cases and S06.2 diffuse brain injury, in one case.

Our research revealed that, based on the data analysis any type of TBIs are generally more common in boys than in girls. More than 15 days of in-patient treatment was also required in boys. TBI cases are highest in children aged 10-14. The TBI's leading cause was falling. Falling was the main cause of injury in children aged 0 to 4 years and RTI in children aged 5 to 14

years. 56.3% of those patients required one day hospital stay. Most of the TBI patients (74,3%) had walked-in in the hospital. In-patient treatment was completed in 98.9% of cases, three male patients (1%) died. In all three cases of lethal outcome, the cause of injury was RTI.

Thus, the statistical data analysis of Georgia's largest children's hospital has made clear how TBI cases are distributed according to sex and age groups, mechanism of injury and type of addressing, as well as diagnosis and hospitalization days, including the reasons for lethal outcomes. However, based on existing data, it was possible to study just part of TBI epidemiological properties.

**Conclusion.** Traumatic brain injury national reporting formats do not cover information about location and time of injuries, place of occurrence, therapeutic treatment and severity of the illness. In official statistics there is no case-based information about patients, which got the care in the emergency department. Accordingly, current official data reflects incomplete picture on the TBI in the country, including pediatric TBIs. It is necessary to conduct TBI retrospective study to evaluate TBI's complete epidemiological properties.

**Acknowledgement.** The work reported in this publication was funded by the NIH-Fogarty International Trauma Training Program 'iCREATE: Increasing Capacity for Research in Eastern Europe' and INITIaTE: International Collaboration to Increase Traumatic Brain Injury in Europe, both at the University of Iowa and the Cluj School of Public Health (National Institutes of Health, Fogarty International Center 2D43TW007261 and 5R21NS098850).

## REFERENCES

1. Adam J Wells, Peter JA Hutchinson. The management of traumatic brain injury Surgery (Oxford). Volume 36, Issue 11 2018, pp. 613-620.
2. Takashi ARAKI, Hiroyuki YOKOTA and Akio MORITA.: Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. 2017, 57(2): 82-93.
3. Eenan HT, Runyan DK, Nocera M. Longitudinal follow-up of families and young children with traumatic brain injury. Pediatrics 2006; 117:1291-7.
4. Ryan NP, van Bijnen L, Catroppa C, et al. Longitudinal outcome and recovery of social problems after pediatric traumatic brain injury (TBI): Contribution of brain insult and family environment. Int J Dev Neurosci. 2016; 49:23-30.
5. Keenan HT, Bratton SL. Epidemiology and outcomes of pediatric traumatic brain injury. Dev Neurosci 2006; 28:256-63.
6. Sung Shin Teng, Shu-Ling Chong. Pediatric traumatic brain injury - a review of management strategies. 2018, 2:25.
7. S. Bartlett. The problem of children's injuries in low-income countries: a review Health Policy Plan, 17 (2002), pp. 1-13.
8. Corinne Peek-Asa Adnan A.Hyder. Injury Prevention and Control: The Public Health Approach. The Oxford Textbook of Public Health, 2011, pp.1-51.
9. Dewan MC, Mummareddy N, Wellons JC, et al. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review. World Neurosurg, 2016; 91:497-509.e1.
10. Schneier AJ, Shields BJ, Hostetler SG, et al. Incidence of pediatric traumatic brain injury and associated hospital resource utilization in the United States. Pediatrics 2006; 118:483-92.
11. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. Lancet Public Health 2016; 1: e76-e83.
12. Ministry of labour, health and social affairs of Georgia national centre for disease control and public health. Health Care Statistical Yearbook 2017. Georgia, 2018.

## SUMMARY

### TRAUMATIC BRAIN INJURIES IN CHILDREN IN PRACTICE OF PEDIATRIC HOSPITAL IN GEORGIA

**Chikhladze N., Kereselidze M., Burkadze E., Axobadze K., Chkhaberidze N.**

*I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia*

Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of death and permanent disability in children and adolescents. Study of TBI with reliable and high-quality data represents the basis for effective strategies for injury prevention.

The database of the National Center for Disease Control and Public Health of Georgia for 2018 was studied to identify TBI cases treated at the largest children's hospital in Georgia. Cases were included based on the S06 diagnosis coded of ICD-10. Descriptive statistics were used to describe traumatic brain injuries.

M. Iashvili Childrens' hospital treated 296 pediatric brain injuries in 2018. TBIs were more common in boys (n=180, 61,1%) than in girls (n=116, 38,9%), and patients aged 10 -14 were most frequent. 8 (4,4%) of male patients and 2 (1,7%) of female patients required more than 15 days of in-patient treatment. More than two thirds of children had suffered TBI due to falling 198

(66.6%), followed by road traffic injuries 56 (18.9%) and other type of blunt force 42 (14.2%). 54.3% of all TBI patients required at least one day of hospital stay. Most of the TBI patients 220 (74,3%) were brought to the hospital by private transportation. In-patient treatment was completed in 293 (98.9%) of cases, three (1%) male patients died. In all three cases of lethal outcome, the cause of injury was road traffic.

Based on existing data, it was possible to study just part of TBI epidemiological properties. TBI national reporting formats do not cover information about location and time of injuries, place of occurrence, therapeutical treatment and severity of the illness. To study the full epidemiological picture of TBI, retrospective studies based on the medical history in hospitals are needed.

**Keywords:** traumatic brain injury, pediatric injuries, epidemiological characteristics, national reporting system.

## РЕЗЮМЕ

### ЧЕРЕПО-МОЗГОВЫЕ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ДЕТСКОЙ БОЛЬНИЦЫ В ГРУЗИИ

**Чихладзе Н.Н., Кереселидзе М.Т., Буркадзе Э.З., Ахобадзе К.А., Чхаберидзе Н.В.**

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

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является основной причиной смерти и постоянной нетрудоспособности у детей и подростков. Исследование ЧМТ с достоверными и высококачественными данными является основой для эффективных стратегий профилактики травматизма.

Изучена база данных Национального центра контроля заболеваний и общественного здоровья Грузии за 2018 г. для выявления случаев ЧМТ, пролеченных в детской больнице им. Иашвили в Грузии. Случаи были включены на основании диагноза S06, кодированного классификатором ICD-10. Описательные статистические данные использованы для описания черепно-мозговых травм.

В течение 2018 г. в детской больнице им. М. Иашвили прошли лечение 296 пациентов с черепно-мозговой травмой. ЧМТ чаще встречалась у мальчиков (n=180, 61,1%), чем у девочек (n=116, 38,9%), самый высокий показатель наблюдался в возрастной группе 10-14 лет. 8 (4,4%) пациентов мужского пола и 2 (1,7%) пациентов женского пола нуждались в стационарном лечении более 15 дней. 198 (66,6%) детей перенесли ЧМТ из-за падения, 56 (18,9%) - вследствие дорожно-транспортных происшествий 42 (14,2%) получили ЧМТ от различных видов удара. 160 (54,3%) пациентов с ЧМТ требовали не менее одного дня пребывания в стационаре. 220 (74,3%) пациентов с ЧМТ были доставлены в больницу частным транспортом. Стационарное лечение было завершено в 293 (98,9%) случаев, 3 (1%) пациента мужского пола умерли. Во всех трех случаях летального исхода причиной травмы было дорожно-транспортное происшествие. На основании имеющихся данных возможно изучить только часть эпидемиологических характеристик ЧМТ. Национальная система отчетности ЧМТ не включает информацию о локации и времени получения травм, месте возникновения, терапевтическом лечении и тяжести заболевания. Для изучения полной эпидемиологической картины ЧМТ необходимы ретроспективные исследования, основанные на истории болезни в больницах.

## რეზიუმე

თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებები ბავშვებში პედიატრიული ჰოსპიტლის მაგალითზე საქართველოში

ნ.ჩიხლაძე, მ.კერესელიძე, ე.ბურკაძე, კ.ახობაძე, ნ.ჩხაბერია

ი.ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ბავშვებსა და მოზარდებში თავის ტვინის ტრავმული დაზიანება წარმოადგენს სიკვდილიანობის და მუდმივი შეზღუდული შესაძლებლობების განმაპირობებელ წამყვან მიზეზს. თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებების შესწავლა საიმედო და მაღალი ხარისხის მონაცემების საფუძველზე არის პრევენციის ეფექტიანი სტრატეგია.

შესწავლილია საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის 2018 წლის მონაცემთა ბაზა თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებების იმ შემთხვევების იდენტიფიცირებისთვის, რომელთა მკურნალობაც მიმდინარეობდა საქართველოს ბავშვთა ჰოსპიტალში. შემთხვევების შერჩევა მოხდა ICD-10-ის მიხედვით S06 დიაგნოზის საფუძველზე. აღწერილობითი სტატისტიკური მონაცემები გამოყენებული იყო თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებების აღწერის მიზნით.

2018 წლის განმავლობაში მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ჰოსპიტალში მკურნალობდა 296 პაციენტი

თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებით. თავის ტვინის ტრავმული დაზიანება უფრო ხშირი იყო ვაჟებში 180 (61,1%), გოგონებთან შედარებით - 116 (38,9%). ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა ასაკობრივ კატეგორიაში 10-14 წელი. მამრობითი სქესის 8 (4,4%) პაციენტს და მდედრობითი 2 (1,7%) პაციენტების სტაციონარული მკურნალობა დასჭირდა 15 დღეზე ხანგრძლივად. 198 (66,6%) ბავშვმა თავის ტვინის დაზიანება მიიღო დაცემის შედეგად, 56 (18,9%) შემთხვევაში მიზეზი იყო საგზაო-სატრანსპორტო შემთხვევა, ხოლო 42 (14,2%) - დარტყმა. 160 (54,3%) პაციენტს დასჭირდა ერთდღიანი ჰოსპიტალიზაცია. 220 (74,3%) პაციენტმა ჰოსპიტალში ტრანსპორტირებული იყო კერძო სატრანსპორტო საშუალებით. სტაციონარული მკურნალობა დასრულდა 293 (98,9%) შემთხვევაში, სამი (1%) მამრობითი სქესის პაციენტი გარდაიცვალა. სამივე ლეტალური შედეგის მიზეზი იყო საგზაო-სატრანსპორტო შემთხვევა.

არსებული მონაცემების საფუძველზე, შესაძლებელი გახდა თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების ეპიდემიოლოგიური მახასიათებლების მხოლოდ ნაწილის შესწავლა. თავის ტვინის ტრავმული დაზიანებების ეროვნული ანგარიშების ფორმატი არ მოიცავს ინფორმაციას ტრავმის ლოკაციისა და დროის, მიღების ადგილის, თერაპიული მკურნალობისა და დაავადების სიმძიმის შესახებ.

თავის ტვინის ტრავმული დაზიანების სრული ეპიდემიოლოგიური სურათის შესასწავლად აუცილებელია ჰოსპიტლებში სამედიცინო ისტორიებზე დაფუძნებული რეტროსპექტული კვლევების ჩატარება.

## МИКРОБНЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ НЕСЪЕМНОЙ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРОЙ

<sup>1</sup>Горзов Л.Ф., <sup>1</sup>Криванич В.М., <sup>1</sup>Мельник В.С., <sup>2</sup>Дробнич В.Г., <sup>1,2</sup>Бойко Н.В.

<sup>1</sup>ГВУЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский и учебный центр молекулярной микробиологии и иммунологии слизистых оболочек, ГВУЗ «Ужгородський національний університет», Украина

Оральная микробиота способна колонизировать поверхность зубов и тканей слизистой оболочки полости рта, образуя специфические ассоциации [32]. Причем ее свойства, приводящие к патологическим изменениям тканей пародонта, нарушениям физико-химических процессов в ротовой полости и дегенеративно-дистрофическим изменениям зубочелюстного аппарата в значительной степени определяются соотношением микроорганизмов в указанных ассоциациях [9,35].

Известным побочным эффектом лечения несъемной ортодонтической аппаратурой (НОА) является заметное по многим показателям ухудшение состояния оральной микробиоты [10,16,23], в результате чего существенно повышается риск возникновения различных заболеваний ротовой полости, в частности хронического катарального

гингивита (ХКГ), доля которого составляет 38% [4]. Данное заболевание трудно поддается лечению, а наличие НОА затрудняет выполнение процедур личной и профессиональной гигиены, направленных на устранение его этиологических факторов [14]. Особенно актуальной эта проблема является для детей – самых многочисленных пользователей НОА. Для ее решения необходимо детально исследовать процессы формирования оральной микробиоты в присутствии НОА и выявить их связь с ХКГ [31]. При этом важно выявить микроорганизмы, которые являются ключевыми для этих процессов – микробные маркеры (ММ). Последние необходимы для разработки современных инструментов, направленных на решение данной проблемы, а именно моделей (подвергнутых процедуре машинного обучения или глубокого машинного обучения [5,17]), способ-

ных, например, определять по ММ вероятность развития ХКГ при использовании конкретным пациентом несъемной ортодонтической аппаратуры. Успешность этих моделей существенно зависит от правильности выбора исходных данных для них, в нашем случае – ММ. Поэтому процедуре такого выбора, которая именуется feature selection, уделяют особое внимание [12,24].

Первичными экспериментальными данными являются сведения об изменении во времени качественного и количественного состава оральной микробиоты у условно здоровых пользователей НОА и у заболевших ХКГ пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой. А при организации эксперимента следует принять во внимание ожидаемую зависимость получаемых результатов от возраста пациентов [23]. Что касается методов извлечения требуемой информации из первичных экспериментальных данных, то согласно результатам работы [13] весьма перспективным является корреляционный анализ [1,6]. И это отвечает естественному предположению, что корреляционные связи различных видов микроорганизмов орального микробиома могут отражать реальное взаимодействие составляющих его биопленок или других микробных ассоциаций. К тому же корреляционный анализ является необходимой составляющей вышеупомянутой процедуры «feature selection». Кроме него чрезвычайно перспективными в плане поиска эффективных микробных маркеров могут оказаться и другие инструменты из арсенала “feature selection”, в первую очередь метод главных компонент “Principal Component Analysis”, факторный анализ и кластерный анализ [30].

Целью исследования является определение характеристик процесса изменений орального микробиома при ношении несъемной ортодонтической аппаратуры не заболевшими и заболевшими хроническим катаральным гингивитом подростков и определение микробных маркеров этого процесса.

**Материал и методы.** Участниками эксперимента были подростки 12-15 лет, которые до установки несъемной ортодонтической аппаратуры имели здоровые ткани пародонта. Из них, после первого обследования, проведенного через три месяца после начала использования НОА, были сформированы две группы.

I группа (здоровые подростки) – 30 детей (15 девочек и 15 мальчиков), не заболевших ХКГ в процессе ношения НОА.

II группа (подростки с ХКГ) – 32 детей (17 девочек и 15 мальчиков) с хроническим катаральным гингивитом, возникшем в процессе ортодонтического лечения.

Количественную клиническую оценку пародонтологического статуса пациентов проводили с помощью известных индексов: состояние общей гигиены полости рта характеризовали индексом ОНI-S [19], состояние гигиены с учетом НОА – индексом Улитовского–Ореховой [7] (индекс UO), степень воспаления десен определяли по индексу РМА в модификации С. Парма [29] и по гингивальному индексу (сокращенно – GI) [26].

Материалом микробиологических исследований (ММИ) были смывы ротовой полости конкретных пациентов. Определение видового состава орального микробиома проводили на третьем месяце ортодонтического лечения (первый этап), на шестом (второй этап) и на двенадцатом месяце (третий этап). Лечение ХКГ во время данного исследования не проводили.

Изоляцию, идентификацию, а также определение содержания представителей орального микробиома в ММИ (по количеству колониеобразующих единиц – КОЕ – в единице объема) осуществляли классическим культуральным методом [8] с использованием рутинных методик посева и применением хромогенных селективных питательных сред, в частности микроорганизмы, относящиеся к основной выбранной нами группе (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, семейство *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.* и *Actinobacillus spp.*) выделяли, используя среды и типичные разведения, указанные в таблице 1 (о выборе этой группы микроорганизмов см. далее).

В данном эксперименте мы не ограничивались выделением только аэробных микроорганизмов, поэтому посевы осуществляли и на других селективных питательных средах, в частности на Enterococcus Agar, среде Блаурокка, агар Хенеля, Bismuth Sulfitе Agar, Bacteroides Bile Esculin Agar, что обеспечивало возможность определения всего спектра адекватных нашей проблеме микроорганизмов, идентифицирующихся классическим культуральным методом.

Для более полного выявления культурально-биохимических свойств орального микробиома базовые микробиологические методики дополняли использованием полуавтоматических биохимических тест-систем API 32E, API NH, API 20 C AUX, API STREP, API STAPH, API 20 NE, API 50 CH, API 50 CHB, API CANDIDA, API CORYNE («BioMérieux», Франция) и ANAERO-test 23 STREPTOT-test 16 STAPHY-test 16 CANDIDA-test 21 ENTERO-test 24 PLIVA («Lachema Diagnostika sro», Чехия).

Таблица 1. Селективные питательные среды и типичные разведения, использовавшиеся для выделения микроорганизмов выбранной группы

Микроорганизмы	Питательные среды	Типичные разведения
<i>Streptococcus spp.</i>	Streptococcus Agar	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>7</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	Yolk-Salt Agar	10 <sup>2</sup> – 10 <sup>6</sup>
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	Endo Agar, Simmons' Citrate Agar;	10 <sup>5</sup> – 10 <sup>8</sup> ;
	Среда Плоскирева	10 <sup>3</sup>
<i>Lactobacillus spp.</i>	Lactobacillus MRS Agar	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>7</sup>
<i>Veillonella spp.</i>	Veillonella Agar Base	10 <sup>1</sup> – 10 <sup>5</sup>
<i>Neisseria spp.</i>	Müller-Hinton Agar	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>5</sup>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Nutrient Agar	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>6</sup>
<i>Candida spp.</i>	Sabouroud Agar	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>5</sup>
<i>Actinobacillus spp.</i>	Hottinger's Agar	10 <sup>3</sup> – 10 <sup>7</sup>

Все выполненные в данной работе микробиологические исследования отвечали общепринятым требованиям к унификации микробиологических методов, применяемых в клинично-диагностических лабораториях.

Базовый статистический анализ экспериментальных данных осуществляли известными методами описательной статистики и статистического вывода (statistical inference) [1,6], используя программный пакет OriginPro фирмы OriginLab для численного анализа данных и научной графики [21].

Для выявления маркеров процесса формирования оральной микробиоты у детей с НОА (как заболевших, так и не заболевших ХКГ) использовали корреляционный анализ данных [2,15,27], а также методы многомерной статистики [30] – анализ главных компонент [22,25,33], факторный анализ [3,18,34] и кластерный анализ [3,30,34]. При этом использовали современные возможности указанных видов анализа, реализованные в библиотеках Data Science и Machine Learning для языка Python [5,17]. Расчеты проводили в специально созданной для научных исследований среде Anaconda – Python [20].

**Результаты и обсуждение.** Для каждого обследуемого из группы здоровых детей и группы детей с ХКГ определяли на каждом из трех этапов эксперимента – то есть всего в 186 случаях – качественный и количественный состав оральной микробиоты. С наибольшей частотой (выше 75% независимо от этапа) выявляли *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.* и *Actinobacillus spp.* Список этих микроорганизмов (он уже представлен в таблице 1), условно назовем первым.

Со значительно меньшими частотами выделяли как у здоровых, так и у заболевших ХКГ детей *Lactococcus spp.* (16.1%), *Enterococcus spp.* (38.7%), *Escherichia spp.* (21.0%), *Enterobacter spp.* (35.5%), *Bacillus spp.* (14.5%) и *Klebsiella spp.* (6.4%) и лишь в единичных случаях идентифицировали *Pseudomonas spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.* и *Prevotella spp.* Список этих микроорганизмов назовем вторым.

Как показали расчеты, получение статистически значимых ( $p < 0,05$ ) результатов анализа первичных данных при имеющейся численности обеих задействованных в эксперименте групп подростков возможно лишь для микроорганизмов из первого списка [1]. Что касается второго списка, то он требует формирования значительно больших групп.

Общую картину полученных первичных экспериментальных данных дает рис. 1. На нем представлены средние значения 13 показателей (гигиенических индексов ОНI-S, УО, РМА и GI и логарифмов концентраций микроорганизмов из первого списка), полученных на всех трех этапах исследования обеих групп детей. Полу жирными “усами” (отложенными вниз от вершин диаграмм) изображена стандартная погрешность среднего (SE), а тонкими “усами” (отложенными вверх от вершин диаграмм), представлено стандартное отклонение SD [1]. В нашем случае величина SD для каждой диаграммы указывает насколько разными у пациентов могут быть значения соответствующего показателя, т.е. насколько существенной является персонифицированность его значений.

Из рис. 1 видно, что для большинства показателей их средние значения для группы детей с ХКГ заметно (и статистически значимо) превышают таковые для группы здоровых детей. Но высокие во многих случаях значения SD свидетельствует о том, что в обеих группах, несмотря на

такое превышение, имеются пациенты с близкими значениями того или иного показателя и, следовательно, его повышенное значение не может быть существенным фактором ХКГ. Из рисунка видно также, что если временные изменения средних значений и имеют место, то они не являются яркими, легко прослеживаемыми, а наличие погрешностей дополнительно обуславливает неперспективность выяснения динамики оральной микробиоты через временные зависимости средних значений исследуемых показателей. Поэтому нами выполнен корреляционный анализ данных о значениях 13 приведенных на рис. 1 показателей, полученных для каждого пациента обеих групп на всех трех этапах исследования.

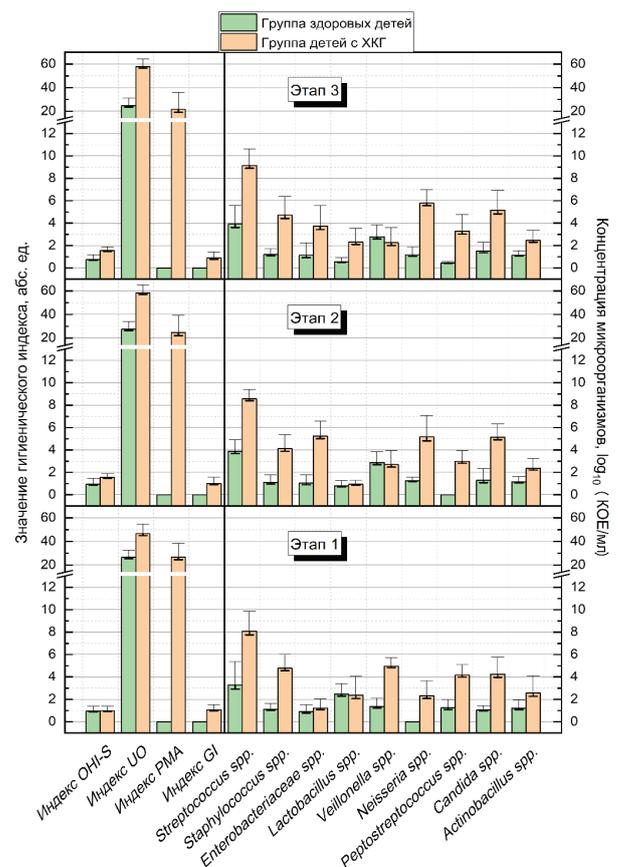


Рис. 1. Средние значения гигиенических индексов и логарифмов концентраций микроорганизмов на трех этапах исследования группы здоровых подростков и группы подростков с ХКГ. Полу жирным “усами” (отложенными вниз от вершины диаграммы), изображена погрешность SE – стандартная погрешность среднего, а тонкими “усами” (отложенными вверх от вершины диаграммы), представлено стандартное отклонение SD

**Корреляционный анализ данных.** Результатами корреляционного анализа являются наборы коэффициентов  $r$  парных корреляций Пирсона (вместе с уровнями  $p$  их статистической значимости) [1] для всех пар указанных показателей из соответствующих наборов исходных данных. В нашем случае речь может идти, в частности, о 6-ти наборах исходных данных (3 – для группы здоровых детей и 3 – для группы детей с ХКГ), отвечающих I, II и III этапам ортодонтической

го лечения. Корреляционные коэффициенты  $r$  из этих наборов можно назвать статическими, поскольку они определяются теми взаимосвязями указанных показателей, которые имеют место на определенный момент (этап) исследования. Но нас больше интересуют не отдельные моменты, а процесс ортодонтического лечения. Корреляционные характеристики последнего можно, очевидно, определить лишь путем корреляционного анализа сразу всех экспериментальных данных, полученных для каждой из исследуемых групп пациентов, т.е. полного (объединяющего данные I, II и III этапов) набора сведений о 13 вышеуказанных показателях для группы здоровых детей, и аналогичного полного набора данных для группы детей с ХКГ. Коэффициенты  $r$  парных корреляций, полученные из таких полных наборов, можно назвать динамическими, поскольку они характеризуют степень синхронности поведения соответствующих пар показателей во времени в течение I, II и III этапов эксперимента.

Отметим, что в литературе по данной тематике по сей день отсутствуют какие-либо сведения о динамических корреляционных коэффициентах. Есть лишь единичные данные [13] о статических коэффициентах, которые непосредственно не характеризуют исследуемую динамику.

Указанные полные наборы исходных данных мы дополнили 14-м показателем – номером этапа исследования (далее – показатель “Этапы”). Соответственно появились дополнительные полезные корреляционные коэффициенты, характеризующие тенденцию к изменению каждого из 13 вышеуказанных показателей во времени. Однако показатель “Этапы” принимает, в отличие от остальных, ранговые (порядковые) значения. Поэтому порождаемые им дополнительные корреляционные коэффициенты мы вычисляли отдельно, по

алгоритму Спирмена [1]. Уровень  $p$  статистической значимости корреляционных коэффициентов Пирсона и Спирмена рассчитывали по двусторонним (two-tailed) тестам.

Принимали во внимание только статистически значимые коэффициенты ( $p < 0.05$ ) с достаточно высокими абсолютными значениями ( $|r| \geq 0.4$ ). Схемы этих существенных корреляций для группы здоровых детей и детей с ХКГ приведены на рисунках 2а и 2б. Подписанными кружками представлены соответствующие показатели; двойными кружками изображены пары сильно коррелирующих показателей (т.е. тех, для которых значения корреляционных коэффициентов  $r$  близки к 1); сплошные и пунктирные линии отображают соответственно положительные и отрицательные корреляционные связи (они подписаны значениями  $r$ ); толщины линий приблизительно отвечают абсолютным значениям корреляционных коэффициентов  $r$ ; стрелки вверх (вниз) отображают статистически значимые корреляции показателя “Этапы” с соответствующими стоматологическими или микробными показателями, т.е. демонстрируют тенденции к увеличению (уменьшению) последних во времени.

Отметим, что двойной кружок, представляющий на рис. 2а пару сильно коррелирующих стоматологических показателей OHI-S и UO, характеризуется значением  $r=0.93$ , а стрелки на кружках *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Lactobacillus spp.* отвечают корреляциям с показателем “Этапы”, характеризующимся значениями  $r=0.53, 0.68, -0.50$  и  $-0.76$ , соответственно. На рис. 2б двойные кружки, представляющие пары сильно коррелирующих стоматологических показателей OHI-S, UO и PMA, GI, характеризуются одинаковыми значениями  $r=0.99$ , а стрелки на кружках *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* и на двой-

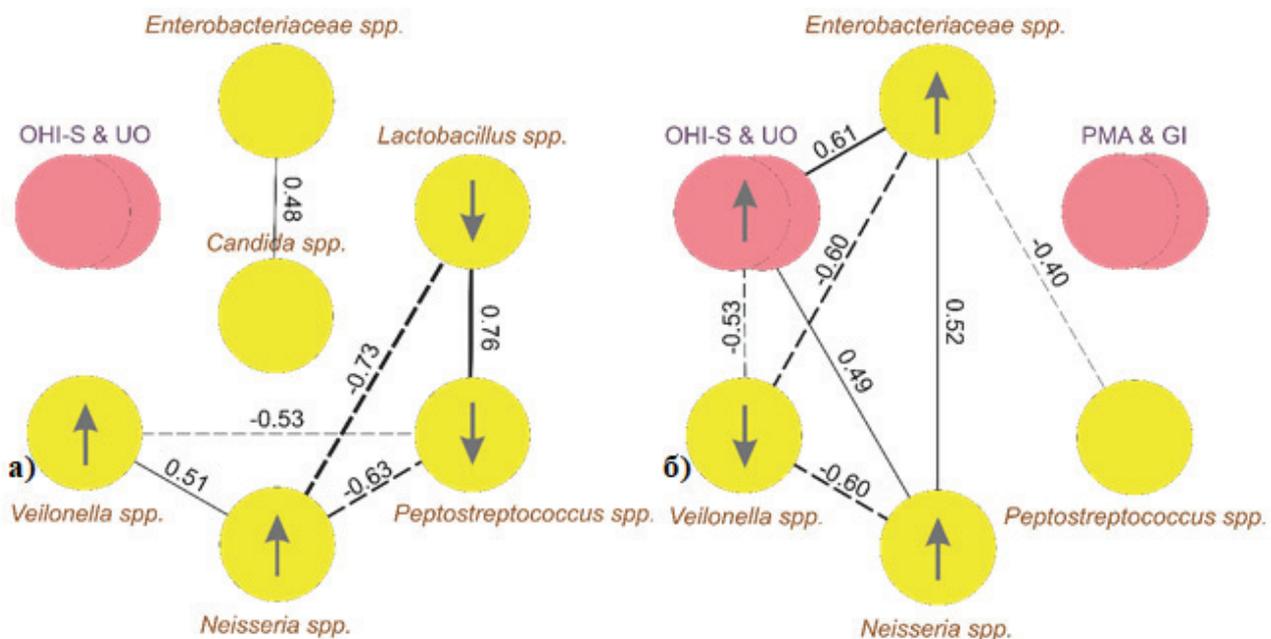


Рис. 2. Схемы выявленных статистически значимых динамических корреляций показателей состояния ротовой полости в процессе ношения НОА а) здоровыми детьми и б) детьми с ХКГ. Подписанными кружками представлены соответствующие показатели; двойными кружками изображены пары сильно коррелирующих показателей ( $r$  близко к 1); сплошные и пунктирные линии отображают соответственно положительные и отрицательные корреляционные связи (они подписаны значениями  $r$ ); толщины линий приблизительно отвечают абсолютным значениям корреляционных коэффициентов  $r$ ; стрелки вверх (вниз) представляют обнаруженные статистически значимые тенденции к увеличению (уменьшению) во времени значений соответствующих показателей

ном кружке ОНІ-S & UO отвечают корреляциям с показателем «Этапы», характеризующимся значениями  $r = -0.69, 0.67, 0.49$  и  $0.53$  соответственно.

Рисунки 2а, 2б (далее – схема 1 и схема 2) демонстрируют заметные отличия в формировании состояния ротовой полости при ношении НОА здоровыми и заболевшими ХКГ детьми. Ключевыми микроорганизмами здесь являются *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Peptostreptococcus spp.* – для схемы 1 и *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* – для схемы 2, поскольку микроорганизмы каждого из указанных семейств формируют наибольшее количество существенных корреляционных связей с другими составляющими орального микробиома. Схемы 1 и 2 отличаются, в первую очередь, именно структурами этих связей. Следует также отметить, что по прочности связей в схеме 1 выделяются *Lactobacillus spp.*, а в схеме 2 – *Veillonella spp.* При этом *Lactobacillus spp.* фигурируют в качестве ключевых микроорганизмов лишь в схеме 1, а в схеме 2 вместо них появляются другие ключевые микроорганизмы – *Enterobacteriaceae spp.*

Из иных отличий этих схем следует отметить: а) тенденции к возрастанию (схема 1) и спаданию (схема 2) количества *Veillonella spp.* во времени, б) наличие (схема 1) и отсутствие (схема 2) значимой корреляционной связи *Enterobacteriaceae spp.* – *Candida spp.*, а также в) отсутствие (схема 1) и наличие (схема 2) корреляций между концентрациями ключевых микроорганизмов и значениями гигиенических индексов OSI-H, UO.

Представленные результаты корреляционного анализа позволяют достаточно четко ранжировать разные составляющие орального микробиома по таким признакам, как количество и прочность создаваемых корреляционных связей, а также специфичность последних для микробиомов здоровых и заболевших ХКГ детей с НОА. Выраженность этих признаков очевидно важна для искомым микробных маркеров процесса изменений орального микробиома при ношении несъемной ортодонтической аппаратуры не заболевшими и заболевшими ХКГ детьми. И в этом плане явно выделяются вышеуказанные ключевые микроорганизмы *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* и *Peptostreptococcus spp.*

Но результаты корреляционного анализа еще оставляют открытыми такие вопросы по потенциальным маркерам: а) отвечают ли указанные ключевые микроорганизмы тем особенностям структуры исходных экспериментальных данных, которые надежно «привязаны» к устойчивым закономерностям формирования орального микробиома у здоровых и заболевших ХКГ детей с НОА, б) нет ли других показателей микробиома, которые хоть и не выделяются в плане корреляционных связей, но, тем не менее, существенно определяют указанные особенности структуры данных.

Для поиска ответа на эти вопросы перспективным является использование современных реализаций метода главных компонент и факторного анализа [5,17,30].

Метод главных компонент (РСА) и факторный анализ данных. Использовались те же два полных набора исходных данных, что и в случае корреляционного анализа, но после их некоторой модификации. Последняя заключалась в том, что, во-первых, оба набора подверглись необходимой для реализации метода РСА процедуре автошкалирования [5]. Во-вторых, из обоих наборов были изъяты стоматологические показатели хронического катарального гингивита – РМА и GI. Дело в том, что маркерная роль этих показате-

лей понятна и при этом, как следует из результатов корреляционного анализа, они не имеют статистически значимых корреляционных связей с другими показателями. К тому же РМА и GI, будучи маркерами уже развившегося заболевания, очевидно, избыточны в плане использования в вышеупомянутых моделях машинного обучения (способных по введенным в них значениям маркеров конкретного пациента определять вероятность развития у него ХКГ при ношении несъемной ортодонтической аппаратуры). Итого оставлено 12 показателей: индексы OSI-H и UO, логарифмы концентраций микроорганизмов *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Actinobacillus spp.* и ранговый показатель «Этапы» для нулевой стадии исследования.

Полученные таким образом модифицированные наборы исходных данных (НИД) для группы здоровых детей и детей с ХКГ будем называть НИД1 и НИД2, соответственно.

Рассмотрим сначала набор НИД1. Каждый из 30-ти участников группы здоровых детей представлен в НИД1 тремя точками, а точка, в свою очередь, представляет значения 12 вышеуказанных показателей, полученных для данного участника на соответствующем этапе исследования (первом, втором или третьем). Итак, набор данных НИД1 можно рассматривать как три группы (кластера) точек в 12-мерном пространстве указанных показателей (каждый кластер состоит из 30 точек). Абсолютно аналогично можно представлять и набор данных НИД2: это трио кластеров в том же 12-мерном пространстве, только теперь каждый кластер состоит из 32 точек – по количеству пациентов в группе детей с ХКГ.

Эти две многомерные картины кластеров содержат сведения о динамике формирования оральной микробиоты при ношении НОА здоровыми и заболевшими ХКГ детьми.

Метод РСА позволяет выявить существенные особенности этих картин путем перехода от 12 исходных показателей к новым характеристикам, которые называются главными компонентами (ГК) и обозначаются как PC1, PC2 и так далее. В нашем случае их может быть не более 12 (количество исходных показателей). Каждая главная компонента является специфической комбинацией исходных показателей, соответствует конкретной особенности указанной картины и объясняет определенный процент дисперсии исходных данных (вместе все 12 главных компонент объясняют 100% дисперсии). Обычно, а также в нашем случае, этот процент наибольший для PC1 и быстро падает с увеличением номера ГК, что демонстрируют данные таблицы 2, т.е. основными являются ГК с малыми номерами. Соответственно наиболее значимыми из исходных показателей – потенциальными маркерами – являются те, которые играют наибольшую роль в формировании ГК с малыми номерами. Для нахождения таких показателей в нашем случае достаточно, как показывает анализ, ограничиться четырьмя первыми ГК.

Следует выяснить, насколько существенной является роль каждого из 12 исходных показателей в формировании четырех указанных ГК. Для решения этой задачи мы на основании теории РСА [22] рассчитали дисперсии  $V$ , которые тратит каждый из исходных показателей на формирование каждой конкретной ГК. Согласно поставленной задаче, нас интересуют лишь наиболее существенные из потраченных дисперсий  $V$ . При этом критерием существенности  $V$  можно считать превышение ею среднего значения  $V_{cp}$ , т.е. величины  $V$ , усредненной в рамках конкретной ГК по всем ис-

ходным показателям. Далее эти превышающие  $V_{\text{сп}}$  значения  $V$  обозначим как  $V_{>}$ . Для компонент PC1, PC2, PC3 и PC4 они приведены в таблице 3. В предпоследней строке этой же таблицы представлены величины  $V_{\text{сп}}$ , они определяются по данным таблицы 2, для чего необходимо лишь перейти от процентных значений к долевым. Последняя строка таблицы 3 содержит для каждой ГК сумму значений  $V_{>}$ , пересчитанную в % от величины общей дисперсии, объясняемой соответствующей ГК.

Как видно из таблицы 3, компонента PC1 набора данных НИД1 формируется, главным образом, четырьмя бактериальными показателями *Lactobacillus spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и ранговым показателем «Этапы» (потраченные ими на формирование PC1 дисперсии заметно превышают среднее значение 0.35 и в сумме обеспечивают 88.6% всей дисперсии данных, объяс-

няемой первой главной компонентой). Это важный факт, так как указанные бактериальные показатели составляют представленную выше по результатам корреляционного анализа группу ключевых микроорганизмов орального микробиома здоровых детей с НОА. Согласно этим же результатам, в группе ключевых микроорганизмов выделяется по прочности корреляционных связей бактериальный показатель *Lactobacillus spp.* Из таблицы 3 видно, что он выделяется и в плане формирования главной компоненты PC1, поскольку тратит на это дисперсию, равную 0.85 – больше, чем любой другой показатель, отметим, что после вышеуказанной процедуры автошкалирования все исходные показатели имеют одинаковые дисперсии, равные 1 [5].

Что касается других главных компонент, то, как видно из таблицы 3, компонента PC2 формируется, главным образом, стоматологическими индексами ОНІ-S и UO, т.е., согласно

Таблица 2. Доли дисперсии исходных данных, объясненные разными главными компонентами

ГК	Объясненная дисперсия исходных данных, %	
	НИД1 (здоровые подростки)	НИД2 (подростки с ХКГ)
PC1	35.29	43.31
PC2	18.68	11.19
PC3	13.65	10.71
PC4	10.00	8.82
PC5	7.12	7.44
PC6	6.45	5.21
PC7	4.15	4.88
PC8	2.28	4.13
PC9	1.29	1.93
PC10	0.68	1.61
PC11	0.35	0.74
PC12	0.07	0.02

Таблица 3. Существенные дисперсии  $V_{>}$  данных НИД 1 (здоровые дети) и НИД 2 (дети с ХКГ), потраченные исходными показателями на формирование первых четырех главных компонент

Исходные показатели	Существенные дисперсии $V_{>}$							
	НИД1 (здоровые подростки)				НИД2 (подростки с ХКГ)			
	PC1	PC2	PC3	PC4	PC1	PC2	PC3	PC4
Индекс ОНІ-S	--	0.80	--	--	0.75	--	--	--
Индекс UO	--	0.88	--	--	0.75	--	--	--
Streptococcus spp.	--	0.25	--	0.16	--	--	0.23	--
Staphylococcus spp.	--	--	--	0.76	--	0.73	--	--
Enterobacteriaceae spp.	--	--	0.51	--	0.68	0.12	--	--
Lactobacillus spp.	0.85	--	--	--	--	--	0.44	0.14
Veillonella spp.	0.67	--	--	--	0.73	--	--	--
Neisseria spp.	0.79	--	--	--	0.63	--	--	0.14
Peptostreptococcus spp.	0.67	--	--	--	--	0.25	--	0.26
Candida spp.	--	--	0.52	0.11	--	--	--	0.30
Actinobacillus spp.	--	--	0.27	--	--	--	0.55	0.09
Этапы	0.78	--	--	--	0.73	--	--	--
Средние дисперсии $V_{\text{сп}}$	0.35	0.19	0.14	0.10	0.43	0.11	0.11	0.088
Сумма дисперсий $V_{>}$ (в % от дисперсии, объясняемой ГК)	88.6	85.9	78.9	85.8	81.9	81.7	94.4	87.1

РСА-ранжированию, эта пара маркеров стоит на втором месте после ключевых микроорганизмов. На третьем месте, как видно из таблицы, находится отмеченная выше пара коррелирующих микробных показателей *Enterobacteriaceae spp.* и *Candida spp.* (рис. 2а), которая определяет формирование компоненты РС3. Наконец на четвертом месте находится микробный показатель *Staphylococcus spp.*, который по сути не характеризуется статистически значимыми корреляционными связями, однако, как видно из таблицы, определяет формирование компоненты РС4.

Согласно таблице 3, компонента РС1 набора данных НИД2 формируется, в основном, тремя бактериальными показателями *Enterobacteriaceae spp.*, *Veillonella spp.* и *Neisseria spp.*, двумя стоматологическими показателями ОНI-S и УО и ранговым показателем “Этапы”. Указанные бактериальные показатели составляют представленную выше по результатам корреляционного анализа группу ключевых микроорганизмов орального микробиома детей, заболевших ХКГ в процессе ношения НОА.

Что касается главной компоненты РС2, то согласно таблицы 3 она формируется, в основном, микробным показателем *Staphylococcus spp.* (который не характеризуется статистически значимыми корреляционными связями), и, в определенной степени, парой коррелирующих показателей *Enterobacteriaceae spp.* и *Peptostreptococcus spp.* (рис. 2б). А для компоненты РС3 определяющей является пара микробных показателей *Lactobacillus spp.* и *Actinobacillus spp.* Для группы детей с ХКГ главные компоненты РС2, РС3 практически равнозначными по проценту объясняемой дисперсии исходных данных (таблица 2), что не позволяет надежно ранжировать связанные с этими ГК маркеры состояния орального микробиома детей с ХКГ. Поэтому метод РСА целесообразно дополнить классическим разведывательным факторным анализом (Exploratory Factor Analysis) [3,18], который, как и РСА, позволяет выявлять закономерные для исследуемого процесса факторы, являющиеся комбинациями исходных показателей [18].

Факторный анализ наборов данных НИД1 и НИД2 был выполнен с помощью стандартного инструментария, входящего в состав модуля `factor_analyzer` для языка Python и его библиотеки `FactorAnalyzer` [11,28]. По соответствующим тестам и критериям выяснено, что для обоих наборов данных ожидаемое количество искомых факторов равно 4 (обозначим их как F1, F2, F3 и F4).

По структуре факторы F1, F2, F3 и F4 для набора данных НИД1 оказались абсолютно аналогичными главным компонентам РС1, РС2, РС3 и РС4, что подтверждает результаты маркерного РСА-ранжирование исходных показателей состояния ротовой полости группы здоровых детей с НОА.

Что касается набора данных НИД2, то по результатам РСА- и факторного анализов маркерное ранжирование исходных показателей для группы детей с ХКГ выглядит так: 1) ключевые микроорганизмы *Enterobacteriaceae spp.*, *Veillonella spp.* и *Neisseria spp.*, 2) стоматологические индексы ОНI-S и УО, 3) *Staphylococcus spp.* по РСА-ранжированию или *Lactobacillus spp.* по ранжированию согласно факторному анализу.

Дополнительные маркерные свойства этих показателей можно обнаружить с помощью кластерного анализа данных.

**Кластерный анализ данных.** Использовали наборы исходных данных НИД1 (группа здоровых детей) и НИД2 (группа детей с ХКГ).

Выше отмечалось, что набор данных НИД1 можно рас-

сматривать как три группы (кластера) точек в 12-мерном пространстве исходных показателей, где каждый кластер отвечает определенному этапу эксперимента (первому, второму или третьему), а каждая точка кластера соответствует конкретному участнику эксперимента из группы здоровых детей (кластер состоит из 30 точек). Аналогично НИД2 – такая же тройка кластеров в том же 12-мерном пространстве, только каждый кластер теперь состоит из 32 точек – согласно численности группы детей с ХКГ.

Выявлено, что для обоих наборов данных – НИД1 и НИД2 – указанные кластеры пространственно отделены друг от друга, т.е. точки кластера, отвечающего определенному этапу исследования, не попадают в пределы кластера, соответствующего другому этапу эксперимента. При этом кластеры приблизительно одинаково компактны во всех направлениях. Соответственно, для исследования кластерных свойств точек данных НИД1 и НИД2 можно использовать самые простые модели, среди них мы выбрали известную модель *k*-средних (*k*-means) [3,17].

После обучения на данных НИД1 (НИД2) модель *k*-средних безошибочно распределяет экспериментальные точки по соответствующим кластерам, что отображено на рис. 3, на котором для примера изображена (в проекции на плоскость РС1-РС2) картина кластеров данных 1 и 3 этапов исследования группы здоровых детей.

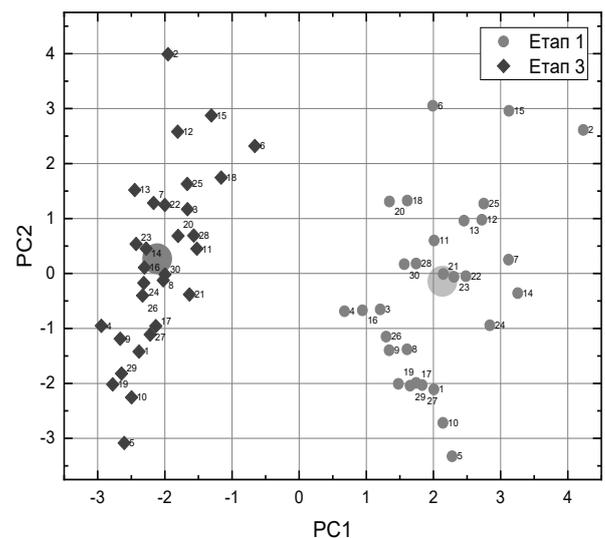


Рис. 3. Полученная в рамках обученной модели *k*-средних картина кластеров экспериментальных точек 1-го и 3-го этапов исследования группы здоровых подростков. Точки промаркированы условными номерами участников эксперимента. Кругами обозначены центры кластеров

Модель *k*-средних отличается, в частности, тем, что позволяет определять количественную характеристику качества кластерной картины, а именно силуэтную меру *S* [17]. Величина *S* принимает значения в диапазоне от -1 до +1 и характеризует степень компактности кластеров и их удаленность друг от друга. Чем больше *S* (ближе к 1), тем лучшей является кластерная картина. В нашем случае силуэтная мера для группы здоровых детей и детей с ХКГ принимает соответственно значения 0.35 и 0.37, что указывает на среднее качество кластеризации экспериментальных точек в 12-мерном пространстве исходных показателей.

Таблица 4. Влияние показателей состояния ротовой полости на качество кластеризации данных НИД1 (группа здоровых подростков) и НИД2 (группа подростков с ХКГ)

НИД1 (здоровые подростки)		НИД2 (подростки с ХКГ)	
Показатели	$\Delta_i$ , %	Показатели	$\Delta_i$ , %
<i>Neisseria spp.</i>	9.7	<i>Veillonella spp.</i>	7.9
<i>Lactobacillus spp.</i>	9.3	<i>Neisseria spp.</i>	7.3
<i>Veillonella spp.</i>	4.5	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3.4
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4.2	OHI-S	0.87
OHI-S	-2.2	UO	0.75
UO	-4.5	<i>Streptococcus spp.</i>	-4.0
<i>Candida spp.</i>	-6.4	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	-4.1
<i>Streptococcus spp.</i>	-6.5	<i>Lactobacillus spp.</i>	-4.5
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	-7.3	<i>Candida spp.</i>	-4.7
<i>Staphylococcus spp.</i>	-7.7	<i>Staphylococcus spp.</i>	-6.8
<i>Actinobacillus spp.</i>	-7.8	<i>Actinobacillus spp.</i>	-7.5

В качестве количественных характеристик маркерных свойств последних мы использовали меры влияния  $\Delta_i$  каждого из показателей на значение  $S$ . Эти меры нетрудно определить, сравнивая силуэтную меру  $S$  для полного набора (двенадцати) показателей с силуэтными мерами  $S_i$  для наборов из 11 показателей (получаемых исключением из полного набора того или иного показателя). Меры влияния  $\Delta_i$  вычисляли по формуле:

$$\Delta_i = \frac{S - S_i}{S} \cdot 100\%$$

Результаты вычислений для группы здоровых детей и группы детей с ХКГ представлены в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что использование показателя *Neisseria spp.* увеличивает силуэтную меру (улучшает кластеризацию) исходных данных для группы здоровых детей почти на 10%. Существенно увеличивают  $S$  и другие микроорганизмы, которые являются ключевыми для этой группы – *Lactobacillus spp.*, *Veillonella spp.* и *Peptostreptococcus spp.* Все остальные показатели, особенно *Staphylococcus spp.* и *Actinobacillus spp.*, ухудшают кластеризацию данных.

Согласно этой же таблице, силуэтную меру исходных данных для группы детей с ХКГ увеличивают ключевые микроорганизмы *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.* и *Enterobacteriaceae spp.*, а также, хотя и незначительно, стоматологические индексы OHI-S и UO. Другие показатели, особенно *Actinobacillus spp.* и *Staphylococcus spp.*, ухудшают кластеризацию.

По данным таблицы 4 повышение качества группирования экспериментальных точек в кластеры, отвечающие различным этапам ортодонтического лечения обеих групп детей, обеспечивают те и только те микробиологические и стоматологические показатели, которые формируют главную компоненту PC1 (таблица 3).

Порядок расположения показателей в таблице 4 можно считать ранжированием маркеров согласно результатам кластерного анализа данных (сокращенно – КА-ранжированием). Определенной особенностью последнего является более высокое, чем в PCA-ранжировании, место показателя *Streptococcus spp.* В остальном же КА-ранжирование соответствует результатам PCA- и факторного анализов. При этом вышеуказанную неопределенность

относительно третьего места в конечном ранжировании маркеров для группы детей с ХКГ следует решить в пользу *Lactobacillus spp.*

**Выводы.** Исследован процесс изменений орального микробиома при лечении несъемной ортодонтической аппаратурой группы условно здоровых детей и группы детей с хроническим катаральным гингивитом, возникшем в процессе ортодонтического лечения. Состояние полости рта определяли по стоматологическим показателям, в частности OHI-S и UO, и по микробиологическим показателям – логарифмам концентраций микроорганизмов *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.* и *Actinobacillus spp.* Измерение этих показателей проводили на третьем месяце ортодонтического лечения (первый этап эксперимента), на шестом (второй этап) и на двенадцатом месяце (третий этап).

Выяснено, что на всех трех этапах эксперимента средние значения большинства показателей для группы подростков с ХКГ заметно и статистически значимо превышают таковые для группы здоровых подростков. Однако внутри каждой из групп временные изменения средних являются недостаточно выразительными для получения статистически значимых сведений о динамике оральной микробиоты.

Для нахождения надежных характеристик этой динамики, а также с целью определения ее маркеров нами выполнены корреляционный, PCA, факторный и кластерный анализы всего массива полученных экспериментальных данных об указанных показателях.

Статистически значимыми характеристиками динамики оральной микробиоты при ортодонтическом лечении являются тенденции к изменению во времени количеств определенных микроорганизмов. Для группы условно здоровых подростков это увеличение *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.* и уменьшение *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* (рис. 2а), а для группы подростков с ХКГ – уменьшение *Veillonella spp.* и увеличение *Neisseria spp.* и *Enterobacteriaceae spp.* (рис. 2б). Другим существенным признаком динамики оральной микробиоты является установленное для обеих групп детей четкое распределение экспериментальных точек в многомерном пространстве исследуемых показателей по обособленным друг от друга кла-

стерам, отвечающим различным этапам ортодонтического лечения (как, например, на рис. 3).

Что касается маркеров динамики орального микробиома в процессе лечения, то результаты корреляционного, PCA, факторного и кластерного анализов данных обосновывают такой маркерный рейтинг, соответственно, для здоровых и заболевших ХКГ подростков:

1. *Lactobacillus spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Peptostreptococcus spp.*; 2. ОНІ-S и UO; 3. *Enterobacteriaceae spp.* и *Candida spp.*

1. *Enterobacteriaceae spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*; 2. ОНІ-S и UO; 3. *Lactobacillus spp.*

Интерес к этим маркерам обусловлен еще и возможностью их применения в качестве исходных данных для моделей (подвергнутых процедуре машинного обучения или глубокого машинного обучения), способных определять вероятность развития ХКГ при использовании конкретным пациентом несъемной ортодонтической аппаратуры. Из отобранных выше маркеров больше всего для таких моделей подходят *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, а также ОНІ-S и UO.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. 459 с. ISBN 5-89816-009-4.
2. Гржибовский А.М. Корреляционный анализ. Экология человека. 2008; 9: 50-60. - ISSN 0367-0597.
3. Ким О. Дж., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. Под ред. И. С. Енюкова. – М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с.
4. Петрушанко Т. А., Кириленко М. А. Анализ факторов риска болезней пародонта при использовании брекет-систем. Український стоматологічний альманах. 2013; 5: 35–38.
5. Плас Дж.В. Рутон для сложных задач. Наука о данных и машинное обучение. СПб.: Питер, 2018. 576 с. (Бестселлеры O'Reilly). – ISBN 978-5-496-03068-7.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с. – ISBN 5-89084-013-4.
7. Улитовский С. Б. Гигиена в ортодонтии. СПб.: «Человек». 2012. 152 с.
8. Цмур О.В., Левчук О.Б., Ляшина К.В., Бойко Н.В. Результаты застосування вітчизняного синбіотику Біфіден для терапії бактеріальних вагінозів у вагітних. Здоров'я жінки. 2016; 6: 66-72.
9. Шилівський І.В., Немеш О.М., Гонта З.М. Сучасні погляди на етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта, їх взаємозв'язок із патологією сечовидільної системи (огляд літератури та власні дослідження). Буковинський медичний вісник. 2016; 20(1): 224-227.
10. Benic G. Z. (2016). Biofilm management with oral probiotics in patients with fixed orthodontic appliances (Thesis, Doctor of Clinical Dentistry). University of Otago. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10523/6924>.
11. Biggs Jeremy. factor\_analyzer Documentation. Release 0.3.1. <https://buildmedia.readthedocs.org/media/pdf/factor-analyzer/latest/factor-analyzer.pdf>.
12. Bolón-Canedo V., Sánchez-Marroño N., Alonso-Betanzos A. Feature Selection for High-Dimensional Data. N.-Y.: Springer, 2015. 167 p.
13. Caterina Montaldo, Matteo Erriu, Francesca Maria Giovanna Pili, Carla Peluffo, Annalisa Nucaro, Germano Orrù and Gloria Denotti. Microbial Changes in Subgingival Plaque and Polymicrobial Intracellular Flora in Buccal Cells after Fixed Orthodontic Appliance Therapy: A Preliminary Study. International Journal of Dentistry. Volume 2013 (2013), Article ID 679312, 5 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/679312>.
14. Diaz PI. Microbial diversity and interactions in subgingival biofilm communities. Front Oral Biol. 2012.15:17-40.
15. Ezekiel M., Fox K.A. Methods of correlation and regression analysis, linear and curvilinear. New York: Wiley.1963. 562p.
16. Freitas AOA, Marquezan M, Nojima MCG, Alviano DS, Maia LC. The influence of orthodontic fixed appliances on the oral microbiota: A systematic review. Dental Press J Orthod. 2014 Mar-Apr;19(2):46-55. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2176-9451.19.2.046-055.oar>.
17. Geron Aurelien. Hands-on Machine Learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow: Concepts, Tools, and Techniques to Build Intelligent Systems. Second updated edition. – O'Reilly, 2019. 856 p. – ISBN 1492032646.
18. Gray V. Principal Component Analysis Methods, Applications, and Technology. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2017. 154 p.
19. Green I. C. The simplified oral hygiene index / I. C. Green, J. P. Wermillion / Journal of the American Dental Association. 1964; 68: 7–13.
20. <https://www.anaconda.com/>.
21. <https://www.originlab.com/doc/>.
22. Jolliffe I.T. Principal Component Analysis, Second Edition. N.-Y.: Springer. – 2002. – 518 p.
23. Karacaoglu F, Gazioglu C, Akkaya S, et al. Are the Effects of Fixed Orthodontic Treatment on Gingival Health Similar in Adolescents and Young Adults? J Biomedical Sci. 2016; 6:1-6.
24. Koehrsen Will. A Feature Selection Tool for Machine Learning in Python. <https://towardsdatascience.com/a-feature-selection-tool-for-machine-learning-in-python-b64dd23710f0>.
25. Kong X., Hu C., Duan Zh. Principal Component Analysis Networks & Algorithms. New York: Springer, 2017. 333 p. ISBN 978-981-10-2913-4.
26. Loe H., Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy. I. Prevalence and Severity. Acta Odontol Scand. 1963; 21:533-551. doi:10.3109/00016356309011240.
27. Machin David, Campbell Michael J., Walters Stephen J. Medical statistics. A text book for the health sciences, 4th edition. – John Wiley & Sons, 2007. – 346 p.
28. Navlani Avinash. Introduction to Factor Analysis in Python. <https://www.datacamp.com/community/tutorials/introduction-factor-analysis>
29. Parma C. Parodontopathien. Leipzig: Barth; 1960. 203 p.
30. Rencher A.C. Methods of multivariate analysis. John Wiley & Sons, Inc., 2002. 732 p. ISBN 0-471-41889-7.
31. Ristic M., Vlahovic Svabic M., Sasic M. [et al.] Clinical and microbiological effects of fixed orthodontic appliances on periodontal tissues in adolescents Orthod. Craniofac. Res. 2007; 10 (4):187–195.
32. Samaranyake L, Matsubara VH. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem Dent Clin North Am. 2017. Apr; 61(2):199-215.
33. Sanguansat P. (ed.) Principal Component Analysis - Multidisciplinary Applications. Rijeka: InTech, 2012. 200 p. ISBN 978-953-51-0129-1.
34. Spencer N.H. Essentials of Multivariate Data Analysis. Hoboken: CRC Press, 2013. 180 p. ISBN: 978-1466584785.
35. Wade W.G. New aspects and new concepts of maintaining “microbiological” health. J Dent. 2010; 38: 21-5.

## SUMMARY

### MICROBIAL MARKERS OF CHRONIC CATARAL GINGIVITIS IN TREATMENT OF CHILDREN WITH FIXED ORTHODONTIC APPARATUS

<sup>1</sup>Horzov L., <sup>1</sup>Kryvanych V., <sup>1</sup>Melnyk V., <sup>2</sup>Drobnich V.,  
<sup>1,2</sup>Boyko N.

<sup>1</sup>State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Dental Faculty; <sup>2</sup>Scientific Research and Training Center for Molecular Microbiology and Immunology of the mucous membranes, Uzhhorod National University, Ukraine

A side effect of treating children with fixed orthodontic equipment (FOE) is the deterioration of the oral microbiota and, as a typical consequence, a significant increase in the risk of chronic catarrhal gingivitis (CCG). The problem is to calculate the specified risk for each specific child, and its modern solution using models subjected to the machine learning procedure requires the identification of microbial and other markers of the process of formation of oral microbiota in the presence of FOE in healthy children and children with CCG. The identification of such markers was the main goal of this study. The experiment consisted in monitoring this process by four dental and nineteen microbial parameters at the third, sixth and twelfth month of orthodontic treatment of 30 non-sick and 32 patients with CCG having healthy periodontal tissues before the FOE. Markers were detected by correlation, principal component (PCA), factor and cluster analyzes of the obtained experimental data. As a result, a marker rating of the studied microbial and dental parameters was built, and most importantly, it was shown that the microorganisms *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* and some others have pronounced properties of markers of the process of formation of oral microbiota in the presence of FOE in healthy children and children with CCG.

**Keywords:** orthodontic equipment, oral microbiome, gingivitis, microbial markers.

## РЕЗЮМЕ

### МИКРОБНЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОДРОСТКОВ НЕСЪЕМНОЙ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРОЙ

<sup>1</sup>Горзов Л.Ф., <sup>1</sup>Криванич В.М., <sup>1</sup>Мельник В.С.,  
<sup>2</sup>Дробнич В.Г., <sup>1,2</sup>Бойко Н.В.

<sup>1</sup>ГВУЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет; <sup>2</sup>Научно-дослідницький і навчальний центр молекулярної мікробіології і імунології слизових оболонок, ГВУЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Побочным эффектом лечения детей несъемной ортодонтической аппаратурой (НОА) является ухудшение состояния оральной микробиоты и, как типичное следствие, существенное повышение риска возникновения хронического катарального гингивита (ХКГ). Проблемой является расчет указанного риска для каждого конкретного ребенка, а ее современное решение с помощью моделей, подвергнутых процедуре машинного обучения, требует выявления микробных и других маркеров процесса формирования оральной микробиоты в

присутствии НОА у здоровых детей и детей с ХКГ. Выявление таких маркеров и было основной целью данного исследования.

Эксперимент заключался в контроле указанного процесса по четырем стоматологическим и девятинадцати микробным показателям на третьем, шестом и двенадцатом месяце ортодонтического лечения 30 незаболевших и 32 заболевших ХКГ подростков, имевших до постановки НОА здоровые ткани пародонта. Маркеры выявляли путем корреляционного, компонентного (РСА), факторного и кластерного анализов полученных экспериментальных данных. В результате построен маркерный рейтинг исследованных микробных и стоматологических показателей, а главное – показано, что микроорганизмы *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae spp.* и некоторые другие обладают ярко выраженными свойствами маркеров процесса формирования оральной микробиоты в присутствии НОА у здоровых подростков и подростков с ХКГ.

## რეზიუმე

ქრონიკული კატარული გინგივიტის მიკრობული მარკერები მოუხსნელი ორთოდონტიული კონსტრუქციების მქონე ბავშვების მკურნალობისას

<sup>1</sup>ლ.გორზოვი, <sup>1</sup>ვ. კრივანიჩი, <sup>1</sup>ბ. მელნიკი, <sup>2</sup>ვ.დრობნიჩი,  
<sup>1,2</sup>ნ.ბოიკო

<sup>1</sup>უკრაინის ეროვნული უნივერსიტეტის სტომატოლოგიის ფაკულტეტი; <sup>2</sup>ლორწოვანი გარსების მოლეკულური მიკრობიოლოგიისა და იმუნოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი და სასწავლო ცენტრი, უკრაინის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

მოუხსნელი ორთოდონტიული კონსტრუქციების მქონე ბავშვების მკურნალობის გვერდით ეფექტს წარმოადგენს პირის ღრუს მიკრობიოტის მდგომარეობის გაუარესება და, როგორც ტიპობრივი შედეგი, ქრონიკული კატარული გინგივიტის განვითარების რისკის მატება. პრობლემას წარმოადგენს აღნიშნული რისკის გათვლა თითოეული კონკრეტული ბავშვისათვის; მისი გადაწყვეტა კი თანამედროვე მოდელების საშუალებით მოითხოვს პირის ღრუს მიკრობიოტის ფორმირების მიკრობული და სხვა მარკერების გამოვლენას მოუხსნელი ორთოდონტიული კონსტრუქციების მქონე ჯანმრთელ და ქრონიკული კატარული გინგივიტის მქონე ბავშვებში. კვლევა მდგომარეობდა ამ პროცესის კონტროლში ოთხი სტომატოლოგიური და ცხრაზე მეტი მიკრობული მაჩვენებლის მიხედვით ორთოდონტიული მკურნალობის მესამე, მეექვსე და მეორამეტე თვეს 30 ჯანმრთელ და ქრონიკული კატარული გინგივიტის მქონე 32 ბავშვში, რომელთაც მოუხსნელი ორთოდონტიული კონსტრუქციის დაყენებამდე ჰქონდათ პაროდონტის ჯანმრთელი ქსოვილები. მარკერები გამოვლინდა მიღებული შედეგების კორელაციური, კომპონენტური, ფაქტორული და კლასტერული ანალიზით. შედეგად აგებულია გამოკვლეული მიკრობული და სტომატოლოგიური მაჩვენებლების მარკერული რეიტინგი და, რაც მთავარია, ნაჩვენებია, რომ მიკროორგანიზმებს *Veillonellasp.*, *Neisseriaspp.*, *Lactobacilluspp.*, *Enterobacteriaceaspp.* და ზოგიერთ სხვას ახასიათებს პირის ღრუს მიკრობიოტის ფორმირების მკვეთრად გამოხატული მარკერული თვისებები მოუხსნელი ორთოდონტიული კონსტრუქციების პირობებში ჯანმრთელ და ქრონიკული კატარული გინგივიტით ბავშვებში.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМ У ЛИЦ С ГЕННЫМИ АББЕРАЦИЯМИ

<sup>1</sup>Жочакидзе Н.Г., <sup>2</sup>Мдивани Н.В.

<sup>1</sup>Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта;

<sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

С конца XIX века (Л. Даун – 1886 г.) синдром Дауна, как особая форма фенотипного нарушения, в основе которой лежит мутация по 21-ой хромосоме (трисомия, транслокация, мозаицизм), находится в центре внимания ученых многих стран, т.к. число больных синдромом Дауна медленно, но неуклонно растет. Этим обусловлена многочисленность и разнонаправленность научных и методических исследований, посвященных этиологии генезиса и проблемы сравнительной реабилитации морфо-функционального состояния лиц с синдромом Дауна. Несмотря на то, что число публикаций, посвященных лечению больных синдромом Дауна, значительно возросло, среди них почти нет работ, в которых рассматривается проблема сравнительной реабилитации нарушенного гомеостаза больных с помощью физических нагрузок. Следует отметить, что именно лечение и сравнительное восстановление морфо-функционального состояния больных с помощью физической терапии, а не участие их в разных в спортивных соревнованиях.

В XXI веке продолжительность жизни детей, страдающих синдромом Дауна, значительно возросла и мнение о редкой выживаемости этих детей стало ошибочным, т.к. при достижениях современной медицины, непосредственной причиной смертности обычно является инфекция, осложнившая состояние ребенка, обусловленное генетически детерминированной, неполноценной работой всего организма, и в частности кардио-васкулярной системы.

Ухудшение экологического состояния на планете послужило основой увеличения частоты рождаемости детей с синдромом Дауна [3,11,13,15,36,37]; а достижения в развитии медицинской науки послужили причиной роста встречаемости синдрома Дауна среди взрослого населения [12,14,16,19,33], что заставляет решать вопросы лечения, воспитания и социальной адаптации этих детей в организованном порядке.

Рассматривая болезнь Дауна как сложную форму корреляции разносторонних нарушений развития, обусловленных хромосомными мутациями, в частности задержкой развития организма, включая нервную систему, недостаточность эндокринного аппарата и возникновение дистрофических явлений, обусловила разработку такой формы медикаментозной терапии, основным принципом которой является стимуляция развития организма с одновременным усилением гормональной деятельности, регулирования обменных процессов, приближающих морфо-функциональное состояние больных к 18-20-летнему возрасту с одновременным интеллектуальным ростом. В процессе долгого предохранения больного от преждевременного физического одряхления и интеллектуального оскудения, наряду с медикаментозной терапией, главенствующая роль отводится физической терапии в виде лечебной физкультуры.

В связи этим, многолетние наблюдения, проводимые за больными синдромом Дауна, разностороннее изучение отношения и этиологии, рассмотренных в научно-практических трудах многих исследователей [1,2,4,6,7,14,17,18,32,33], а

также анализ вопроса лечения и сравнительного восстановления физического состояния лиц, страдающих синдромом Дауна, легли в основу наших предположений о необходимости применения реабилитационных физических упражнений в качестве восстановительного средства нарушенного гомеостаза больных синдромом Дауна в комплексе с медикаментозной терапией.

Ввиду того, что широко применяемая на практике для лечения лиц с синдромом Дауна медикаментозная терапия даёт средний эффект, а в отдельных случаях значительные побочные явления (диспептические симптомы, психомоторное перевозбуждение, раздражение кожных покровов и слизистых оболочек рта, усиление кариеса зубов) [8,10,18,21,22,26,31]; а лечебная физкультура, в виде правильно (с учетом всех агенезии, которые характерны для синдрома Дауна) составленных физических упражнений, успешно применяется для восстановления совершенно разных по форме и тяжести заболеваний, т.к. общеизвестно, что под влиянием регулярных занятий физическими упражнениями, в организме человека постепенно происходят закономерные морфологические и функциональные изменения. Мышечной деятельности принадлежит ведущая роль в развитии нервной системы, скелета, мышечной системы и внутренних органов [9,23,25,34].

Морфо-функциональные изменения под влиянием физических упражнений основываются на структурных изменениях, происходящих в организме больных под влиянием многократно совершаемой мышечной работы с постепенно увеличивающейся нагрузкой. Эти изменения лежат в основе общего совершенствования организма и повышения его работоспособности [5,27,29].

Под воздействием реабилитационных физических упражнений устанавливаются оптимальные взаимоотношения в деятельности всех систем, благодаря регулирующей и координирующей роли центральной нервной системы. Огромное значение в развитии репаративных механизмов имеют также вегетативная нервная система и гуморальная регуляция [20,24,27,28,30,35].

Все общеизвестные положительные сдвиги, которые вызывают физические упражнения стали основой наших предположений о возможности восстановительного воздействия физической культуры на организм больных синдромом Дауна. Подтверждением наших предположений являются общеизвестные данные о влиянии физической нагрузки на организм человека в целом и на составляющие его отдельных систем, в частности - сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Целью исследования явилось раскрытие физиологических механизмов, обеспечивающих восстановительные процессы под влиянием физической терапии в организме больных синдромом Дауна, разработка специального комплекса физических упражнений и установление оптимальной мощности физической нагрузки.

Для достижения поставленной цели, проводились исследования в следующих направлениях: анализ механизма сдвигов, развивающихся под влиянием специально разра-

ботанного комплекса физических упражнений на физиологические характеристики сердечно-сосудистой и респираторной систем; определение оптимальной мощности физической нагрузки.

**Материал и методы.** Исследована группа лиц старшего школьного возраста с синдромом Дауна. Клинический диагноз - трисомия по 21-ой аутосоме. Данные анамнеза у всех исследуемых были почти одинаковыми, т.е. у всех наблюдался порок сердца, стеноз магистральных сосудов, аномалии скелета, соматической мышечной системы, все нарушения анатомического строения и физиологические функции у всех детей были практически одинаковые.

Организована и контрольная группа, клинический диагноз – синдром Дауна, кардиологический – трисомия по 21-ой аутосоме. Анамнезные данные схожи с таковыми исследуемой группы.

Больные исследуемой и контрольной групп имели схожий режим жизнедеятельности.

Лица, объединенные в контрольную группу, не занимались оздоровительной физкультурой, они находились только под медикаментозной терапией.

В исследуемой группе физическая нагрузка в качестве реабилитационного средства применялась в течение двух лет. Мощность нагрузки менялась после каждого шестого месяца, поэтапно от минимума к максимуму, с учетом функциональных возможностей исследуемых, и поэтому весь процесс исследования был разделен на четыре этапа.

Исследования морфо-функциональных параметров путем применения стандартных физиологических методов проводились два раза в год в условиях покоя, с интервалом в шесть месяцев. Проверка физиологических параметров в указанные сроки проводились и в контрольной группе.

1. Для подсчета ЧСС (частота сердечных сокращений) определяли интервалы R-R и подсчитывали частоту сердечных сокращений по формуле:  $ЧСС = \frac{60}{R-R}$ .

2. Для определения артериального давления применяли аускультативный метод.

3. Для определения индекса Кердо использовали формулу:

$$ИК = \frac{A}{P}, \text{ где } A - \text{давление, } P - \text{пульс.}$$

4. КЭК (коэффициент экономизации кровообращения) вычисляли по формуле  $КЭК = (СД - ДД) \cdot P$ , где СД-систолическое давление, ДД-диастолическое давление, а P-пульс.

5. ЖЕЛ (жизненная емкость легких) определяли методом спирометрии на сухом спирометре. Измеряли объем воздуха, полученный при максимальном выдохе, после максимального вдоха (спирометр портативный «ССП»).

6. МПК (максимальное потребление кислорода) определяли косвенным методом по методике Карпмана В.Л. Работу проводили на велоэргометре «Монарк», на котором сила механического тормоза 2 кп, работа одного оборота – 2,6=12 кгм.

7. Силовой индекс вычисляли по формуле:

$$СИ = \frac{\text{Величина силы}}{\text{Масса}} \cdot 100\%.$$

Величину силы измеряли ручным динамометром «ДПР-120», массу на весах «ВМ 150».

8. Для определения электропроводимости кожи применяли метод исследований КГР по методу Тарханова. Значения потенциалов фиксировали чувствительным гальванометром.

9. В качестве реабилитационной физической нагрузки применяли составленный нами комплекс физических упражнений.

При составлении комплекса физических упражнений для

больных синдромом Дауна учитывались:

1. Аномалии развития и дисфункция физиологических систем, которые характерны для синдрома Дауна;
2. Характер тех учреждений, где находились больные;
3. Условия и место проведения реабилитационных упражнений;
4. Уровень умственного развития данных лиц, подбирая для них сравнительно простые, легко выполнимые упражнения.
5. Мощность физической нагрузки рассчитывали по формуле:

$$N = \frac{A}{t} - \text{кгм/с, где } A - \text{количество исполненных движений, } t - \text{единица времени.}$$

Полученную информацию обрабатывали методом вариационной статистики.

**Результаты и обсуждение.** Сердечно-сосудистая система. Результаты исследования показали, что после первых шести месяцев применения физической нагрузки мощностью  $N=30$  кгм/с в исследуемой группе частота сердечных сокращений снизилась, в среднем, на 3,7 ( $\bar{X}=3,7$ ), с квадратическим отклонением  $\pm 1,5$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=10,6$  ( $p=0,05$ ). Систолическое давление снизилось, в среднем, на 7,2 ( $\bar{X}=7,2$ ), с квадратическим отклонением  $\pm 4,1$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=7,6$  ( $p=0,05$ ). Показатель нервной регуляции сердца индекс Кердо повысился, в среднем, на 0,34 ( $\bar{X}=0,34$ ), с квадратическим отклонением  $\pm 0,61$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=2,4$  ( $p=0,05$ ). Коэффициент экономизации кровообращения понизился, в среднем, на 397,2 ( $\bar{X}=-397,2$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 431,7$ , значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=3,9$  ( $p=0,05$ ). Во всех случаях  $t_{\phi} > t_r$  (диаграмма 1).



Диаграмма 1. Показатели ЧСС у пациентов с синдромом Дауна под влиянием физической нагрузки мощностью 30 кгм/с

В течение следующих шести месяцев на основе проведенных исследований морфо-функционального состояния больных исследуемой группы мощность физической нагрузки была увеличена  $N=50$  кгм/с. По истечении этих шести месяцев проверка исследуемых параметров в данной группе больных показала, что ЧСС снизилась, в среднем, на 5,9 ( $\bar{X}=-5,9$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 2,5$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=10,3$  ( $p=0,05$ ). СД снизилось, в среднем, на 7,2 ( $\bar{X}=-7,2$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 3,2$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=9,5$  ( $p=0,05$ ); ИК повысился в среднем на 0,24 ( $\bar{X}=0,24$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 0,43$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=9,5$  ( $p=0,05$ ); КЭК понизился, в среднем, на 287,5 ( $\bar{X}=-287,5$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 412,3$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=3,0$  ( $p=0,05$ ). Во всех случаях  $t_{\phi} > t_r$  (таблицы 1-4, диаграмма 2).

При мощности физической нагрузки  $N=70$  кгм/с ЧСС больных синдромом Дауна, объединенных в исследуемой группе, понизилась, в среднем, на 7,4 ( $\bar{X}=-7,4$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 2,4$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=13,3$  ( $p=0,05$ ); СД снизилось, в среднем, на 8 ( $\bar{X}=-8$ )

с квадратическим отклонением  $\pm 3.4$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=9,9$  ( $p=0,05$ ); ИК повысился, в среднем, на  $0,1$  ( $\bar{X}=-0,1$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 0.6$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=13,1$  ( $p=0,05$ ); КЭК понизился, в среднем, на  $330$  ( $\bar{X}=-330$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 371.3$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=3,8$  ( $p=0,05$ ). Во всех случаях  $t_{\phi} > t_{\tau}$  (диаграмма 3).



Диаграмма 2. Показатели ЧСС у пациентов с синдромом Дауна под влиянием физической нагрузки мощностью 50 кгм/с



Диаграмма 3. Показатели респираторной системы у пациентов с синдромом Дауна под влиянием физической нагрузки мощностью 30 кгм/с

За два года исследования у больных контрольной группы, не занимающихся реабилитационной физкультурой, показатели работы сердечно-сосудистой системы оставались без изменений, а у некоторых и ухудшались. Проверка показала, что у больных контрольной группы ЧСС, в среднем, равна  $89,9 \pm 8,1$ ; СД –  $132 \pm 3,8$ ; ИК –  $0,1 \pm 0,48$ ; КЭК –  $4284 \pm 518,5$  (диаграмма 4).



Диаграмма 4. Показатели респираторной системы у пациентов контрольной группы

Физиологической основой реабилитации работы кардио-васкулярной системы больных синдромом Дауна при применении физической нагрузки, на ваш взгляд, является процесс улучшения гемодинамики за счет максимального включения экстракардиальных факторов и возрастания тренирующего действия адекватной физической нагрузки. Во-первых, улучшается рефлекторная регуляция гемодинамики в ответ на изменения условий внешней среды. Рефлекторные механизмы реабилитации осуществляются за счет «собственных» и «сопряженных» рефлексов сосудистой системы. Начальное звено собственных сосудистых рефлексов расположено в стенках самих сосудов в виде барорецепторов, реагирующих на колебания кровяного давления. Сопряженные рефлексы берут свое начало в любом органе, имеющем

механорецепторы, раздражение которых вызывает соответствующую реакцию сосудистой системы, а именно, рефлекторное влияние, изменения гемосинокаротидной зоны, расположенной в устье полых вен. Кроме этих основных зон во всех отделах сосудистого русла имеются барорецепторы и хеморецепторы, реагирующие на изменения химического состава крови. Включение начальных звеньев «собственных» и «сопряженных» рефлексов при мышечной работе происходит за счет возбуждения центров моторно-висцеральных рефлексов импульсами проприорецепторов работающих мышц.

Во-вторых, активация симпато-адреналовой системы вызывает улучшение гуморальной регуляции гемодинамики, в частности, при первых воздействиях физической нагрузкой происходит освобождение норадреналина из первых окончаний гипоталамуса, в результате чего осуществляется активация адренергических механизмов головного мозга и вследствие включения системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Активирующий мозговой слой надпочечников выбрасывает в кровь адреналин, который усиленно поступает в сердце и активизирует его деятельность, при этом сужаются кровеносные сосуды, чем и следует объяснить тахикардию и гипертонию непосредственно во время работы. На следующем этапе происходит выброс норадреналина из адренергических нервных окончаний сердца, что приводит к активации в сердечной мышце обменных процессов. Симпато-адреналовая система оказывает активирующее воздействие на силу и частоту сердечных сокращений, расширяет сосуды, в частности регулирует изменения гемодинамики в нужном для организма направлении.

Наряду с симпато-адреналовой системой, на процесс регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы влияют и продукты метаболизма, постоянно присутствующие в тканях, окружающих кардиосистему и увеличивающиеся при мышечной деятельности – диоксид углерода, молочная и пировиноградная кислота, ионы калия. Они оказывают местные расширяющие воздействия.

Улучшение кровообращения и деятельности сердца при физической терапии достигается также и благодаря усилению дыхательных экскурсий грудной клетки. Наряду с отрицательным внутригрудным давлением на приток крови к сердцу, оказывает положительное действие и работа диафрагмального насоса. Следует отметить, что во время оптимальной мышечной работы в коронарные сосуды может поступать до одной трети всего систолического объема крови, что создает благоприятные условия для восстановительных и респираторных процессов в сердечной мышце. Совокупность вышеуказанных процессов, на ваш взгляд, создает предпосылки для морфо-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы больных синдромом Дауна.

Сравнивая полученные данные исследуемой и контрольной групп следует заключить, что составленный и нормируемый нами комплекс физических упражнений обеспечил реабилитацию кардиосистемы больных синдромом Дауна, и может быть рекомендован в качестве восстановительного средства деятельности сердечно-сосудистой системы лиц, больных синдромом Дауна (таблицы 1-4, рис.1).

Таблица 1. Коэффициент корреляции ЧСС больных с синдромом Дауна от мощности физической нагрузки

$X_i$	$Y_i$	$X_i - \bar{X}$	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(Y_i - \bar{Y})^2$
30	-3.7	-20	-2.9	-58	400	8.41
50	-5.9	0	-0.3	0	0	0.09
70	-7.4	20	-1.8	36	400	3.24

$$R_{xy} = -0.82$$

Таблица 2. Коэффициент корреляции СД больных с синдромом Дауна от мощности физической нагрузки

$X_i$	$Y_i$	$X_i - \bar{X}$	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(Y_i - \bar{Y})^2$
30	-7.2	-20	0.2	-4	400	0.04
50	-7.2	0	0.2	0	0	0.04
70	-8	20	-0.6	-12	400	0.36

$$R_{xy} = -0.8$$

Таблица 3. Коэффициент корреляции ИК больных с синдромом Дауна от мощности физической нагрузки

$X_i$	$Y_i$	$X_i - \bar{X}$	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(Y_i - \bar{Y})^2$
30	0.34	-20	0.12	2.4	400	0.0036
50	0.24	0	0.02	0	0	0.0004
70	0.16	20	-0.12	-2.4	400	0.0144

$$R_{xy} = 0.85$$

Таблица 4. Коэффициент корреляции КЭК больных с синдромом Дауна от мощности физической нагрузки

$X_i$	$Y_i$	$X_i - \bar{X}$	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(Y_i - \bar{Y})^2$
30	-397.2	-20	-346.5	6930	400	120056.25
50	-287.5	0	-236.8	0	0	56062.4
70	-330.6	20	-279.3	5586	400	78188.49

$$R_{xy} = -0.89$$

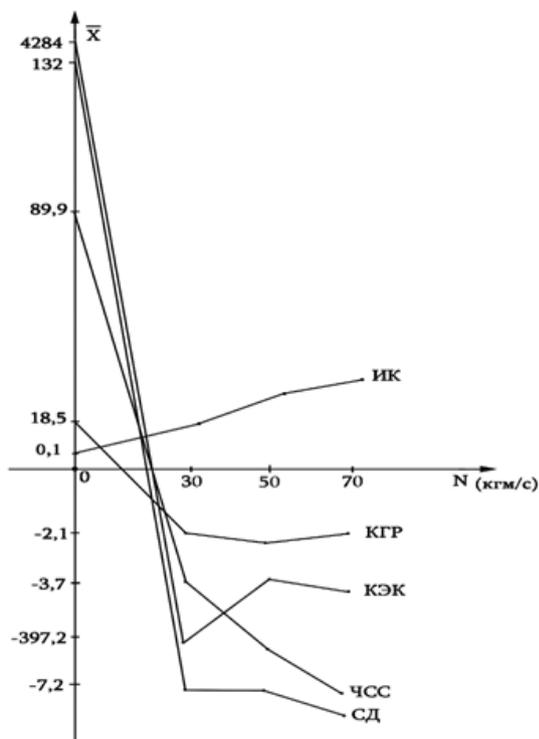


Рис. 1. Изменение КГР, КЭК, ЧСС, СД и ИК больных с синдромом Дауна при мощности физической нагрузки 30, 50, 70 кгм/с. Из соображений наглядности изображения по осям абсцисс и ординат выбран разные масштабы.

**Респираторная система.** Результаты по исследованию респираторной системы больных с синдромом Дауна, показывают, что при мощности физической нагрузки  $N=30$  кгм/с, применяемой в течение первых шести месяцев, жизненная емкость легких больных синдромом Дауна, объединенных в исследуемой группе, увеличилась, в среднем, на 0,6 ( $\bar{X}=0,56$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 3,7$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=24,5$  ( $p=0,05$ ,  $t_{\phi}>t_r$ ). Максимальное потребление кислорода увеличилось, в среднем, на 21,1 ( $\bar{X}=21,1$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 3,7$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=24,5$  ( $p=0,05$ ,  $t_{\phi}=t_r$ ).

Полученные данные позволили последующее наращивание мощности физической нагрузки –  $N=50$  кгм/с. Эта мощность применялась в течение шести месяцев, по истечению которых результаты в исследуемой группе были следующие: жизненная емкость легких увеличилась, в среднем, на 0,9 ( $\bar{X}=0,9$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 0,14$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=2,7$  ( $p=0,05$ ,  $t_{\phi}>t_r$ ); максимальное потребление кислорода увеличилось, в среднем, на 15,6 ( $\bar{X}=1,56$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 3,8$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=1,7$  ( $p=0,05$ ,  $t_{\phi}>t_r$ ).

При мощности физической нагрузки  $N=70$  кгм/с, жизненная емкость легких больных синдромом Дауна исследуемой группы выросла, в среднем, на 1,2 ( $\bar{X}=1,2$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 0,6$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=1,3$  ( $p=0,05$ ,  $t_{\phi}>t_r$ ), максимальное потребление кислорода увеличилось, в среднем, на 15,7 ( $\bar{X}=1,57$ ) с квадратическим отклонением  $\pm 1,5$ , фактическое значение  $t$  критерия  $t_{\phi}=4,4$  ( $p=0,05$ ,  $t_{\phi}>t_r$ ).

Таблица 5. Коэффициент корреляции ЖЕЛ больных с синдромом Дауна от мощности физической нагрузки

$X_i$	$Y_i$	$X_i - \bar{X}$	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(Y_i - \bar{Y})^2$
30	0.6	-20	0.3	6	400	0.09
50	0.9	0	0	0	0	0
70	1.2	20	0.3	6	400	0.09

$$R_{xy} = 1$$

Таблица 6. Коэффициент корреляции МПК ( $P_w C_{170}$ ) больных синдромом Дауна от мощности физической нагрузки

$X_i$	$Y_i$	$X_i - \bar{X}$	$Y_i - \bar{Y}$	$(X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$	$(X_i - \bar{X})^2$	$(Y_i - \bar{Y})^2$
30	21.1	-25	3.6	-90	625	12.96
50	15.6	0	-1.9	0	0	3.61
70	15.7	25	-1.8	-45	625	3.24

$$R_{xy} = 0.87$$

За время исследования у больных синдромом Дауна, объединенных в контрольную группу показатели работы респираторной системы оставались на прежнем уровне. Проверка показала, что ЖЕЛ больных контрольной группы, в среднем, составила  $0,4 \pm 0,26$ , а МПК -  $12,6 \pm 3,3$  (диаграмма 5).

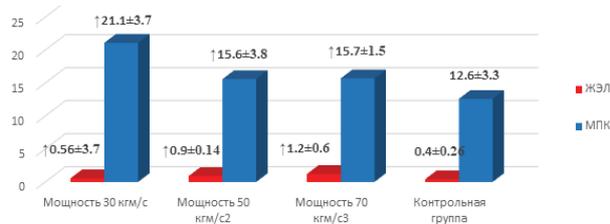


Диаграмма 5. Воздействие физической терапии различной мощности на респираторную систему больных синдромом Дауна

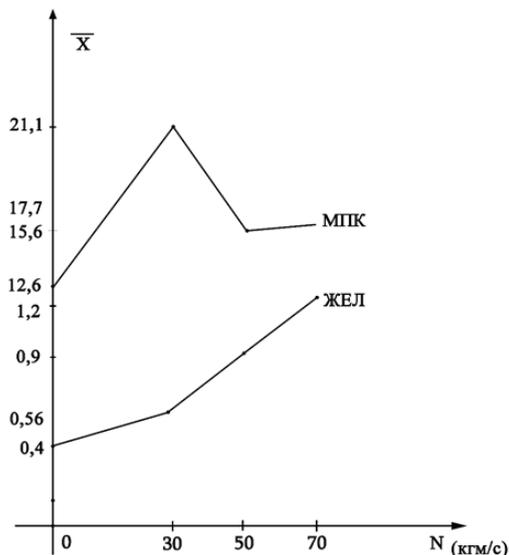


Рис. 2. Изменение МПК, ЖЕЛ больных с синдромом Дауна при мощности физической нагрузки 30, 50, 70 кгм/с  
Из соображений наглядности изображения по осям абсцисс и ординат выбран разный масштаб.

Правильно нормируемая физическая терапия улучшает альвеолярную вентиляцию, повышает коэффициент использования кислорода, изменяет условия лимфо- и кровоснабжения легочной ткани, повышает репаративные

процессы в трахее, бронхах и бронхиолах, приводит к улучшению диффузии газов в легких. Основной этих конструктивных перестроек деятельности респираторной системы является активация нейрогуморальной регуляции работы респираторной системы больных синдромом Дауна под воздействием физической терапии (таблицы 5,6, рис.2).

## ЛИТЕРАТУРА

1. ნ.ქონაკიძე. დნმ არაგეგმიური სინთეზისა და ქრომოსომების შესწავლა დაუნის სინდრომით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ლიმფოციტებში. საბჭოთა მედიცინა, თბილისი, (1981), №1.
2. ნ. ქონაკიძე. ქრომოსომულ დარღვევათა ფორმები და დედის ასაკი დაუნის სინდრომით დაავადებულთა ავადმყოფებში. საქ. უმაღლესი სასწავლებლების ბიოლოგთა III რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია/თეზისები. თბილისი, 1982.
3. ნ.ქონაკიძე. დაუნის სინდრომით დაავადებულ ბავშვთა შობადობის დამოკიდებულება დედის ასაკზე. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოამბე, თბილისი, 1985, №2.
4. A world without Down's syndrome? By Alison Gee BBC News Magazine. 29 September 2016. <https://www.bbc.com/news/magazine-37500189>
5. Abou Elmagd, Mohammed. General physiological concepts in physical education and sports. International Journal of Physiology, Nutrition and Physical Education. 2016. 29. 29-32. <http://www.journalofsports.com/archives/2016/vol1/issue2/1-2-3>
6. Asim1, A., Kumar1, A., Srinivasan, & Agarwall1, S.. "Down syndrome: an insight of the disease". (2015, June 11) Retrieved from <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/>
7. Bull, M. J. Health Supervision for Children With Down Syndrome. Pediatrics, 2011, 128(2), 393-406. doi: 10.1542/peds.2011-1605.
8. Bull, M. J. Improvement of Outcomes for Children with Down Syndrome. The Journal of Pediatrics, 2018, 193, 9-10. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.014
9. Chahar, O. S. Physiological basis of growth and development among children and adolescents in relation to physical activity. Am J Sports Sci Med, 2014, 2(5), 17-22. !!!
10. Children with Down Syndrome: Health Care Information for Families. (n.d.). Retrieved from <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/developmental-disabilities/Pages/Children-with-Down-Syndrome-Health-Care-Information-for-Families.aspx>.
11. Cuckle, H. S. Primary prevention of Down's syndrome. Retrieved from Int J Med Sci. 2005; 2(3): 93-99. Published online

- 2005 Jul 1. doi: 10.7150/ijms.2.93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1168873/>.
12. Data and Statistics on Down Syndrome. Centers for Disease Control and Prevention. 2019, September 19. Retrieved from <https://www.cdc.gov/>
13. Down syndrome. 2018, March 8. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/down-syndrome/symptoms-causes/syc-20355977>.
14. Down Syndrome. (n.d.). National Institutes of Health. 6/21/2018. Retrieved from <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/downsyndrome>.
15. Etiology of Down Syndrome: Evidence for Consistent ... (n.d.). Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/26298918\\_Etiology\\_of\\_Down\\_Syndrome\\_Evidence\\_for\\_Consistent\\_Association\\_Among\\_Altered\\_Meiotic\\_Recombination\\_Nondisjunction\\_and\\_Maternal\\_Age\\_Across\\_Populations](https://www.researchgate.net/publication/26298918_Etiology_of_Down_Syndrome_Evidence_for_Consistent_Association_Among_Altered_Meiotic_Recombination_Nondisjunction_and_Maternal_Age_Across_Populations).
16. Genetics of Down Syndrome: An Update. Down Syndrome Children - An Update, 2015, 45–60. doi: 10.2174/9781681081342115010005
17. Ghosh, S., Feingold, E., & Dey, S. K.. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. 2009, July. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2732749/>.
18. Gratiyas Tom Mundakel, MBBS, DCH Attending Neonatologist, Kings County Hospital; Clinical Assistant Professor, Department of Pediatrics, State University of New York Downstate Medical Center. Purushottam Lal, MD Resident Physician, Department of Pediatrics, Children’s Hospital at SUNY Downstate. Down Syndrome. Apr 30, 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/943216-overview#a1>.
19. Kazemi, M., Salehi, M., & Kheirollahi, M. Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. 2016. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125364/>.
20. Ken Pitetti, Tracy Baynard, Stamatis Agiovlasitis- Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. Journal of Sport and Health Science. Volume 2, Issue 1, March 2013, Pages 47-57 <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2012.10.004>
21. Kessling Anna (UK) and Sawtell Mary (UK). The Genetics of Down’s Syndrome. 2016, May 3. Retrieved from <http://www.intellectualdisability.info/diagnosis/articles/the-genetics-of-downs-syndrome>.
22. Kreicher, K. L., Weir, F. W., Nguyen, S. A., & Meyer, T. A. (2018, February). Characteristics and Progression of Hearing Loss in Children with Down Syndrome. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174076>.
23. Lloyd, M., Burghardt, A., Ulrich, D. A., & Angulo-Barroso, R. (2019, May 15). Physical Activity and Walking Onset in Infants With Down Syndrome in: Adapted Physical Activity Quarterly Volume 27 Issue 1. 2010. Retrieved from <https://journals.humankinetics.com/view/journals/apaq/27/1/article-pl.xml>.
24. Mendonca, G. V., Pereira, F. D., & Fernhall, B. Effects of combined aerobic and resistance exercise training in adults with and without Down syndrome. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2011, 92(1), 37-45.
25. Nazarenko, L. D., Kolesnik, I. S., & Osipov, D. A. Physiological basis of sports training system development among boxers. Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта, 2017, 12(4 (eng)).
26. Nightengale, E., Yoon, P., Wolter-Warmerdam, K., Daniels, D., Hickey, F. Understanding hearing and hearing loss in children with Down syndrome. Am J Audiol. 2017; 26:301–308.
27. Patrick M. Cowley, Lori L. Ploutz-Snyder, Tracy Baynard, Kevin S. Heffernan, Sae Young Jae, Sharon Hsu, Miyoung Lee, Kenneth H. Pitetti, Michael P. Reiman & Bo Fernhall. The effect of progressive resistance training on leg strength, aerobic capacity and functional tasks of daily living in persons with Down syndrome, Disability and Rehabilitation, 2011, 33:22-23, 2229-2236, DOI: 10.3109/09638288.2011.563820
28. Phil E. Esposito, Megan MacDonald, Joseph E. Hornyak, Dale A. Ulrich. Physical Activity Patterns of Youth with Down Syndrome. Intellectual and Developmental Disabilities: April 2012, Vol. 50, No. 2, pp. 109-119.
29. Physical activity patterns in children with and without Down syndrome. (n.d.). Retrieved from <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13638490500353202>.
30. Pitetti, K., Baynard, T., & Agiovlasitis, S.. Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. 2012, November 8. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254612000786>.
31. Shott, S.R., Joseph, A., Heithaus, D. Hearing loss in children with Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2001; 61:199–205.
32. Simmons J. The Down Syndrome Transition Handbook: Charting Your Child’s Course to Adulthood. Bethesda, MD: Woodbine House; 2010.
33. Thomas, J. Down Syndrome: Facts, Statistics, and You. (2019, May 13). Retrieved from <https://www.healthline.com/health/down-syndrome/down-syndrome-facts#1>.
34. Vogiatzis, I., & Zakyntinos, S. The physiological basis of rehabilitation in chronic heart and lung disease. Journal of Applied Physiology, 2013, 115(1), 16-21.
35. Wajuihian, S. O. (n.d.). Down syndrome: An overview. Retrieved from <https://avehjournal.org/index.php/aveh/article/view/346/545>.
36. What is Down Syndrome?: National Down Syndrome Society. (n.d.). Retrieved from <https://www.ndss.org/about-down-syndrome/down-syndrome/>.
37. Бабаян В.В. Клинико-функциональная и метаболическая характеристика детей с синдромом Дауна. Москва. 2013, 152. <https://www.dissercat.com/content/kliniko-funktsionalnaya-i-metabolicheskaya-kharakteristika-detei-s-sindromom-dauna>
38. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Иванова И.В., Бобылова М.Ю., Красильщикова Т.М. Клинико-электроэнцефалографические, нейровизуализационные характеристики И эффективность антиэпилептической терапии синдрома Веста у пациентов с синдромом Дауна (Результаты собственных наблюдений). Ж.: Фарматека. Издательство: Бионика Медиа, Москва, 2015. eLIBRARY ID: 24295090 <https://elibrary.ru/item.asp?id=24295090>

## SUMMARY

### ABERRATION GENOMS HAVING PEOPLE’S REHABILITATION IN SOME ASPECTS OF CARDIO-VASCULAR AND RESPIRATORY SYSTEM

<sup>1</sup>Kochakidze N., <sup>2</sup>Mdivani N.

<sup>1</sup>Georgian State University of Physical Education and Sport. Head of AFBB Department. Tbilisi, Georgia. <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University. Tbilisi, Georgia

Rehabilitation influences of adaptive physical exercises are based on interrelation of impellent and vegetative functions. In

particular at corrective picked up physical exercises according to functionalities of an organism, muscular activity causes positive changes in work of internal bodies.

The purpose of our experiment was to study the role of physical exertion in the process of comparative restoration of impaired homeostasis of individuals with limited abilities (Down syndrome), along with drug therapies; establishing the form and power of physical impact.

While comparing data of control group, we can conclude, that the complex adaptive exercises and correctly chosen power of physical load, with the accounting of time, causes comparative rehabilitation of cardio-vascular and respiratory systems for people with congenital aberration of genes, which is very important for their vital activity, from our point of view, which is taking us to genomes innate, abrogated people social rehabilitation on determinate problems.

**Keywords:** aberration, rehabilitation, vegetative functions, motor-visceral reflex, hormone, respiratory and cardio-vascular system, physical therapy, capacity, optimal physical load, trisomy, limited ability, down syndrome, phenotype.

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМ У ЛИЦ С ГЕННЫМИ АББЕРАЦИЯМИ

<sup>1</sup>Кочакидзе Н.Г., <sup>2</sup>Мдивани Н.В.

<sup>1</sup>Грузинский государственный учебный университет физического воспитания и спорта; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Реабилитационные влияния адаптивных физических упражнений основаны на взаимосвязи двигательных, а также вегетативных и мышечных функций. В частности при правильно подобранной физической терапии мышечная деятельность моторо-висцеральных рефлексов вызывает положительные изменения в работе внутренних органов.

Целью исследования явилось определение роли физических нагрузок в процессе сравнительного восстановления нарушенного гомеостаза лиц с органиченными возможностями (синдром Дауна) наряду с медикаментозной терапией; установление формы и мощности физического воздействия.

Исследования проводились в течение двух лет в исследуемой и контрольных группах. Мощность физической нагрузки (количества движения требуемый для выполнения простых, легкоусвояемых упражнений) менялись через каждый шесть месяцев. В этом же интервале времени, проводились проверки физиологических данных.

Полученные данные исследовательской и контрольной группы позволяют сделать вывод, что комплекс адаптивных

упражнений и, путём исследования, установленная оптимальная мощность физических нагрузок с учетом времени воздействия на организм обуславливает сравнительную реабилитацию мышечной и вегетативной систем у людей с врожденной абберацией генома, т.е. лиц с органиченными возможностями (синдром Дауна), что очень важно для их жизнедеятельности, с нашей точки зрения.

რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვთა და რესპირატორული სისტემის რეაბილიტაციის ზოგიერთი ასპექტი გენომური აბერაციების მქონე პირებში

<sup>1</sup>ნ.კოჩაკიძე, <sup>2</sup>ნ.მდივანი

<sup>1</sup>საქართველოს ფიზიკური აღზრდისა და სპორტის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ადაპტაციური ფიზიკური ვარჯიშების სარეაბილიტაციო ზემოქმედება ემყარება კუნთური, ვეგეტატიური და სამოძრაო ფუნქციების ურთიერთკავშირს. სწორად შერჩეული ფიზიკური თერაპიის გამოყენების შემთხვევაში, კუნთური მუშაობა მოტორო-ვისცერული რეფლექსების მეშვეობით იწვევს შინაგანი ორგანოების მუშაობაში დადებით ცვლილებებს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უნარშეზღუდულ პირთა (დაუნის სინდრომი) ფიზიკური მდგომარეობის შედარებით რეაბილიტაციის პროცესში, მედიკამენტოზური თერაპიასთან აღდენითი როლის განსაზღვრა და სამკურნალო ფიზიკური ზემოქმედების ფორმების და სიმძლავრის დადგენა.

გამოსაკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში კვლევა ტარდებოდა 2 წლის განმავლობაში. დატვირთვის სიმძლავრე (მარტივი ვარჯიშების შესასრულებლად წარმოებული მოძრაობის რაოდენობა) იცვლებოდა ყოველ ექვს თვეში. დროის ასეთსავე ინტერვალში მოწმდებოდა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში გაერთიანებულ პირთა ფიზიოლოგიური მონაცემები.

საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში მიღებული კვლევის შედეგები იძლევიან საფუძველს გამოვიტანოთ დასკვნა, რომ მარტივი ფიზიკური დატვირთვების კომპლექსი და გამოკვლევის პროცესში დადგენილი ფიზიკური დატვირთვების სიმძლავრე, ორგანიზმზე მათი ზემოქმედების დროის გათვალისწინებით, განაპირობებს საკვლევ პირთა (აბერაციული გენომის, ანუ შეზღუდული შესაძლებლობების – დაუნის სინდრომი) გულ-სისხლძარღვთა და რესპირატორული სისტემების შედარებით რეაბილიტაციას, რაც, ავტორების აზრით, მეტად მნიშვნელოვანია აღნიშნული დაავადებით პირთა ცხოვრებისათვის.

## DEPRESSION IN THE STRUCTURE OF SOMATOFORM DISORDERS IN CHILDREN, ITS SIGNIFICANCE, THE ROLE OF SEROTONIN AND TRYPTOPHANE IN THE EMERGENCE OF THESE DISORDERS

Pyra L., Lysytsia Yu., Svistilnik R., Rimsha S., Kernychnyi V.

*National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine*

The disorders of the autonomic nervous system are an actual problem of modern child and adolescent medicine due to the wide prevalence, polymorphism of clinical manifestations as well as the negative impact on the quality of children's life and adolescents [1].

The syndrome of autonomic dysfunction (SAD) is considered as polysystemic disorders that arise as a result of violation of the activity of over-segmental vegetative structures. In modern psychiatry SAD is often considered as «Somatoproformal dysfunction of the autonomic nervous system» (according to ICD-10, heading F45,3). This concept combines a group of psychogenic diseases that are characterized by pathological symptoms resembling a somatic disease but according to the results, there are no morphological manifestations are detected with them, although often there are nonspecific functional disorders [2].

Criteria for diagnosing of somatoform disorders were published for adults and there are used for children due to the lack of research base which are oriented on children [3].

Somatoform disorders (CD) are a class of mental disorders characterized by persistent physical symptoms and complaints, however, even in the presence of somatic disorders, they can not have adequate medical explanation [4, 5]. These symptoms lead to numerous appeals to the doctor, additional unnecessary research and manipulation and caused family and social disadaptation in children, violations in educational functioning causing significant psychosocial distress [6].

Such point of medical view unclear physical symptoms in children and adolescents form to 50% of appeals at the outpatient level. Children can hardly express their emotions and feelings through the language, so psychological stress can find expression in the form of somatic symptoms [3].

With the release of DSM-5 somatoform disorders have received a new name - "Somatic Symptom Disorder". "Somatic Symptom Disorder" is characterized by somatic symptoms that are either very unpleasant or result in significant functional impairment, as well as significant thoughts about the severity of symptoms, a high level of anxiety about symptoms and appropriate behavior in relation to these symptoms [7].

Comorbid psychiatric disorders can precede the development of somatic symptoms but often they occur during the onset of SD. Children of school age often have anxiety and depression [3].

Depression is a common mood disorder that is accompanied by a violation of behavioral and cognitive symptoms such as sleep and eating behavior, loss of interest, loss of pleasure (anhedonia), asthenia, feelings of guilt, helplessness, futility and general emotional instability [8].

Although there are numerous studies that tried to highlight the pathophysiology of depression, it still stays completely incomprehensible [9].

Several hypotheses have been proposed for the origin of depression but the monoamine hypothesis (with the involvement of serotonin, norepinephrine and dopamine) is still the most common since most currently available antidepressants affect the carriers of monoamines or their receptors [10].

Serotonin is one of the key monoamines involved in the patho-

genesis of depression. Violation of its exchange in the central nervous system is associated with symptoms of depression such as mood swings, anxiety, panic attacks, anxiety, psychosomatic disorders, appetite and mental disorders. The hypothesis of the main role of serotonin in the development of depression was confirmed after the use of antidepressants which increased the level of monoamines in the central nervous system and reduced the depressive symptoms [9]. However the hypothesis about the special role of serotonin was also criticized for delayed onset of action and inadequate efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) [10].

Unfortunately data about mechanisms of occurrence and factors of development of SD and depression, especially the role of monoamine in their occurrence and other pathogenesis chains in children are very limited and it requires further research.

The aim of the work - is to investigate the presence of depressive disorders and their manifestation in children with somatoform disorders from different organs and systems and to establish the role of disorders of serotonin and tryptophan metabolism in their occurrence.

**Material and methods.** Studies were performed on the clinical basis of the Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Faculty of Postgraduate Education, National Pyrogov Memorial Medical University in the gastroenterological, cardiological, nephrological and neurological departments of Khmelnitskiy regional children's hospital in Khmelnitskiy.

Following the informed consent of parents and children, 111 patients were diagnosed with SD, whose average age was  $13,6 \pm 2,3$  years ( $M \pm \sigma$ ), of which boys were 37,8% ( $n=42$ ) and girls - 62,2% ( $n=69$ ). The patients were divided into two groups: with SD without depression, 56,8% ( $n=63$ ) and with SD with depression - 43,2% ( $n=48$ ). The control group included 33 children who had no emotional disorders, with an average age of  $13,2 \pm 2,0$  years ( $M \pm \sigma$ ).

The selection of children and the diagnosis of SD were performed after general clinical examination and according to the criteria of SD ICD-10. The detecting of depression presence and its clinical symptoms in a selected group of children with somatoform disorders it was used the children's depression inventory of M. Kovacs, 1992. The method is intended for the study of children and adolescents of 6-17 years and allows assessing the affective and cognitive symptoms of depression, somatic complaints, social problems and behavioral problems. The overall normal index for CDI can range from 0 to 54, where 50 is a critical value after which the depth of symptoms increases [10]. The presence of depression was diagnosed in the presence of a T-score that was higher than the average ( $>60$ ), which was translated the total amount of scores.

In all 111 children who had SD blood samples were taken to determine the serum concentrations of serotonin and tryptophan. The investigations were performed by biochemical method in the certified laboratory of Diagnostics Plus LLC, Kharkiv.

The tryptophan was examined by liquid chromatography using the Milchrom-6 microcolonial liquid chromatography.

The statistical analysis was performed using the Statistica

8.0.360, MedCalc.7.4.4.1. and Excel (2007). The hypothesis of normal distribution was checked using the criterion of Shapiro-Uilka. Quantitative attributes are given in the form  $M \pm \sigma$  (arithmetic mean  $\pm$  mean deviation). The probabilities of differences were estimated using Student's twin-t-criterion and constructing a 95% confidence interval (CI) for the mean difference, as well as methods of correlation and regression analysis with the construction of a CI for the correlation coefficient. The value at  $p < 0,05$  considered probably.

**Results and discussion.** In general in the study of the whole quantity of children ( $n=111$ ) with SD 48 (43,2%) children have the overall score of the T-score in the questionnaire exceeded the upper limit of the average of 60 points, which made it possible to diagnose the presence of depression. The overall score of the T-score in this category of children was  $69,6 \pm 8,7$ , which according to the interpretation of the CDI questionnaire significantly exceeds the average level in which it is possible to diagnose the minimum depressive disorder.

Also according to the questionnaire among the 48 children with depression in 14 (29,2%) it was possible to ascertain the presence of mild depressive disorders, depression of moderate severity was found in 27 (56,2%) children and severe depression - in 7 (14,6%) children.

Figure 1 shows the general structure of depressive disorders in children with SD.

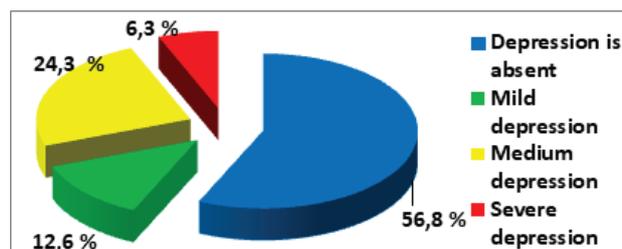


Fig. 1. The general structure of depression in children with SD according to the data of the questionnaire CDI

In the general structure of adolescents signs of severe depression were found in 7 (6,3%) persons whose data significantly exceeded the average and reached 75 and above points (at most 100), which is quite substantial and requires appropriate attention, since they are the most at risk on the development of suicidal behavior.

The average age of children with symptoms of depression was  $13,8 \pm 2,2$  years and did not differ significantly from the average age of all children with SD, which was  $13,6 \pm 2,3$  years.

Among patients with SD with depression there was a significant prevalence of girls - 34 (70,8%), boys - 14 (29,2%). Their ratio was 2.4:1 and indicated a greater tendency of women to develop depressive disorders and respectively to the more severe SD.

The general level of depressive symptoms although not reliably according to the T-score of the questionnaire was higher in girls ( $70,0 \pm 10,4$  points), as compared to boys ( $66,4 \pm 5,6$  points), which also indicates a higher the severity of depressive disorders in females.

Mostly depressive disorders occurred in children with SD which had manifestations from the gastrointestinal tract (GIT) (functional dyspepsia, chest disorder, abdominal pain, appetite disorder, aerophagia, irritable bowel syndrome) and urinary excretory system (dysuric manifestations, neurogenic bladder, urinary incontinence) which respectively were examined and

treated in the gastroenterological and nephrology departments of the hospital. Thus, there are 39 children with SD depressive disorders occurred in 18 (46,1%) in the gastroenterology department and from 16 children with SD in 12 (75%) depression was detected in nephrology.

Less often depressive disorder met children with SD who had signs of the nervous system in the form pain syndromes (fibromyalgia, headache, joint pain), autonomic dysfunction with a tendency to hypotension or hypertension, syncope states, autonomic crises, as well as in children with SD who had signs of the cardiovascular system (CVS) (hyperventilation syndrome, tachycardia, extrasystolic arrhythmia, cardialgia) were treated in the cardiology department and neurological department. Thus, in the neurological department from 30 children with SD depressive disorders occurred in 10 (33,3%), in the cardiology department - from 26 children with SD in 8 (30,7%) depression was detected.

The most pronounced depressive symptomatology was found in children with SD from the gastrointestinal tract where the total score of the T-score on the CDI scale was  $73,3 \pm 10,9$  points, where the largest number of children with depression was of medium severity (66,7%) and severe depression (22,2%). The less pronounced depressive symptoms were found in children with SD from the CVS and nervous system, where the total score of the T-score on the CDI scale was  $69,1 \pm 7,2$  points, and  $68,7 \pm 6,4$  points, respectively. In children with SD from the CVS depressive symptoms of moderate severity occurred in 62,5% of cases, severe depression - in 12,5% of cases. In children with SD from the nervous system depressive symptoms of moderate severity were found in 50,0% of cases, severe depression - in 10,0% of cases.

Although in children with SD from the side of urinary system depressive disorders were frequent but depressive symptoms were the least pronounced. The total score of the T-score on the CDI scale in them was  $65,4 \pm 5,4$  points. Among them the most commonly diagnosed were mild depressive disorders (50,0%) and least severe depression (8,3%).

In children with SD from the GIT in contrast to SD from other systems depressive symptoms were characterized by a predominance of low mood, tendency to tearfulness, tiredness, increased anxiety, as evidenced by the high score of the T-score for subclass A of the CDI questionnaire ( $69,1 \pm 10,9$  points), which was also higher in comparison with children on SD by the CVS ( $64,6 \pm 6,8$  points), from the nervous system ( $67,5 \pm 10,2$  points) and from the urinary tract systems ( $61,9 \pm 6,5$  points) (95% CI, 0,01 - 14,4;  $p < 0,05$ ). Also, in children with SD from the GIT the clinical picture of depression was greatly complemented by such manifestations as a high level of fatigue, a sense of loneliness and anhedonia, as evidenced by the high score of the T-score for subculture D of the questionnaire CDI ( $68,0 \pm 6,8$  points), which was also higher in comparison with children on SD by the CVS ( $66,8 \pm 6,2$  points), from the nervous system ( $66,5 \pm 5,1$  points) and from the urinary system ( $60,7 \pm 6,6$  points) (95% CI, 2,17 - 14,4;  $p < 0,07$ ).

Anhedonia is one of the key symptoms of depression and is characterized by a decrease or loss of satisfaction and therefore important in terms of identifying it in children as an important clinical marker of depression.

In children with SD from the CVS and the nervous system, unlike SD from the side of other systems depressive symptoms were predominantly characterized by high levels of fatigue, a sense of loneliness and anhedonia, as evidenced by the highest score of the T-score for the s subscale D of the CDI question-

naire (66,8±6,2 and 66,5±5,1 points, respectively) compared to other subscales.

In children with SD from the urinary system unlike SD from other systems depressive symptoms were predominantly characterized by a negative assessment of their own insolvency, the presence of suicidal thoughts, as evidenced by a higher score of the T-score in the subscale E of the CDI questionnaire (60,9±8,5 points) compared with subclasses of patients with SD from the side of the CVS and the nervous system (56,7±11,5 and 57,0±8,6 points, respectively) and practically did not differ from the index in patients with SD from the side of the GIT (61,6±8,7 points).

The level of serotonin in serum in children with SD with depression was 1,03±0,37 µmol/L and was significantly lower in comparison with children with CD without depressive symptoms with serotonin levels of 1,30±0,27 µmol/L (95% CI, 0,15 – 0,39 µmol/L, p<0,0001). The level of serotonin in serum in children with SD with depression was also significantly lower in comparison with the control group of children without CD and depression, the level of which in them was 1,35±0,34 µmol/L (95% CI, 0,16 – 0,48 µmol/L, p<0,0002) (Fig. 2).

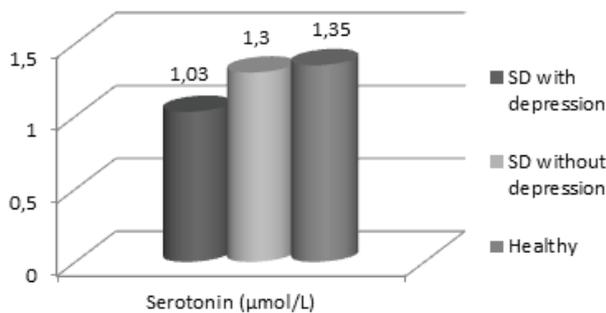


Fig. 2. The average serotonin level in blood serum of children with SD with depression and without depression.

Unlike serotonin, levels of tryptophan in the blood serum in children with SD with depression were 0,035±0,031 mmol/L and were higher but statistically insignificant compared to children with SD without depressive symptoms, which included tryptophan 0,026±0,026 mmol/L (p>0,05) and in comparison with the control group of children without SD and depression the level of which in them was 0,029±0,024 mmol/L (p>0,05) (Fig. 3).

To analyze the key clinical symptoms of depression that characterize subclasses of the CDI questionnaire, the lowest serotonin levels were associated with symptoms such as anhedonia and decreased and hypotymia (Table 1). The highest level of tryptophan was associated exclusively with the development of anhedonia.

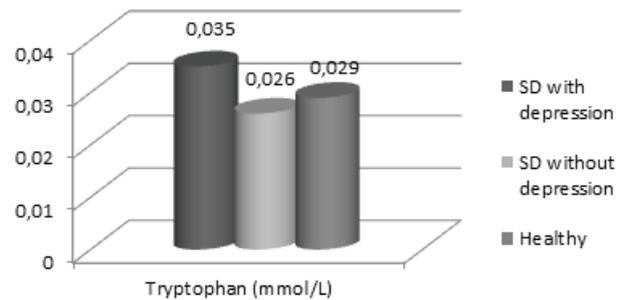


Fig. 3. Average tryptophan level in blood serum of children with SD with depression and without depression

Analyzing the concentrations of serotonin and tryptophan on the subscales of clinical manifestations of depression it can be noted that the trend of a dependent increase in the levels of tryptophan with a decrease in the concentration of serotonin can be noted.

The level of serotonin in children with SD from the urinary system and depression was lower than in children without depression (0,75±0,46 and 1,23±0,22 µmol/L, respectively, p>0,05), in that time as the level of tryptophan was higher in children with depression compared with children without depression (0,036±0,025 and 0,016±0,010 mmol/L, respectively, p>0,05). The level of serotonin in children with SD from the urinary system and depression was the lowest compared with patients with SD with manifestations from other systems and depression (for patients with SD from the GIT 95% CI, 0,09 – 0,63 µmol/L, p<0,01; for patients with SD from the side of the nervous system - 95% CI, 0,02 – 0,70 µmol/L, p<0,03; for patients with SD from the side of the CVS - 95% CI, -0,007 – 0,80 µmol/L, p>0,05).

The concentration of serotonin in children with SD from the side of the CVS and depression, SD from the side of the GIT and depression it is not reliable but was lower than in children without depression (1,15±0,36 and 1,30±0,25 µmol/L, respectively, and 1,11±0,27 and 1,24±0,22 µmol/L, respectively, p>0,05), while the level of tryptophan was higher in children with depression to compare with children with SD from the side of the CVS without depression (0,045±0,040 and 0,032±0,035 mmol/L, respectively, p>0,05) and for patients with SD from the GIT (0,029±0,025 and 0,022±0,023 mmol/L, respectively, p>0,05).

Serotonin levels in children with SD from the nervous system and depression were significantly lower in children without depression (1,11±0,25 and 1,38±0,34 µmol/L, respectively) (95% CI, 0,02% - 0,52 µmol/L, p<0,03), while the level of tryptophan was higher in children with depression to compare with children without depression (0,036±0,037 and 0,028±0,023 mmol/L, respectively, p>0,05).

Table 1. Levels of serotonin and tryptophan depending on the clinical manifestations of depression in SD according to the data of the CDI questionnaire

	Serotonin, µmol/L			Tryptophan, mmol/L		
	n	M±σ	p	n	M±σ	p
Hypotymia	35	1,08±0,31	<0,02	31	0,030±0,029	>0,05
Normal mood	76	1,24±0,36		73	0,030±0,030	
Anhedonia	46	1,05±0,42	<0,0003	42	0,038±0,034	<0,02
Without anhedonia	65	1,29±0,25		62	0,025±0,025	
Hypotymia	32	1,11±0,38	>0,05	27	0,035±0,031	>0,05
Normal self-esteem	79	1,22±0,33		77	0,028±0,028	

The level of serotonin in boys was slightly lower to compare with girls  $1,00 \pm 0,29 \mu\text{mol/L}$  and  $1,04 \pm 0,40 \mu\text{mol/L}$  respectively, while the level of tryptophan in boys was relatively higher –  $0,043 \pm 0,037 \text{ mmol/L}$  and  $0,031 \pm 0,027 \text{ mmol/L}$  respectively, but these differences were statistically insignificant.

Taking into account the obtained data indicating the possible relationship between serotonin and tryptophan concentrations in SD children with depression, as a possible chain of pathogenesis of its development, correlation and regression analyzes were used to establish this relationship.

Figure 4 shows a linear regression diagram that indicates a direct feedback between serotonin serum concentrations and its tryptophan precursor.

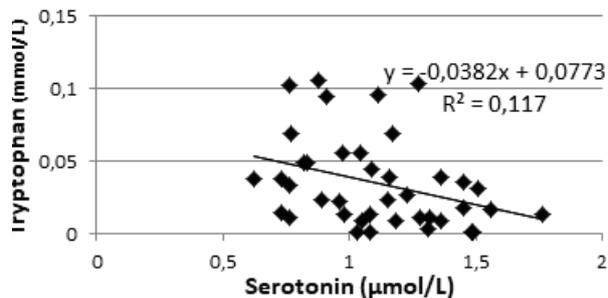


Fig. 4. Relationship between serotonin blood serum concentration and its precursor - tryptophan in children with SD with depression

The analysis of the diagram showed the features of the relationship between serotonin and tryptophan. The regression equation  $y = -0,03817x + 0,07729$  (the forecast error for the  $y = bx + a$  equation is  $0,0391 \pm 0,0101$ , where 95% CI,  $0,0229$  to  $0,0492$ ) indicates the feedback between serotonin and tryptophan (95% CI, for the coefficient  $b$ ,  $-0,0725$  to  $-0,00379$ , 95% CI, for the coefficient  $a$ ,  $0,038$  to  $0,117$ ,  $p < 0,05$ ). The determination coefficient  $R^2 = 0,117 = 0,117$  indicates that in 11,7% of the cases of changes in serotonin concentration the level of tryptophan is changed. The calculated coefficient of correlation  $r$  is  $-0,342$  (95% CI for  $r$ ,  $-0,65$  to  $-0,034$ ,  $p < 0,05$ ) and indicates that the relationship between serotonin and tryptophan is moderate and reversible.

However, it should be noted that such dependence was practically not observed in children with SD without depression (Fig. 5).

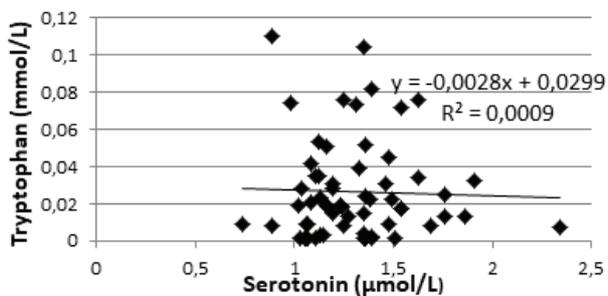


Fig. 5. Relationship between the serum concentration of serotonin and its precursor - tryptophan in children with SD without depression.

The analysis of the diagram and the regression equation is  $y = -0,00281x + 0,02989$  (the forecast error for the  $y = bx + a$  equation is  $0,0271 \pm 0,00996$ , where 95% CI,  $0,0171$  to  $0,037$ )

indicates the inverse. The relationship between serotonin and tryptophan (95% CI, for the coefficient  $b$ ,  $-0,0273$  to  $0,0217$ , 95% CI, for the coefficient  $a$ ,  $-0,00268$  to  $0,0625$ ,  $p > 0,05$ ). Determination coefficient  $R^2 = -0,02932 = 0,000856$  shows that in 0,09% of cases of changes in serotonin concentration the level of tryptophan is changed. The calculated coefficient of correlation  $r$  is  $-0,029$  (95% CI for  $r$ ,  $-0,284$  to  $0,225$ ,  $p > 0,05$ ) and indicates that the relationship between serotonin and tryptophan is reversible but very weak.

The monoamine hypothesis was accepted as the most widespread hypothesis about the main mechanism of development of depressive disorder for a long period because of its simplicity and understandability. In fact, it is believed that most currently used antidepressants are based on the monoamine hypothesis. However, an important problem with the monoamine hypothesis was the following: it cannot explain the delay in responding to antidepressants. In addition, many patients with depression remain refractory to the action of antidepressants [12, 13].

In view of this, we were asked to determine the role of serotonin and its precursor tryptophan in the development of depressive disorders in sick children in the SD, as well as the development of individual SD without depression.

The obtained data can indicate the important role of serotonin in the development of depressive symptoms in children with SD with a significant decrease in its concentration during the disease - up to  $1,03 \pm 0,37 \mu\text{mol/L}$  against  $1,30 \pm 0,27 \mu\text{mol/L}$  in patients with SD without depression (95% CI,  $0,15 - 0,39 \mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0,0001$ ), while minimal role in the development of the SD itself since its levels did not differ significantly from the control group of children without SD and depression.

Tryptophan is an indispensable amino acid that is required for the biosynthesis of proteins in vivo. In the body tryptophan is metabolized in biologically active metabolites including serotonin, melatonin, kinurenin and vitamin niacin [14]. The transformation of tryptophan into serotonin on the periphery is controlled by tryptophan hydroxylase-1 (TRH1) and in the central nervous system, tryptophan hydroxylase-2 (TRH2). It is believed that low concentrations or disturbances of tryptophan metabolism can be one of the factors of the development of depressive disorders. [15]. However, the evidence base for such data is rather limited and ambiguous and requires further observations.

In our study we noticed a certain trend of changes in the level of tryptophan, namely when serotonin levels were reduced in children with SD with depression, there was a moderately dependent increase in the level of tryptophan ( $0,035 \pm 0,031 \text{ mmol/L}$  in patients with depression against  $0,026 \pm 0,026 \text{ mmol/L}$  in patients without depression).

The use of correlation and regression analysis (Figure 4) confirmed a significant reciprocal and moderate correlation between the serotonin level and the level of tryptophan in children with SD with depression ( $r = -0,342$ ; 95% CI for  $r$ ,  $-0,65$  to  $-0,034$ ,  $p < 0,05$ ), that is with decreasing serotonin concentration the level of tryptophan increases. However, it should be noted that this dependence was practically not observed in children with SD without depression ( $r = -0,029$ ; 95% CI for  $r$ ,  $-0,284$  to  $0,225$ ,  $p > 0,05$ ) (Fig. 5). The obtained data can indicate involvement in the pathogenesis of depression in children with SD in the chain of tryptophan-serotonin, in violation of the transformation of tryptophan into serotonin (it is possible that due to the decrease in activity or the synthesis of tryptophan hydroxylase), due to which it is likely that there is a corresponding dependence on their change concentrations.

The presence of more severe depression and its high frequency in patients with SD from the gastrointestinal tract can probably be explained by close ontogenetic communication between the gastrointestinal tract and the brain during fetal formation.

During the analyzing of the key clinical symptoms of depression that characterize subclasses of the CDI questionnaire, the lowest serotonin levels were associated with symptoms such as anhedonia and decreased and hypotymia (Table 1). The highest level of tryptophan was associated exclusively with the development of anhedonia.

In the study of Kumar A. et al. (2016), low levels of platelet serotonin were found in individuals who attempted suicide. Also low levels of serotonin have been associated with impulsivity in men [16]. Reduction of serotonin in blood plasma in depressive disorder was observed in the study by Holck A. et al. (2019), it has also been noted that successful treatment with selective serotonin reuptake inhibitors is associated with a greater decrease in circulating serotonin in the blood [17].

Although in our study the presence of depression was associated with a decrease of the serotonin concentration in the blood, its severity did not have any dependence on serotonin concentration, including the concentration of tryptophan. Probably the severity of depression and its various clinical manifestations can also depend on other mediator systems of the brain (norepinephrine, dopamine) and their enzyme systems.

The high prevalence of depression among children with CD (43,2%) indicates its importance in the course of the disease, its clinical manifestations and possibly prognosis. The question of the relationship between depression and CD remains important. In most patients with psycho-somatic disorders, depression is a clinically significant pantry-poor disorder. It is important to emphasize that within the mentioned comorbidity it is possible to: 1) develop depression as a result of the patient's personal reaction to the existing somatic disease (Somatogenic depression); or 2) somatization of the primary depressive disorder in the form of one or another variant of "somatoform disorder", somatoform pain disorder (somatized depression) [18].

In accordance with the received data we, it can be argued that depression, as the root cause of the disease (which can be indicative of low levels of serotonin) can lie in a specific category of children in the SD but it is difficult to clinically determine this and this claim requires a more extensive study. At the same time there are patients with SD who do not have clinical manifestations of depression but have somatic symptoms. Probably SD can be a multifactorial pathology in the presence of various pathogenetic subtypes but with similar somatic symptoms. This can depend on the effectiveness of treatment, a different response to psychotropic drugs and the prognosis of the disease.

**Conclusions.** 1. The presence of depressive symptoms was found in 43,2% of children with SD, in the majority of which it was moderate (56,2%), whereas severe depression was found in 14,6% of adolescent children indicating its widespread prevalence in this quantity of children.

2. Among patients with SD with depression a significant predominance of girls (70,8%) over boys (29,2%) was 2,4:1, indicating a greater tendency of women to develop depressive disorders and accordingly to the more severe flow of SD.

3. The most pronounced depressive symptomatology was found in children with SD from the gastrointestinal tract, which can indicate the preservation and importance of close ontogenetic communication of the brain from the gastrointestinal tract and its primary inclusion in the mechanisms of development of depression and its clinical manifestations.

4. The clinical picture of depression in children on SD from different systems has certain differences. In children with SD from the gastrointestinal tract characterized by a predominance of depressive symptoms of depressed mood, a tendency to tearfulness, melancholy, increased levels of anxiety. In SD from the side of CVS and nervous system depressive symptoms usually manifested high levels of fatigue, loneliness and feeling the presence of anhedonia. SD depressive symptoms of the urinary system characterized mainly negative assessment of their own failure, the presence of suicidal thoughts.

5. Serotonin levels in serum in children with SD with depression were significantly lower in comparison with children without SD with depression (95% CI, 0,15 – 0,39  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0,0001$ ) and in comparison with children without SD (95% CI, 0,16 – 0,48  $\text{mmol/L}$ ,  $p < 0,0002$ ) indicating its important role in the development of depression but not in the development of the SD itself. Low serotonin levels were also associated with clinical manifestations of depression as a decreased and hypotymia (95% CI, 0,02 – 0,30  $\text{mmol/L}$ ,  $p < 0,02$ ) and anhedonia (95% CI, 0,11 – 0,36  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0,0003$ ).

6. A reliable reverse and moderate correlation between serotonin level and tryptophan levels was found in children with SD with depression ( $r = -0,342$ ; 95% CI for  $r$ , -0,65 to -0,034,  $p < 0,05$ ), which can indicate a violation of the chain of tryptophan-serotonin and its involvement in the development of depressive disorders in children in the SD.

7. In children with SD depression requires timely diagnosis (using appropriate scales) and special attention since such children should be at risk for the development of suicidal behavior and other mental disorders, more severe and prolonged course of the disease need timely care and specific treatment.

## REFERENCES

1. Захарова ИН, Творогова ТМ., Пшеничникова ИИ. Современные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии. // Медицинский совет. 2016; 16: 116-123.
2. Чутко ЛС, Корнишина ТЛ, Сурушкина СЮ, Яковенко ЕА, Анисимова ТИ, Волов МБ. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(1): 43-49.
3. Mohapatra S, Deo SJK, Satapathy A, Rath N. Somatoform Disorders in Children and Adolescents. // German J Psychiatry. 2014; 17(1): 19-24.
4. Wineke J, Eurelings-Bontekoe E, Van Dijke A, Moene F, Van Gool A. Do Patients with Somatoform Disorders Present with Illusory Mental Health? // J Psychol Psychother. 2015; 5(5): 213.
5. Scheffers M, Kalisvaart H, van Busschbach JT, Bosscher RJ, van Duijn MAJ, van Broeckhuysen-Kloth SAM, Schoevers RA, Geenen R. Body image in patients with somatoform disorder. // BMC Psychiatry. 2018; 18(1): 346.
6. Heimann P, Herpertz-Dahlmann B, Buning J, Wagner N, Stollbrink-Peschgens C, Dempfle A, von Polier GG. Somatic symptom and related disorders in children and adolescents: evaluation of a naturalistic inpatient multidisciplinary treatment. // Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2018; 12: 34.
7. Kurlansik SL, Maffei MS. Somatic Symptom Disorder. // Am Fam Physician. 2015; 93(1): 49-54.
8. Yin X, Guven N, Dietis N. Opioids in Depression: Not Quite There Yet. // UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences. 2015; 3(1): 12-17.
9. Fekadu N, Shibeshi W, Engidawork E. Major Depressive Dis-

order: Pathophysiology and Clinical Management. // J Depress Anxiety. 2017; 6: 255.

10. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. // Front. Cell. Neurosci. 2017; 11.

11. Kovacs M. Children's Depression Inventory: Manual. Toronto, ON: Multi-Health Systems. 1992.

12. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. // Psychiatry Clin Neurosci. 2018; 72(1): 3-12.

13. Chávez-Castillo M, Núñez V, Nava M, Ortega Á, Rojas M, Bermúdez V, Rojas-Quintero J. Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines. // Adv Pharmacol Sci., 2019; 3(2019): 7943481.

14. Friedman M. Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan. // International Journal of Tryptophan Research. 2018; 11: 1-12.

15. Fukuda K. Etiological classification of depression based on the enzymes of tryptophan metabolism. // BMC Psychiatry. 2014; 14: 372.

16. Kumar A, Gupta S, Raju MSVK, Sharma A, Prasad A. Suicide, Impulsivity and its Relationship to Platelet Serotonin Levels. // International Journal of Contemporary Medical Research. 2016; 3(10): 3077-3082.

17. Holck A, Wolkowitz OM, Mellon SH, Reus VI, Nelson JC, Westrin Å, Lindqvist D. Plasma serotonin levels are associated with antidepressant response to SSRIs. // J Affect Disord. 2019; 250: 65-70.

18. Бурчинский СГ. Депрессивные и дистимические расстройства при психосоматической патологии и пути их фармакологической коррекции. // Практикующий лікар. 2015; 2: 51-56.

## SUMMARY

### DEPRESSION IN THE STRUCTURE OF SOMATOFORM DISORDERS IN CHILDREN, ITS SIGNIFICANCE, THE ROLE OF SEROTONIN AND TRYPTOPHANE IN THE EMERGENCE OF THESE DISORDERS

Pyra L., Lysytsia Yu., Svistilnik R., Rimsha S., Kernychnyi V.

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The aim of the study - is to investigate the presence of depressive disorders and their manifestation in children with somatoform disorders (SD) from different organs and systems and to establish the role of disorders of serotonin and tryptophan metabolism in their occurrence.

111 children were diagnosed with SD. The average age of children was 13,6±2,3 years, among them boys were 42 (37,8%) and girls – 69 (62,2%). The patients were divided into two groups: children with SD without depression 63 (56,8%) and children with SD with depression 48 (43,2%). For diagnosing of depression it was used a questionnaire for childhood depression of M. Kovacs. The determination of blood serum concentration of serotonin was carried out by biochemical method, tryptophan – by chromatographic.

The depression was diagnosed in 48 (43,2%) children of which it was mild - in 14 (29,2%), moderate - in 27 (56,2%) and severe depression - in 7 (14,6%) children. Depression was more

common in girls - 34 (70,8%), in relation to boys 2,4:1. The serotonin level in children with depression was 1,03 ± 0,37 μmol/L, and it was lower to compare with children without depression (1,30 ± 0,27 μmol/L) (95% CI, 0,15 – 0,39 μmol/L, p<0,0001). The level of tryptophan in children with depression was 0,035 ± 0,031 mmol/L and it was higher to compare with children without depression (0,026 ± 0,026 mmol/L) (p>0,05). Low levels of serotonin were associated with a negative mood (95% CI, 0,02 – 0,30 μmol/L, p<0,02), anhedonia (95% CI, 0,11 – 0,36 μmol/L, p<0,0003). It was found the moderate and inverse correlation between serotonin and tryptophan in SD in children with depression (r = -0,342; 95% CI for r, -0,65 to -0,034, p<0,05).

A low serotonin level was associated with depression and it was not associated with SD without depression. With a decrease in serotonin concentration the level of tryptophan increases which can indicate about the violation of the chain of tryptophan-serotonin and its involvement in the development of depression in SD.

**Keywords:** somatoform disorder, depression, serotonin, tryptophan, children.

## РЕЗЮМЕ

### ДЕПРЕССИЯ В СТРУКТУРЕ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ, ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ, РОЛЬ СЕРОТОНИНА И ТРИПТОФАНА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЭТИХ НАРУШЕНИЙ

Пыра Л.В., Лисица Ю.Н., Свистильник Р.В., Рымша С.В., Керничный В.В.

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

Цель исследования - определить наличие депрессивных нарушений и их проявления у детей с соматоформными расстройствами и установить роль нарушения обмена серотонина и триптофана в их возникновении.

Обследовано 111 детей с диагнозом соматоформные расстройства (СР), средний возраст - 13,6±2,3 лет, из них 42 (37,8%) мальчика и 69 (62,2%) девочек. Дети разделены на две группы: I группа с СР без депрессии – 63 (56,8%) и II группа - с СР в сочетании с депрессией – 48 (43,2%). Для установления диагноза депрессии использован опросник детской депрессии М. Ковача. Определение в сыворотке крови концентрации серотонина проводили биохимическим методом, триптофана – хроматографическим.

У 48 (43,2%) детей диагностирована депрессия, из них легкая форма выявлена у 14 (29,2%), средней тяжести - у 27 (56,2%) и тяжелая - у 7 (14,6%) детей. Депрессия чаще встречалась у девочек - 34 (70,8%), в соотношении с мальчиками 2,4:1. Уровень серотонина у детей с депрессией составил 1,03±0,37 мкмоль/л и был ниже в сравнении с детьми без депрессии (1,30±0,27 мкмоль/л, 95% ДИ, 0,15-0,39 мкмоль/л), p<0,0001. Показатель уровня триптофана у детей с депрессией составил 0,035±0,031 ммоль/л и был выше в сравнении с детьми без депрессии (0,026±0,026 ммоль/л), p>0,05. Низкий уровень серотонина ассоциирован с негативным настроением (95% ДИ, 0,02 – 0,30 мкмоль/л, p<0,02), ангедонией (95% ДИ, 0,11 – 0,36 мкмоль/л, p<0,0003). Выявлена умеренная и обратная корреляционная связь между серотонином и триптофаном при СР с депрессией (r = -0,342; 95% ДИ для r, -0,65 до -0,034, p<0,05).

Низкий уровень серотонина ассоциирован с СР с депрессией, и не ассоциирован с СР без депрессии. При уменьшении концентрации серотонина уровень триптофана увеличивается, что, по всей вероятности, свидетельствует о нарушении в цепи триптофан-серотонин и его вовлечении в развитие депрессии при СР.

რეზიუმე

დეპრესია სომატოფორმული დარღვევების სტრუქტურაში ბავშვებში, მისი მნიშვნელობა, სეროტონინის და ტრიპტოფანის როლი ამ დარღვევათა აღმოცენებაში

ლ.პიპა, ი.ლისიცა, რ.სვისტილინი, ს.რიშა, ვ.კერნიანი

ვინიცას ნ.პიროგოვის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დეპრესიული დარღვევების არსებობის და მათი გამოვლენების განსაზღვრა ბავშვებში სომატოფორმული დარღვევებით და სეროტონინისა და ტრიპტოფანის როლის დადგენა მათ განვითარებაში.

გამოკვლეულია 111 ბავშვი დიაგნოზით სომატოფორმული დარღვევები, საშუალო ასაკი -  $13,6 \pm 2,3$  წელი, მათგან 42 (37,8%) - ვაჟი, 69 (62,2%) - გოგონა. ბავშვები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი - სომატოფორმული დარღვევები დეპრესიის გარეშე (63; 56,8%), II ჯგუფი - სომატოფორმული დარღვევები დეპრესიის თანხლებით (48; 43,2%). დეპრესიის დიაგნოსტიკისათვის გამოიყენებულ იყო M. Kovacs-ის ბავშვთა

დეპრესიის კითხვარი. სისხლის შრატში სეროტონინის კონცენტრაცია განისაზღვრა ბიოქიმიური, სოლო ტრიპტოფანის - ქრომატოგრაფიული მეთოდით.

48 (43,2%) ბავშვს დაუდგინდა დეპრესია, მათგან მსუბუქი ფორმა - 14-ს (29,2%), საშუალო სიმძიმის - 27-ს (56,2%), მძიმე - 7-ს (14,6%). დეპრესია უფრო ხშირად აღინიშნებოდა გოგონებში (34; 70,8%), ვაჟებთან თანაფარდობით - 2,4:1.

სეროტონინის დონემ დეპრესიის მქონე ბავშვებში შეადგინა  $1,03 \pm 0,37$  მკმოლ/ლ და უფრო დაბალი იყო, ვიდრე ბავშვებში დეპრესიის გარეშე ( $0,15 - 0,39$  მკმოლ/ლ,  $p < 0,0001$ ).

ტრიპტოფანის დონემ დეპრესიის მქონე ბავშვებში შეადგინა  $0,035 \pm 0,035$  მკმოლ/ლ და უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ბავშვებში დეპრესიის გარეშე ( $0,026 \pm 0,026$  მკმოლ/ლ,  $p > 0,05$ ). სეროტონინის დაბალი დონე ასოცირდებოდა ნეგატიურ განწყობასთან (95% ღ0,  $0,02 - 0,30$  მკმოლ/ლ,  $p < 0,02$ ), და ანჰედონიასთან (95% ღ0,  $0,11 - 0,36$  მკმოლ/ლ,  $p < 0,0003$ ). გამოვლინდა ზომიერი და უკუკორელაციური კავშირი სეროტონინსა და ტრიპტოფანს შორის სომატოფორმული დარღვევების და დეპრესიის დროს ( $r = -0,342$ ; 95% ღ0  $r, -0,65$ -დან  $-0,034$ ,  $p < 0,05$ ).

სეროტონინის დაბალი დონე ასოცირდება სომატოფორმული დარღვევებისა და დეპრესიის ერთდროულ არსებობასთან, და არ ასოცირდება სომატოფორმულ დარღვევებთან დეპრესიის გარეშე. სეროტონინის კონცენტრაციის შემცირებისას ტრიპტოფანის დონე იზრდება, რაც, სავარაუდოდ, მიუთითებს დარღვევებზე ტრიპტოფან-სეროტონინის ჯაჭვში და მის ჩართვაში დეპრესიის განვითარებაში სომატოფორმული დარღვევების დროს.

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>Мусина А.А., <sup>2</sup>Татаева Р.К., <sup>1</sup>Саркулова С.М., <sup>3</sup>Жантикеев С.К., <sup>1</sup>Идрисов А.С.

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Астана»; <sup>2</sup>Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева;

<sup>3</sup>Университет «Туран-Астана»; Республика Казахстан

Увеличение числа отклонений социального, физического и психического развития подрастающего поколения обусловлено условиями развития современного общества. Нестандартное, отклоняющееся от нормы поведение именуется девиантным. Основной оценкой девиантного поведения человека является анализ его взаимодействия с реальностью, поскольку главенствующий принцип нормы – адаптивность – исходит из приспособления по отношению к чему-то и кому-то, т. е. реальному окружению индивида. [11]. Различают поведение, отклоняющееся от норм психического здоровья, подразумевающее наличие явной или скрытой психопатологии и поведение антисоциальное, нарушающее какие-то социальные и культурные нормы, в том числе правовые [5]. Наиболее распространенными формами девиантного поведения среди подростков в возрасте 14-16 лет являются: табакокурение, школьные прогулы, сквернословие, агрессивное и грубое поведение в конфликтной ситуации со сверстниками и учителями, употребление ал-

когольных напитков, побеги из дома и бродяжничество, хулиганские действия и поступки, воровство в кругу семьи, употребление наркотиков, игровая зависимость, интернет-зависимость [10,12]. Среди студентов первого курса медицинского колледжа с признаками дезадаптации, высокий уровень склонности к рискованному поведению выявлен у 12,5%, средний уровень (адекватное ситуации поведение) у 72,5%, низкий уровень (не склонные к рискованному поведению) у 15% [14]. Различные адаптогенные воздействия, опосредованные индивидуально-психологическими особенностями личности, предъявляют качественно различные требования и обуславливают, в большей или меньшей степени, специфичные регуляторно-приспособительные реакции. Направление, механизмы, интенсивность и продолжительность данных реакций характеризуются сложной динамикой, претерпевают изменения в течение адаптационного цикла в соответствии со сложной системой внутренних и внешних факторов [8]. Как одну из медико-социальных

проблем следует рассматривать неуклонный рост пограничной психической патологии. Исследования показывают, что пограничные нарушения различной степени выраженности выявляются у 55,6% старших подростков. В возрастной структуре детской инвалидности наибольший удельный вес принадлежит детям младшего подросткового возраста (10-14 лет) [9].

С повышением степени полового созревания наблюдается тенденция снижения личностной тревожности. Наблюдается снижение возбудимости, раздражительности, нетерпеливости, повышение эмоциональной устойчивости, проницательности, рациональности, уменьшение проявления беспокойства, фрустрированности, отмечается тенденция возрастания уверенности в себе, усиление стремления к независимости, желание опираться на собственные силы, большее спокойствие, меньшая чувствительность к мнению о себе. Особый интерес в возрастном аспекте представляют сведения об изменении личностных конструкторов, характеризующих эмоциональную сферу подросткового здоровья.

С учетом вышеизложенного, нами был проведен возрастной анализ признаков девиантных проявлений исследуемых подростков.

**Материал и методы.** Работа выполнена на базе среднеобразовательных школ города Астаны. Проведено тестирование уровня психологического здоровья по 28 показателям 260 подростков, из них 141 мужского пола и 119 - женского, проведено человеко/исслед 7280. Анкетный опрос родителей 22 мальчиков и 20 девочек проводился по методике Эйдемиллера Э.Г., Юстицкиса В.В. ABC "Анализ семейных взаимоотношений" (15 показателей), всего 630 человеко/исследований. Проведена гигиеническая оценка школьного расписания 5-8 классов по методике И.Г. Сивкова.

Диагностика уровня психологического здоровья проводилась по компьютерной программе «Диагностика психологического здоровья» [4]. Анализировались 28 показателей, по 4-м блокам (биологический, с базисными приобретениями,

блок новообразований возраста и социальный), для которых использовалась 10-шаговая шкала измерения изучаемых свойств (рис. 1). Биологические факторы риска уточнялись в беседе с родителями, по таким параметрам как наследственность, осложнения в первые годы жизни ребенка. В блоке «базисные приобретения» рассматривается дефицит или наличие тех или иных базисных приобретений, данная шкала определяет уровень развития психологического здоровья. В блоке «новообразования возраста» рассматриваются компоненты новообразований возраста. В настоящем блоке 10-ступенчатая шкала позволяет, как и в предыдущем разделе, определить место обследуемого в континууме между дезадаптивным и адаптивным уровнями психологического здоровья, а также дефицитом и присутствием основных свойств психологического здоровья-антинаркотической устойчивости. Оценка социальных факторов риска складывается из нескольких параметров, которые включают в себя особенности семейной системы, социальный статус, продуктивность социального функционирования, коммуникативная сфера, адаптивные способности и поведенческие реакции, типичные для подросткового возраста. Кроме того использовался тест "Анализ семейных взаимоотношений" (Методика АСВ) [1]. Статистическую обработку проводили в программах STATISTICA и EXCEL [2].

**Результаты и обсуждение.** Основную выборку составили подростки 13-15 лет. На рис. 1 показано, что в диапазоне ярко выраженного риска находятся такие показатели, как «нарушение развития», в основном, возраст 13 и 14 лет; «поведенческие реакции, типичные для подростков», более выраженные у подростков 14 и 15 лет; «открытость», больше выраженная у 14-летних подростков; «гиперактивность» отмечалась у 15-летних подростков; «характеристика процесса воспитания в семье» больше выражена у 14- и 15-летних; «стиль взаимодействия» и «навыки ответственного выбора» больше выражены среди 15-летних подростков.

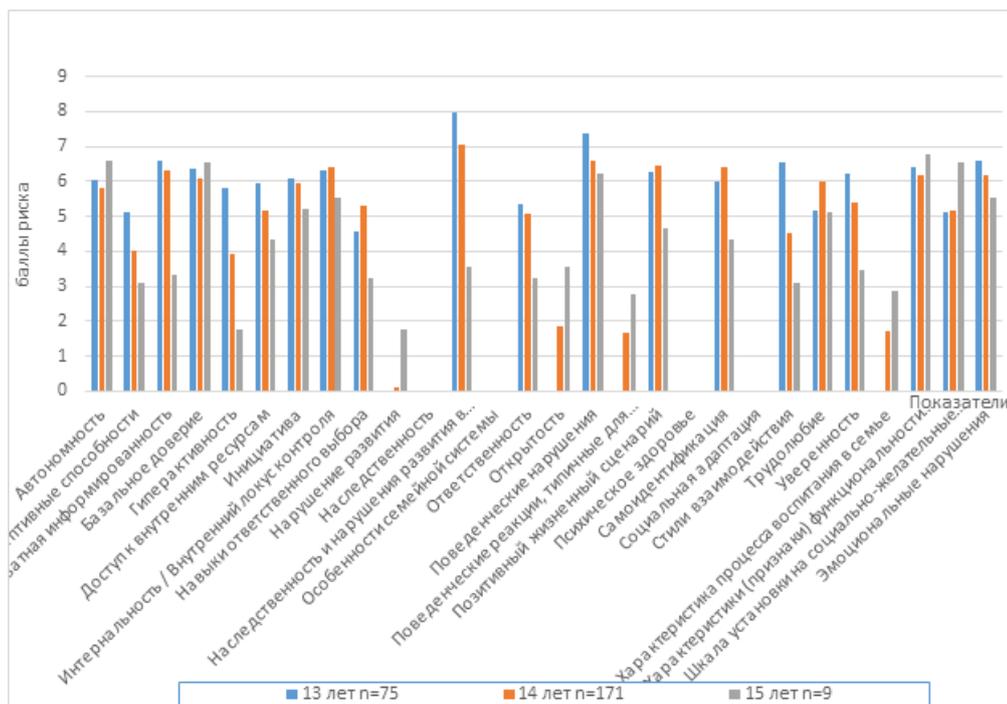


Рис. 1. Возрастные признаки девиантных проявлений

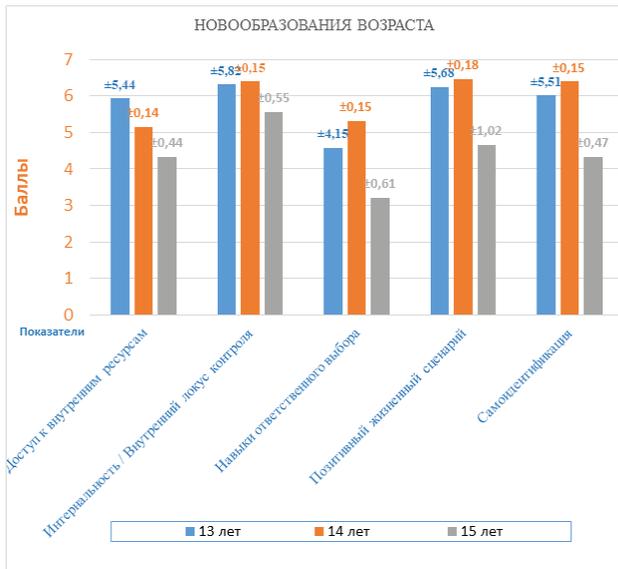


Рис. 2. Возрастная динамика блока новообразований возраста

Динамика блока показателей новообразований возраста представлена на рис. 2. Из данных рис. 2 явствует, что только один показатель «навыки ответственного выбора» выявлен у 15-летних в диапазоне ярко выраженного риска, остальные показатели находились в диапазоне наличие риска, т.е. в пределах от 5,16 до 6,47 балла. Считается, что «навык ответственного выбора» играет большую роль в выработке линии поведения подростка, низкое развитие этого качества предполагает его неспособность к реализации определенной линии поведения, пониженный уровень социальной ответственности и активности, указывая на ослабление волевых качеств личности, т.е. целеустремленности, решительности, способности к планированию и контролю собственного поведения.

Медленное формирование эмоционально-личностных качеств, с одной стороны, объясняется нейрофизиологическими особенностями развития подростка, а с другой, является недостатком опыта самостоятельной практической деятельности, необходимой для становления личности, в частности причиной дезадаптации является диспропорция когнитивного и эмоционально – личностного развития [7]. Сочетание развитых способностей и трудностей в учении может привести к неадекватной оценке детьми своих возможностей, а затем и к появлению личностных и дисциплинарных

проблем. Предполагается, что в этом возрасте подростки должны уже уметь сделать выбор оптимального способа поведения, предвидеть возможные последствия своих действий. Недостаточность развития навыков саморегуляции среди показателей новообразований возраста, является одним из ведущих компонентов психологического здоровья, которое необходимо корректировать. Эта же возрастная группа была в границах наличия риска по другим показателям, таким как: «доступ к внутренним ресурсам», «самоидентификация» и «позитивный жизненный сценарий» (таблица 1).

У возрастной группы 13-14 лет более выражен конструктивный вариант, числовые значения показателей приближены к 6,47 баллам, соответственно, можно предположить, что у них появляется и уже присутствует «автономная мораль», тогда как у 15-летних по показателю «самоидентификация» (4,33±0,47) свидетельствует о неустойчивости самооценки; возможно дефицит структуры личности, что в сложных ситуациях, за счет низких волевых качеств и эмоциональной неуравновешенности играет роль в развитии проявлений девиации. Низкое значение позволяет судить о том, что этот возраст отличается пониженной самооценкой личностных качеств, ощущением малой привлекательности своей личности для окружающих и имеет признаки социальной зависимости. Дальнейшее напряжение при негативном направлении развития продолжит и дальше ограничивать их социальные контакты и усилит их изолированность.

По блоку социальных факторов риска, согласно данным рис. 3, низкие баллы, проявившиеся в таких показателях как: «адаптивные способности», «адекватная информированность», «поведенческие реакции, типичные для подростков», «стили взаимодействия» и «характеристика процесса воспитания в семье» зарегистрированы нами среди 15-летних подростков - от 2,77 до 3,33 (таблица 2).

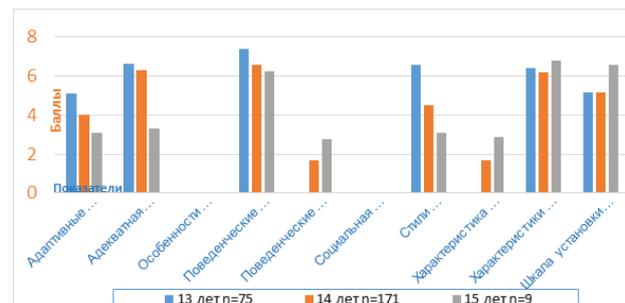


Рис. 3. Возрастная динамика блока социальных факторов риска

Таблица 1. Показатели новообразования возраста с учетом возрастной динамики подростков.

Показатели	Возрастные группы		
	13 лет n=75	14 лет n=171	15 лет n=9
Доступ к внутренним ресурсам	5,94±0,14	5,16±0,14	4,33±0,44
Интернальность / Внутренний локус контроля	6,32±5,82	6,40±0,15	5,55±0,55
Навыки ответственного выбора	4,58±4,15	5,32±0,15	3,22±0,61
Позитивный жизненный сценарий	6,25±5,68	6,47±0,18	4,66±1,02
Самоидентификация	6,01±5,51	6,39±0,15	4,33±0,47

Таблица 2. Социальные факторы риска с учетом возрастной динамики

Показатели		Возрастные группы		
		13 лет n=75	14 лет n=171	15 лет n=9
2	Адаптивные способности	5,12±4,56	4,02±0,25	3,11±1,22
3	Адекватная информированность	6,61±6,05	6,31±0,19	3,33±1,10
16	Поведенческие нарушения	7,36±6,93	6,57±0,14	6,22±0,40
17	Поведенческие реакции, типичные для подросткового возраста	0,00±0	1,69±0,19	2,77±0,98
22	Стили взаимодействия	6,56±6,07	4,51±0,28	3,11±1,22
25	Характеристика процесса воспитания в семье	0,00±0	1,70±0,19	2,88±0,97
26	Характеристика (признаки) функциональности семьи	6,42±5,90	6,16±0,15	6,77±0,59
27	Шкала установки на социально-желательные ответы	5,13±4,69	5,14±0,13	6,55±0,88

Таблица 3. Возрастная динамика показателей психологического здоровья подростков

Показатели		Группы возрастные		
		13 лет n=75	14 лет n=171	15 лет n=9
1	Автономность	6,05±5,53	5,79±0,14	6,6±0,55
2	Адаптивные способности	5,12±4,56	4,02±0,25	3,11±1,22
3	Адекватная информированность	6,61±6,05	6,31±0,19	3,33±1,10
4	Базальное доверие	6,38±5,89	6,09±0,14	6,55±0,47
5	Гиперактивность	5,80±5,36	3,92±0,26	1,77±0,70
6	Доступ к внутренним ресурсам	5,94±5,44	5,16±0,14	4,33±0,44
7	Инициатива	6,10±5,68	5,94±0,16	5,22±0,43
8	Интернальность / Внутренний локус контроля	6,32±5,82	6,40±0,15	5,55±0,55
9	Навыки ответственного выбора	4,58±4,15	5,32±0,15	3,22±0,61
10	Нарушение развития	0,00±0	0,10±0,04	1,77±0,70
11	Наследственность	0,00±0	0,00±0,00	0,00±0,00
12	Наследственность и нарушения развития в первые годы жизни	7,98±7,56	7,06±0,20	3,55±1,20
13	Особенности семейной системы	0,00±0	0,00±0,00	0,00±0,00
14	Ответственность	5,34±4,83	5,09±0,17	3,22±1,13
15	Открытость	0,00±0	1,85±0,21	3,55±1,16
16	Поведенческие нарушения	7,36±6,93	6,57±0,14	6,22±0,40
17	Поведенческие реакции, типичные для подросткового возраста	0,00±0	1,69±0,19	2,77±0,98
18	Позитивный жизненный сценарий	6,25±5,68	6,47±0,18	4,66±1,02
19	Психическое здоровье	0,00±0	0,00±0,00	0,00±0,00
20	Самоидентификация	6,01±5,51	6,39±0,15	4,33±0,47
21	Социальная адаптация	0,00±0	0,00±0,00	0,00±0,00
22	Стили взаимодействия	6,56±6,07	4,51±0,28	3,11±1,22
23	Трудолюбие	5,14±4,59	5,97±0,14	5,11±0,42
24	Уверенность	6,20±5,763	5,38±0,16	3,44±0,50
25	Характеристика процесса воспитания в семье	0,00±0	1,70±0,19	2,88±0,97
26	Характеристика (признаки) функциональности семьи	6,42±5,90	6,16±0,15	6,77±0,59
27	Шкала установки на социально-желательные ответы	5,13±4,69	5,14±0,13	6,55±0,88
28	Эмоциональные нарушения	6,61±6,02	6,19±0,16	5,55±0,72

Таблица 4. Статистические значения показателей психологического статуса подростков 14 лет

Показатели	Описательная статистика (2000.sta)					
	Кол-во выборки	Средние значения	Доверит. интервал (-95%)	Доверит. интервал (95%)	Стандарт. отклонения сред.	Стандарт. ошибка средн.
Автономность	171	5,795322	5,505219	6,085424	1,921758	0,146961
Адаптивные способности	171	4,023392	3,518471	4,528312	3,344800	0,255783
Адекватная информированность	171	6,315789	5,939029	6,692550	2,495817	0,190860
Базальное доверие	171	6,099415	5,809434	6,389396	1,920952	0,146899
Гиперактивность	171	3,923977	3,405680	4,442273	3,433410	0,262559
Доступ к внутренним ресурсам	171	5,163743	4,886982	5,440503	1,833376	0,140202
Инициатива	171	5,947368	5,614915	6,279822	2,202307	0,168415
Интернальность / Внутренний локус контроля	171	6,403509	6,104460	6,702558	1,981025	0,151493
Навыки ответственного выбора	171	5,321637	5,023452	5,619823	1,975303	0,151055
Нарушение развития	171	0,105263	0,017009	0,193517	0,584633	0,044708
Наследственность	171	0,000000			0,000000	0,000000
Наследственность и нарушения развития в первые годы жизни	171	7,064327	6,658228	7,470427	2,690170	0,205722
Особенности семейной системы	171	0,000000			0,000000	0,000000
Ответственность	171	5,099415	4,759233	5,439597	2,253507	0,172330
Открытость	171	1,859649	1,430700	2,288598	2,841532	0,217297
Поведенческие нарушения	171	6,573099	6,291913	6,854286	1,862693	0,142444
Поведенческие реакции, типичные для подросткового возраста	171	1,690058	1,306663	2,073454	2,539770	0,194221
Позитивный жизненный сценарий	171	6,473684	6,101274	6,846094	2,466996	0,188656
Психическое здоровье	171	0,000000			0,000000	0,000000
Самоидентификация	171	6,397661	6,088951	6,706371	2,045021	0,156387
Социальная адаптация	171	0,000000			0,000000	0,000000
Стили взаимодействия	171	4,514620	3,948048	5,081192	3,753205	0,287015
Трудолюбие	171	5,976608	5,680544	6,272673	1,961252	0,149981
Уверенность	171	5,385965	5,069204	5,702726	2,098356	0,160465
Характеристика процесса воспитания в семье	171	1,701754	1,312595	2,090913	2,577949	0,197141
Характеристика (признаки) функциональности семьи	171	6,163743	5,849768	6,477717	2,079897	0,159054
Шкала установки на социально-желательные ответы	171	5,146199	4,885415	5,406982	1,727537	0,132108
Эмоциональные нарушения	171	6,192982	5,868672	6,517293	2,148367	0,164290

Значимость этого блока показателей не вызывает сомнений, так как именно они играют большую роль в психологическом статусе, выполняя функцию «ускорителя» и «усилителя» при вовлечении подростка в ту или иную зависимость.

Очень низкие значения у 15-летних подростков по пяти показателям свидетельствуют о деструктивном развитии психологических свойств личности, о нарушении у них социальных взаимодействий в виде ограниченности социальных контактов, социальной дезадаптации и ограниченности доступа к ресурсам окружения (таблица 2).

Из таблицы 3 явствует, что у 14-летних подростков три показателя вошли в диапазон ярко выраженного риска: «по-

веденческие реакции, типичные для подростков», «характеристика процесса воспитания в семье» и показатель «открытость» с блока базисных приобретений.

Наиболее типичными вариантами поведенческих реакций, которые присущи для 14-летних подростков, являются: реакция эмансипации, в деструктивном векторе с проявлением усвоения ими негативных стереотипов поведения; реакция оппозиции с демонстративным отрицанием приемлемых форм молодежной активности с поддержкой социально-неодобряемых форм поведения с прогнозом вовлечения их в неформальные сообщества (реакция группирования). Ярко выраженный риск по показателю «характеристика процесса воспитания в

семье», еще раз подтверждает значимость группы факторов семейной системы, которая свидетельствует о доминировании в семьях подростков деструктивных форм воспитания. Личность ребенка - в основном, результат семейного воспитания - семья как институт социализации, с утверждением новых социально-экономических отношений и утратой обществ морального потенциала претерпевает изменения [13]. Значение показателя «открытость» свидетельствует, что у этой группы низкая коммуникабельная активность, в статусе преобладает неловкость и скованность при общении, отмечается тенденция к избеганию ситуаций, связанных с необходимостью общения, что также является показанием к психотерапевтической коррекции.

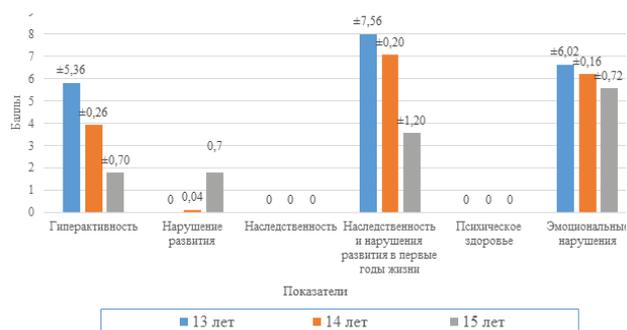


Рис. 4. Возрастная динамика показателей биологических факторов риска

Анализ показателей биологических факторов риска, касающихся наследственности показал, что в исследуемой выборке наследственной отягощенности не выявлено, однако присутствовал риск нарушения в развитии, который был незначительным (рис. 4).

В диапазоне «ярко выраженного риска» находились 15-летние подростки по показателю «гиперактивность», а в диапазоне «наличие риска» по показателям: «эмоциональные нарушения», «наследственность и нарушения в первые годы жизни» оказались подростки 13-14 лет. Следует отметить, что наличие риска по показателю «наследственность и нарушения в первые годы жизни», требует необходимости применения других диагностических инструментов, в том числе функциональных исследований (ЭЭГ, ВСР), что позволит изучить нейрофизиологические особенности, которые подтвердят проявляющиеся на поведенческом уровне неуравновешенность, эмоциональную неустойчивость

и неуправляемость подростков [6]. В современных психофизиологических исследованиях все большее внимание уделяется феномену конфликтности, который считается одним из параметров, определяющих способность адаптации личности к воздействиям внешней среды. Исследование этого феномена в подростковом возрасте особенно актуально, так как подростки относятся к наиболее уязвимой социальной группе ввиду гормональных и психологических перестроек, происходящих в этот период развития личности. Именно в этом периоде формируются различия в психоэмоциональной сфере в зависимости от гендерной принадлежности [3]. Оценка базисных приобретений показала, что только 2 показателя у 14- и 15-летних находятся в диапазоне «ярко выраженного риска»: «ответственность» и «открытость» (рис. 5).

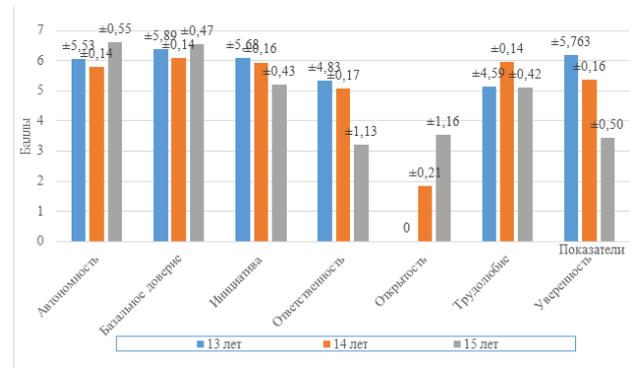


Рис. 5. Возрастная динамика показателей базисных приобретений

Выявленный деструктивный вектор по этим двум показателям свидетельствует о наличии в статусе подростка чувства дискомфорта, ощущения неловкости и скованности при общении с другими людьми, что требует психотерапевтической коррекции. Остальные показатели находились в диапазоне «наличие риска», что подтверждает существование у подростков дефицита приобретений почти по всем показателям (таблица 5).

Таким образом, по показателям базисных приобретений у подростков имеется дефицит, личностные проблемы, что позволяет отнести их к лицам, не имеющим запас прочности психологического здоровья и требующим обязательной коррекции с включением их в группу профилактически-развивающей направленности.

Таблица 5. Возрастные значения показателей базисных приобретений

Показатели	Возрастные группы		
	13 лет n=75	14 лет n=171	15 лет n=9
1 Автономность	6,05±5,53	5,79±0,14	6,6±0,55
4 Базальное доверие	6,38±5,89	6,09±0,14	6,55±0,47
7 Инициатива	6,10±5,68	5,94±0,16	5,22±0,43
14 Ответственность	5,34±4,83	5,09±0,17	3,22±1,13
15 Открытость	0,00±0	1,85±0,21	3,55±1,16
23 Трудолюбие	5,14±4,59	5,97±0,14	5,11±0,42
24 Уверенность	6,20±5,763	5,38±0,16	3,44±0,50

**Выводы.** 1. Дефицит характеристик новообразований возраста свидетельствует о диспропорции когнитивного и эмоционально-личностного развития, навыков саморегуляции, что является основной причиной проявлений у подростков личностных и дисциплинарных проблем, которые на фоне неустойчивости самооценки, низких волевых качеств и эмоциональной неуравновешенности проявляются девиацией.

2. Подростки 15 лет характеризуются высокой социальной зависимостью, нарушением социальных взаимодействий и ограниченностью доступа к ресурсам окружения; 14-летние подростки - дефицитом базисных приобретений и социальных факторов риска, деструктивный вектор больше проявился в усвоении негативных стереотипов поведения.

3. Значимых различий в показателях диапазонов риска по половому распределению не выявлено, и мальчики и девочки находились в диапазоне «наличие риска», что свидетельствует о дефиците в их статусе компонентов, необходимых для психологического здоровья.

4. Анализ воспитательного процесса подростков выявил основные недостатки семейного воспитания, в частности притворствующую гипопротекцию, что свидетельствует о факте лишения их самостоятельности, препятствуя приобретению базисных навыков и новообразований возраста. Постоянные ограничения и частые запреты в семейном воспитании способствуют акцентуации статуса подростка, что при воздействии стресс-факторов усиливает их астенические черты характера.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ семейных взаимоотношений (Методика АСВ) "https://psycabi.net/testy/281-oprosnik-analiz-semejnykh-vzaimootnoshenij-e-g-edemiller-metodika-asv"
2. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов: STATISTICA и EXCEL: учебное пособие. -2-е изд., испр. и доп.-М.:ФОРУМ,2008.-2008.-464с
3. Григорян В.Г., Степанян Л.С., Степанян А.Ю. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у подростков в условиях моделирования конфликт – индуцирующей среды// Гигиена и санитария.-№3.-2010.-с.66-68.
4. Диагностическая система определения уровня психологического здоровья и антинаркотической устойчивости личности. <http://psyprogrm.narod.ru/>
5. Евдошенко О.В. Девиантное поведение подростков как социальная проблема современного общества // Вестник науки и образования № 15(69). 2019. С/112-115
6. Звездина И.В., Шубочкин Е.И., Молчанова С.С. Медико-биологические и психосоциальные проблемы подросткового возраста// Под ред. В.Р.Кучма Л.М.Сухаревой.-М.,2004.- 96-114.
7. Криволапчук И.А. Физическое состояние подростков с высокой реакцией на стресс// Физиология человека 2012;38(6):32-42.
8. Кулганов В.А., Шенберг Л.С., Короткова И.А. Исследование адаптационного потенциала личности у подростков и молодежи // Ананьевские чтения-2005: Материалы науч.-практ. конф. / Под ред. Л.А Цветковой, Л.М. Шипицыной. СПб.: Изд-во СПбГУ.-2005.-с.578-580.
9. Кулеш Д.В., Колесников С.И., Долгих В.В., Шойко С.В., Абашин Н.Н., Лебедева Л.Н. Медико-эпидемиологические и методологические подходы к прогнозированию показателей, характеризующих здоровье подростка на современном этапе// Вестник РАМН.-2013.-№6.-с 9-14
10. Пономарева Т.А. Особенности девиантного поведения подростков: социокультурный аспект // Международный научный журнал «инновационная наука» №03-1/2017 254- 257
11. Ральникова Л. А. Девиантное поведение несовершеннолетних: причины и проявления //Северо-Кавказский психологический вестник 2015 № 13/3 С.34-41
12. Сахаров А.В., Говорин Н.В., Тарасова О.А., Плюснина О.Б. Некоторые клинические и социально-психологические характеристики студентов, совершивших суицидальные попытки. // Суицидология – 2014 - № 1 (14) - С.51-56
13. Сахаров Г.Г. Формирование личности подростков как основа успешности социально-психологической адаптации// Гигиена и санитария.-2009.-№2-с.70-74.
14. Татаева Р.К., Каримбаева Б.Ш., Жантикеев С.К., Акбаева Л.Х., Мусина А.А. Применение проективных методик в профилактике аутодеструктивного поведения обучающихся. // Georgian Medical News.- 2019.№7-8 -С.57-65

## SUMMARY

### AGE DYNAMICS OF DEVIANT BEHAVIOR OF TEENAGERS

<sup>1</sup>Musina A., <sup>2</sup>Tatayeva R., <sup>1</sup>Sarkulova S., <sup>3</sup>Zhantikeev S., <sup>1</sup>Idrisov A.

*NJSC "Astana Medical University",<sup>1</sup> L.N. Gumilyov Eurasian National University<sup>2</sup>; University "Turan-Astana";<sup>3</sup> Republic of Kazakhstan*

The research aims to study the age-related manifestations of teenagers' deviant behavior.

The level of psychological health is determined (by 28 indicators) in 260 teenagers, including 141 boys and 119 girls. The 28 indicators are divided into 4 blocks (biological with basic acquisitions, age neoplasm, social) and analyzed with a 10-step property measuring scale. An analysis of family relationships is conducted in 42 examined. The main disadvantages of family education are identified. For example, depriving adolescents of their independence prevents them from acquiring basic skills and age neoplasm. When studying basic acquisitions in teenagers a deficit and personality problems are identified. It allows one to attribute teenagers to the category of people who have a low level of safety in terms of psychological health. Mandatory corrective work and including teenagers to the preventive-developing orientation group is necessary.

**Keywords:** teenagers, psychological health, deviant behavior, biological risk factors, basic acquisitions, neoplasms of age.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>Мусина А.А., <sup>2</sup>Татаева Р.К., <sup>1</sup>Саркулова С.М., <sup>3</sup>Жантикеев С.К., <sup>1</sup>Идрисов А.С.

*1*НАО «Медицинский университет Астана»; *2*Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева; *3*Университет «Турани-Астана»; Республика Казахстан

Цель исследования - определение возрастных проявлений девиантного поведения подростков.

Определен уровень психологического здоровья по 28 показателям у 260 подростков, из них 141 мужского пола и 119 - женского. Проанализированы 28 показателей по четырем блокам (биологический, с базисными приобретениями, блок новообразований возраста и социальный), для которых использовалась 10-шаговая шкала измерения изучаемых свойств. Анализ семейных взаимоотношений у 42 обследованных выявил основные недостатки воспитания, лишение

подростков самостоятельности, препятствующее приобретению ими базисных навыков и новообразований возраста. По показателям базисных приобретений у подростков выявлены дефицит, личностные проблемы, что позволяет отнести их к лицам, не имеющим запаса прочности психологического здоровья, требующего обязательной коррекции с включением их в группу профилактически-развивающей направленности.

### რეზუმე

თინეიჯერების დევიანტური ქცევის ასაკობრივი დინამიკა

<sup>1</sup>ა.მუსინა, <sup>2</sup>რ.ტატაევა, <sup>3</sup>ს.სარკულოვა, <sup>3</sup>ს.ჟანტიკევი, <sup>1</sup>ა.იდრისოვი

<sup>1</sup>ასტანის სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ღ.გუმილიოვის სახ. ევრაზიის ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>უნივერსიტეტი «თურან-ასტანა», ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მოზარდებში დევიანტური ქცევის ასაკობრივი დინამიკის შესწავლა. ფსიქოლოგიური ჯანმრთელობის დონე განისაზღვრა 28 მაჩვენებლით 260 მოზარდში, მათ შორის 141 ვაჟი და 119 გოგონა. გაანალიზებულია 4 ბლოკის (ბიოლოგიური, ძირითადი შენაძენები, ასაკობრივი და სოციალური) 28 ინდიკატორი. გამოყენებული იყო შესასწავლი თვისებების გაზომვის 10-ეტიპიანი სკალა. 42 გამოკვლევაში ოჯახური ურთიერთობების ანალიზმა გამოავლინა ოჯახური აღზრდის უარყოფითი მხარეები: მოზარდების დამოუკიდე-

ბლობის შეზღუდვა, რაც ხელს უშლის მათი ასაკობრივ უნარ-ჩვევების განვითარებას. მოზარდებს აღმოაჩნდათ ბაზისური ცოდნის დეფიციტი და პიროვნული პრობლემები, რამაც განაპირობა მათი მიკუთვნება იმ კატეგორიისადმი, ვისაც არ გააჩნია ფსიქოლოგიური ჯანმრთელობის უსაფრთხოება. სტატიის ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა ასეთი ახალგაზრდების განსაკუთრებულ პროფილაქტიკურ-განვითარებად ჯგუფში ჩართვის შესახებ მათთან კორექციული სამუშაოს ჩატარების მიზნით.

## БЕЗОПАСНОСТЬ РЕБЕНКА В ИНТЕРНЕТЕ КАК МЕДИКО-ПРАВОВАЯ ПРОБЛЕМА

<sup>1</sup>Жулик А.Г., <sup>1</sup>Лубенец И.Г., <sup>2</sup>Кулакова Н.В., <sup>1</sup>Наумова И.В.

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский институт МВД Украины;

<sup>2</sup>Национальная академия внутренних дел Украины, Киев, Украина

Разнообразные средства коммуникации, а особенно Интернет – это неотъемлемая часть современного информационного общества в целом и детей в частности. Об этом свидетельствует количество пользователей Интернета в мире. По данным Internet World Stats (IWS), оно составляет 4 422 494 622 чел. при населении Земли 7 716 223 209. В Украине, при населении 43 795 220 чел. интернет-пользователями являются 40 912 318 чел., т.е. 93,4% всего населения, из них 9 500 000 – пользователи Фейсбука [14].

Официальная статистика о количестве пользователей интернетом до 18 лет отсутствует, однако согласно данным различных исследований, наиболее активными интернет-пользователями являются молодые люди, особенно подростки [4,13]. В сети они общаются с друзьями, организуют свой досуг, получают новые знания. Современные средства коммуникации, а особенно Интернет, являются значительной составляющей частью их жизни, а виртуальный мир – средством социализации. Поэтому современные дети не представляют себе жизни без мобильных телефонов, планшетов, других современных гаджетов и, самое главное, без сети Интернет. Благодаря новейшим информационно-коммуникационным технологиям они имеют

возможность пользоваться электронными библиотеками, различными сайтами образовательного, познавательного и развлекательного характера, повышать эрудицию, развивать навыки общения, становиться современными культурными людьми.

Вместе с тем в виртуальном мире, как и в реальном, возникают ситуации, в которых дети подвергаются риску, сталкиваются с угрозами виртуального мира – кибернасилием, мошенничеством, распространением порнографии, сексуальным домогательством, склонением к самоубийству, пропагандой жестокости, социальным инжинирингом и другими видами противоправного психологического воздействия, которые стали возможны благодаря развитию информационных технологий. Все сказанное свидетельствует об актуальности и социальной значимости исследования рисков и угроз для детей, которые могут возникнуть во время использования ими Интернета.

**Материал и методы.** Для достижения цели исследования были использованы совокупность общенаучных и специально-научных методов познания социально-правовой действительности, что позволило обеспечить объективность и достоверность полученных данных.

Так, диалектический метод использован для определения угроз, рисков и опасностей для детей в условиях активного использования Интернета, поиска базовых мер обеспечения безопасности ребенка во Всемирной паутине. Сравнительно-правовой метод применялся при изучении зарубежного опыта противодействия и предупреждения правонарушений в отношении детей, которые совершаются с использованием Интернета. Социологический метод реализован при проведении опроса учащихся средних школ г. Киева и Киевской области для изучения практики использования ими Интернета, понимания рисков и опасностей, которые при этом возникают, определения направлений и форм предупреждения правонарушений в отношении детей, совершаемых с использованием Интернета. Метод описательной статистики использовался при анализе результатов анкетирования учеников учебных заведений, проведенного с целью изучения рассматриваемой проблемы.

Опрос был проведен авторским коллективом Государственного научно-исследовательского института МВД Украины в период с 15 апреля по 28 мая 2019 года. Генеральная совокупность – учащиеся средних школ г. Киева и Киевской области в возрасте от 11 до 17 лет (229,8 тыс. чел. на 01.01.2019). Выборка двухступенчатая: на первом этапе производился случайный отбор школ, на втором – случайный отбор классов. В отобранных классах проводился сплошной опрос методом собственноручного заполнения анкет респондентами. Объем выборки - 787 человек. Выборка является репрезентативной по отношению к генеральной совокупности по полу и возрасту. Теоретическая ошибка выборки с вероятностью 95% не превышает 2,5% [6].

**Результаты и обсуждение.** При рассмотрении рисков, которые возникают при использовании детьми Интернета необходимо выделить две его основные составляющие – медицинскую и социальную. Медицинская составляющая состоит в причинении вреда физическому здоровью ребенка, прежде всего зрению, а также его психологическому состоянию, которое сопровождается формированием у детей психологической интернет-зависимости, т.е. навязчивого желания войти в Интернет, находясь офлайн, и неспособности выйти из Интернета, будучи онлайн [12].

Понятие «интернет-зависимость» было предложено И.Гольдбергом для описания непреодолимого желания пользоваться Интернетом. И.Гольдберг характеризует интернет-зависимость «как пагубное воздействие на бытовую, учебную, социальную и психологическую сферу деятельности» [10]. По мнению И.Г.Малкиной-Пых в последнее время приобрел популярность термин «патологическое использование компьютера» (PCU – pathological computer use), который употребляется для идентификации ситуаций, где компьютер используется для получения информации, далеко выходящей за пределы профессиональных интересов, а термин «Интернет-зависимость» используется для обозначения патологического использования компьютера для вовлечения в социальные взаимодействия [10].

Особую разновидность интернет-зависимости медицинского характера составляет игровое расстройство. Его негативные последствия таковы, что Всемирная организация здравоохранения включила игровое расстройство в 11-й перечень международной классификации болезней, который вступит в действие с 1 января 2022 года [5; 3].

Медицинскими последствиями интернет-зависимости является нарастание у детей отрицательных эмоций и психологических состояний – раздражительности, апатии,

резких перепадов настроения, ощущений пустоты, скуки, дисфории. Наиболее опасным последствием интернет-зависимости может быть депрессия, которая является одной из основных причин заболеваемости и инвалидности среди подростков во всем мире. Половина всех нарушений психического здоровья у детей возникает до достижения ими 14-летнего возраста, однако такие случаи в большинстве своем не выявляются и остаются без лечения. Игнорирование нарушений психического здоровья в подростковый период чревато последствиями, которые продолжаются во взрослом возрасте, негативно влияя как на физическое, так и на психическое здоровье и ограничивая возможности для полноценной взрослой жизни [11].

Следующим негативным медицинским последствием интернет-зависимости является распространение среди детей агрессивных форм поведения, всплеск немотивированного насилия. Такие проявления особенно характерны для детей, которые проводят в Интернете много часов, даже если они не играют в компьютерные игры. Кроме того, в результате постоянного пребывания в виртуальном мире, ребенок как бы «ограждается» от реального мира, вследствие чего у него наблюдаются повышение тревожности, проблемы с коммуникацией и, как крайняя степень этого состояния, – неспособность взаимодействовать в реальном мире с другими индивидами. Установлено, что интернет-зависимость обуславливает задержку социального и эмоционального развития, социальную дезадаптацию детей, которая проявляется в раздражительности, конфликтности, проблемах с концентрацией внимания на фоне постоянного недосыпа и перенапряжения. По мнению специалистов Калифорнийского университета и Университета Южной Калифорнии, злоупотребление социальными сетями в подростковом возрасте приводит наряду с развитием синдрома дефицита внимания к всплескам гиперактивности [7]. По мнению психиатра Ирис Хаут, представляющую больницу Святого Иосифа в Берлин-Вайсензее, чрезмерное увлечение людей подросткового возраста социальными сетями чревато развитием депрессии и формирование неадекватной самооценки [7].

Ключевым фактором причинения вреда здоровью детей при использовании Интернета является продолжительность времени, проведенного за компьютером. По мнению специалистов, продолжительность непрерывной работы за гаджетом для детей разного возраста не должна превышать: 7-9 лет – 15 минут; 10-12 лет – 20 минут; 13-14 лет – 25 минут; 15-16 лет – 30 минут [2]. Однако, наше исследование продемонстрировало, что время проведенное детьми значительно превышает рекомендуемое врачами. По результатам анкетирования установлено, что среди опрошенных детей в возрасте от 11 до 17 лет (54% юношей и 46% девушек) ежедневно пользуются Интернетом 96%. По времени нахождения в Сети опрошенные распределились следующим образом: проводят в сети от 3 до 5 часов в сутки – 40%, меньше 3-х часов в сутки – 21%, больше 5 часов – почти 19%, от 8 до 12 часов – чуть более 7% респондентов. Наконец есть группа учащихся (8,8%), которые «всегда онлайн», то есть «живут» в Интернете [6]. Меньше часа в течение суток тратят на Всемирную паутину только 5,3% опрошенных.

Проблема состоит в том, что сократить время пребывания в Интернете, отказаться от общения в социальных сетях не так-то просто. Так, в рамках международного исследовательского проекта «Здоровье и поведенческие ориентации

учащейся молодежи» (HBSC), участником которого является и Украина, о неудачных попытках сократить время, потраченное на социальные сети, отметили более трети (36,3%) респондентов, причем девушки об этом сообщали чаще, чем юноши (42,1% и 30,4%, соответственно) [13].

Среди социальных проблем, которые возникают у опрошенных нами школьников в связи с использованием Интернета, каждый второй назвал отвлечение от учебы и проблемы со зрением, каждый третий – опасность стать интернет-зависимым, а также жертвой противоправных посягательств; четверть – высокую вероятность столкновения с вредоносным контентом (сценами насилия, пропагандой самоубийства, распространением порнографии (в том числе детской)). При этом девушки гораздо чаще выбирали ответ «испортить зрение» и «стать жертвой противоправных посягательств», тогда как ответы юношей отличались большей вариативностью. Они предлагали дополнительно свои варианты ответа, такие, в частности, как: нарушение режима сна; развитие неуверенности в себе; распространение информации личного характера; частые приступы агрессии и тому подобное.

Абсолютное большинство (86,4%) респондентов считают, что через Всемирную сеть можно попасть в опасную ситуацию. Как показал опрос, значительная часть детей уже сами столкнулись с негативными последствиями пребывания в Интернете, связанными с контентными и коммуникативными рисками. Так, 52,7% участников опроса при общении в социальных сетях сталкивались с оскорблениями, унижениями, преследованиями (в том числе сексуальными), угрозами, запугиванием, нецензурной лексикой и вредоносными программами (вирусами).

Почти половина опрошенных детей (49,9%) встречали в Интернете фото, видео со сценами насилия, такими как убийства, драки, издевательства и тому подобное. Большинство опрошенных указали, что периодически попадает на сайты для взрослых, причем юноши «оказываются» на таких сайтах почти в 2,5 раза чаще, чем девушки. Среди участников исследования 42% сталкивались с изображениями сексуального характера.

Среди опрошенных 31,6% пожаловались на «взламывание» их профиля в социальных сетях или ящика электронной почты; почти четверть (24,4%) сталкивались с предложением приобрести алкоголь или наркотики, причем юношам в два раза чаще поступали такие предложения, чем девушкам (61,6% против 37,1% соответственно); 23,3% сообщили о случаях распространения личной информации, фото или видео в Интернете без их согласия [6].

Вызывает беспокойство факты сексуальных домогательств по отношению к детям. Такие случаи подтвердили 22% учащихся, причем количество пострадавших юношей и девушек оказалось почти равным. Также 16% респондентов указали, что они стали жертвами различных преступлений – мошенничества, кражи, вымогательства (12%) денежных средств.

В ходе опроса было подтверждено наличие такой серьезной проблемы, как вовлечение подростков через Интернет в экстремальные игры, конечной целью которых является доведение их до самоубийства. Попытки вовлечения их в такие игры, как «Синий Кит», «Красная Сова» и т.п. подтвердили 16% респондентов. Ввиду хрупкости психики подростков, их склонности к уходу от сложной жизненной ситуации, в том числе, путем лишения себя жизни, такая ситуация чрезвычайно опасной. Ведь по данным Всемирной

организации здравоохранения самоубийства являются третьей по значимости ведущей причиной смертности в возрастной группе 15–19 лет.

Негативным является то обстоятельство, что большинство детей скрывают от родителей проблемы, которые возникают у них в Сети. Только 26,3% опрошенных детей сообщили родителям о таких случаях. Так, о фактах сексуальных домогательств в Сети (настойчивое приставание, предложение выслать фото интимного характера, приглашение к сексуальным действиям, разговоры о сексе, соблазнение и т.п.) говорили родителям 12,8% детей; сообщали лишь об отдельных таких случаях – 36,8%; вообще никогда такие факты не обсуждали со взрослыми – 48,1% (2,3% – не ответили) [6].

На наш взгляд, основными причинами, по которым дети не обращаются за помощью к взрослым, являются: 1) опасение детей быть лишенными возможности пользоваться современными гаджетами, а так же Интернетом; 2) некомпетентность взрослых (родителей, учителей и др.), которые в большинстве случаев не могут предоставить адекватной помощи ребенку, поскольку не обладают опытом и знаниями по указанной коммуникации в киберпространстве; 3) смущение, неловкость, стыд, чувство вины, которые часто испытывают подростки при обсуждении тем личного характера. Эти обстоятельства обуславливают высокую степень латентности всех видов правонарушений в отношении детей, которые совершаются в Сети.

Как упоминалось выше, Интернет все чаще выполняет функцию социализации современных детей, расширения круга их общения, поиска новых друзей. Этот тезис подтверждается и результатами нашего анкетирования, в ходе которого большинство школьников (51,6%) указали, что общаются в Интернете всеми возможными способами (во время онлайн-игр, в социальных сетях, в чатах и т.д.). Однако интернет-знакомства увеличивают риск нежелательных контактов, которые могут представлять опасность для здоровья и даже жизни ребенка. При таком знакомстве велика вероятность стать жертвой шантажа, преследования, сексуального домогательства, склонения к самоубийству, а в случае реальной встречи с интернет-собеседниками – риск стать жертвой преступления возрастает в разы.

Результаты опроса свидетельствуют о чрезмерно высоком уровне доверия детей к своим интернет-собеседникам. На вопрос о том, какую информацию о себе они готовы сообщить новому виртуальному другу, 66,1% указали, что готовы сообщить о своих интересах и увлечениях; 55,4% – назвать имя и / или фамилию; 23,1% – выслать свои фотографии; 12,5% – сообщить свой номер телефона; 9,4% – сообщить номер школы, где учатся.

Если взять во внимание гендерный аспект, то при знакомстве с новыми друзьями в социальных сетях, девушки чаще, чем юноши соглашаются выслать свои фотографии (54% против 45,3%), тогда как юноши чаще сообщают свой номер телефона (57,8% против 38,6%) [6]. То есть подростки в виртуальном общении раскованы и легкомысленны, склонны к виктимному поведению, хотя, судя по ответам на предыдущие вопросы, осведомлены о существующих опасностях и угрозах.

Поскольку общение в Сети может быть этапом приготовления к преступлению, которое планируется совершить при реальной встрече с ребенком, было установлено, насколько часто дети, знакомясь в Интернете, встречались лично с людьми, которых раньше не знали. Почти 40% детей при-

знались, что лично встречались с теми, с кем познакомились в Сети. Следует отметить, что юноши чаще девушек ходят на такие встречи (42,2% против 34,4%). Частота личных встреч с интернет-знакомыми увеличивается с возрастом. Среди 12-13-летних на такие встречи ходил каждый четвертый ребенок, а в старшей возрастной группе – уже каждый второй [6].

Вряд ли эти школьники осознают, каким опасностям они могут подвергаться, встречаясь с виртуальными знакомыми. Поэтому, на наш взгляд, родители и учителя, уполномоченные работники полиции в рамках профилактической деятельности должны постоянно напоминать детям о том, что по ту сторону монитора может находиться любой человек, в том числе и реальный или потенциальный преступник. Поэтому, заходя в Интернет, следует помнить об осторожности и бдительности при опубликовании в Сети информации личного характера, фотографий, а особенно при назначении реальных встреч.

Чтобы оценить степень риска виртуального знакомства, переходящего в реальную встречу, школьников спрашивали о том, оказался ли их новый «друг» таким, каким описывал себя (возраст, внешность, намерения). Если учитывать ответы только тех детей, которые ходили на личные встречи с интернет-знакомыми, то практически каждый десятый ученик отметил, что его «друг» сообщил о себе ложную информацию. При этом данные по юношам и девушкам, а также учащимся разного возраста практически не отличаются.

Судя по результатам опроса, подростки, в основном, знают об опасностях, которые имеются на просторах Интернета, но в полной мере не осознают тех потенциальных проблем, которые могут возникнуть при легкомысленном поведении в Сети.

Следует учесть, что подростковый возраст связан с перестройкой всего организма ребенка, обусловленный, прежде всего, половым созреванием. В этот период ввиду повышенной возбудимости поведение подростка неустойчиво и импульсивно, а также характеризуются некоторыми социально-психологическими особенностями. Это, прежде всего, стремление к самостоятельности и освобождению от родительской опеки, что часто приводит к конфликтам в семье. Ввиду ослабления связи между родителями и детьми, последние ищут альтернативную форму социальных связей, то есть учатся строить свои взаимоотношения со сверстниками, особенно противоположного пола, в том числе в Интернете. К тому же современные реалии – это «жизнь на публику». Именно такой лозунг пропагандируется повсеместно в средствах массовой информации, и это побуждает людей, в том числе детей, постоянно публиковать фото, видео, информацию личного характера и выставлять их напоказ. Для этого необходим только мобильный телефон.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния пребывания в Интернете на подростков. Такие исследования должны осуществляться по всем направлениям, учитывать педагогические, социологические, психологические, медицинские и криминологические аспекты влияния виртуальной среды на поведение подростков. Для профилактической работы с детьми с целью формирования безопасного поведения в Сети целесообразно привлечение специалистов различных отраслей науки, семьи и школы.

В частности, родители, знакомя детей с Интернетом, одновременно должны обсудить правила пользования им. Психолог Фонда общественного здравоохранения Грузии

Кетеван Таварткиладзе предлагает перечень правил безопасного использования Интернета, большинство из которых основаны на взаимодействии и взаимном доверии детей и родителей. Например, без ведома родителей детям запрещено: предоставлять информацию личного характера, высылать личные фото, ходить на реальные встречи с интернет-знакомыми и т.п. Так же необходимо немедленно сообщать родителям о проблемах любого характера, возникших при использовании интернет-технологий и др. [1].

Большой риск совершения разного рода правонарушений связан с попытками получения в процессе интернет-общения с детьми информации о них самих, членах их семьи, знакомых. При этом, злоумышленники часто действуют под видом источника, заслуживающего доверия – учебного центра, общественной организации, службы, проводящей социологический опрос. Это обуславливает необходимость государственного регулирования вопросов, связанных с общением с детьми в Интернете. На наш взгляд, заслуживает внимания опыт США, где Федеральным законом «О защите конфиденциальности детей в Интернете» (The Children's Online Privacy Protection Rule - COPPA) [18] регулируются отношения, связанные со сбором в Сети (физическими или юридическими лицами) персональной информации у детей младше 13 лет. В частности, этим Законом установлено, что для получения информации от детей необходимо разрешение родителей или опекунов.

Действенным техническим средством предупреждения правонарушений в отношении детей в Интернете является установка защитных фильтров на гаджеты, которыми они пользуются. Это могут быть и семейные гаджеты, и компьютеры в учебных заведениях. Такие фильтры могут ограничить возможность доступа ребенка к нежелательному контенту. В этом плане следует обратить внимание на опыт США, в частности положения Закона «О защите детей в Интернете» (The Children's Internet Protection Act 2000 – CIPA) [17], который обязывает школы и публичные библиотеки, получающие финансирование из федерального бюджета, при предоставлении детям доступа к Интернету, устанавливать фильтры или соответствующее блокирующее программное обеспечение [9].

Значимым направлением предупреждения правонарушений, которые совершаются в Сети в отношении подростков, должно стать их обучение правилам безопасного поведения в Интернете. Необходимость такого обучения подтверждают и результаты проведенного нами опроса, согласно которым 52% школьников заявили, что нуждаются в более детальном изучении вопроса безопасного поведения в Интернете с практическими занятиями. Такие занятия могут проводиться в образовательных учреждениях как преподавателями по информатике, так и сотрудниками полиции.

Большой опыт такой работы накоплен во Франции. В этой стране сотрудники жандармерии проводят специальные уроки для учеников общеобразовательных школ с целью предупреждения молодого поколения об опасностях в виртуальном пространстве. Ученикам рассказывают и показывают примеры принуждения к сексуальным связям, вовлечения в деструктивные религиозные организации, доведения до самоубийства. В конце цикла таких уроков школьникам предлагают сдать экзамен на знание правил поведения в сети и выдают интернет-удостоверение по аналогии с водительскими правами [16].

Активное участие в информировании граждан об опасностях и угрозах при коммуникации в Интернете принимают

также общественные организации. Ими разрабатываются методы нейтрализации различных угроз, через «горячие линии» принимаются сообщения об опасном контенте, киберунижениях, домогательстве и угрозах (e-enfance.org, internetsanscrainte.fr, netecoute. fr, pointdecontact.net). Во Франции действует эффективная система общественно-государственного партнерства в этой сфере коммуникации. Вместе с сайтами общественных организаций активно работает «горячая линия» МВД Франции. С ее помощью можно, нажав кнопку «СИГНАЛ», передать сообщение о нелегальном контенте или противоправном поведении в Интернете [15]. На сайте МВД размещены информационные страницы, которые содержат советы специалистов относительно эффективных способов защиты любого лица, в частности ребенка при использовании Интернета. На наш взгляд, этот опыт необходимо изучать и по возможности внедрять в других странах.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что дети являются активными пользователями Интернета и проводят в киберпространстве значительную часть своего времени. Они реализуют в Сети познавательную активность, удовлетворяют потребность в общении, получают самую разную информацию – электронные книги, журналы, новости, фильмы, видеоролики, новинки программного обеспечения. Можно констатировать, что Интернет становится средством социализации современных детей.

Однако, использование Интернета сопряжено с определенными рисками и опасностями для детей. Это может быть: получение недостоверной, опасной, «суррогатной», а иногда и противоправной информации, в результате чего формируются ложные представления о людях, событиях, нормах поведения; причинение вреда физическому и психическому здоровью, возникновение интернет-зависимости; подмена и, впоследствии, вытеснение традиционных форм общения, т.е. виртуализация жизненного пространства; негативные социальные воздействия, которые ориентируют подростков на формирование противоправного, асоциального, деструктивного поведения; риск стать жертвой противоправных посягательств – кибернасилия, мошенничества, распространения порнографии, сексуального домогательства, склонения к самоубийству путем психологического воздействия и др.

Судя по результатам опроса, большинство подростков осведомлены о рисках, которым они могут подвергнуться при использовании Интернета, но в полной мере не осознают степени их опасности.

Основными направлениями обеспечения безопасности детей в Интернете являются:

установление соответствующего программного обеспечения (фильтров) на гаджеты, к которым дети имеют доступ (как личных, так и общественных);

обучение детей правилам безопасного поведения в Сети родителями, учителями, сотрудниками полиции. В указанных правилах целесообразно включить следующие положения: не предоставлять контактные данные «виртуальным друзьям»; не отправлять фотографии свои или родственников, а также не обмениваться откровенными фото и видео; не соглашаться на встречи с незнакомыми людьми, или осуществлять это только в общественных местах и в присутствии родителей или кого-то из близких взрослых. Необходимым условием эффективных предупредительных мер является информирование родителей, лиц, которые их

заменяют, старших друзей о получении информации, которая вызывает дискомфорт, имеет характер запугивания [8].

Необходимо шире использовать позитивный опыт зарубежных стран по противодействию причинению вреда детям в Интернете, проведению активной профилактической работы с детьми со стороны учителей, представителей общественных организаций, сотрудников полиции. Эффективность работы, направленной на усиление защиты детей от рисков и опасностей интернет-среды зависит от согласованности всех субъектов, которые в ней участвуют.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ქეთევან თავართქილაძე. საქართველოს საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ფონდი. 10 წესი ინტერნეტის უსაფრთხო გამოყენების მიზნით. URL: <http://phf.org.ge/ka/resources/bavshvebis-usaftrxoeba-internetshi/> (20.01.2020).
2. Бондар О.М. Гаджетомания: чи варто переживати за молоде покоління: Методичний посібник, Рівне: РУГ, 2019. 46 с. URL: <http://navigator.rv.ua/wp-content/uploads/2019/02/metodychka-converted.pdf> (дата звернення 20.01.2020)
3. ВОЗ внесла «игроманию» в список болезней. Телеграф. Новости Украины и мира. URL: <https://telegraf.com.ua/zhizn/zdorove/5024059-voz-vnesli-igromaniyu-v-spisok-bolezney.html> (дата обращения: 27.02.2020)
4. Дети в Интернете. Интернет-контроль. Сайт для умных родителей. URL: <http://www.internet-kontrol.ru/stati/deti-v-internete.html> (дата обращения: 23.02.2020 )
5. Зависимость от компьютерных игр. Википедия. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki> (дата обращения 13.02.2020)
6. Исследование проводилось в Государственном научно-исследовательском институте МВД Украины (2019 г.), направленное на установление современных путей предупреждения преступлений и других антиобщественных деяний в отношении несовершеннолетних, совершаемых с использованием современных средств коммуникации и сети Интернет.
7. Истров Д. Ученые оценили влияние соцсетей на жизнь подростков: семья важнее. URL: <https://www.mk.ru/science/2019/05/08/uchenye-ocenili-vliyanie-socsetey-nazhizn-podrostkov-semya-vazhnee.html> (дата обращения: 13.02.2020).
8. Корисні поради від сумських кіберполіцейських батькам та дітям щодо безпечної користування інтернет-ресурсами // Обласна інформаційна газета «Кур'єр + ТПК Глухів». URL: <https://kourier.in.ua/1277-korisni-poradi-vid-sumskih-kiberpoliceyskih-batkam-ta-dityam-schodo-bezpechnogo-koristuvannya-internet-resursami.html> (дата звернення: 17.01.2020)
9. Кузьміч А. Законодавче регулювання та способи фільтрації шкідливого інтернет-контенту: міжнародний досвід. URL: <http://telpu.com.ua/archives/1872> (дата звернення 21.02.2020).
10. Малкина-Пых И.Г. Виктимология. Психология поведения жертвы. (Новейший справочник психолога) –М. : Эксмо, 2010. С. 647 (864 с.)
11. Психическое здоровье подростков. Всемирная Организация Здравоохранения. Информационные бюллетени. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (дата обращения: 23.09.2019).
12. Солдатова Г., Чекалина А. Интернет глазами детей и подростков мегаполиса. URL: [http://s\\_194.edu54.ru/uploads/](http://s_194.edu54.ru/uploads/)

doc/secchildinte/city-children-in-internet\_1.pdf (дата обращения: 21.02.2020).

13. Соціальна обумовленість та показники здоров'я підлітків та молоді: за результатами соціологічного дослідження в межах міжнародного проекту «Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді»: моногр. / О. М. Балакірева, Т. В. Бондар та ін.; наук. ред. О. М. Балакірева; ЮНІСЕФ, ГО «Укр. ін-т соц. дослідж. ім. О. Яременка». К.: Поліграфічний центр «Фоліант», 2019. 127 с.

14. Internet World Stats. 2019. URL: <https://www.internet-worldstats.com/> (дата обращения: 11.02.2020)

15. Ministere de L'interieur. URL: <https://www.internet-signalement.gouv.fr/PortailWeb/planets/Accueil!input.action> (date of treatment 05.02.2020).

16. Polevaya O., Boyer F. L'école française face à ses problèmes. URL: <http://rusoch.fr/fr/politique/problemy-francuzskoj-shkoly.html> (дата обращения: 27.02.2020).

17. The Children's Internet Protection Act 2000 (CIPA). URL: <https://www.fcc.gov/consumers/guides/childrens-internet-protection-act> (date of treatment 12.02.2020).

18. The Children's Online Privacy Protection Rule (COPPA). URL: <https://www.ftc.gov/enforcement/rules/rulemaking-regulatory-reform-proceedings/childrens-online-privacy-protection-rule> (date of treatment 12.02.2020).

## SUMMARY

### CHILD SECURITY ON THE INTERNET AS A MEDICAL LAW PROBLEM

<sup>1</sup>Kulik A., <sup>1</sup>Lubenets I., <sup>2</sup>Kulakova N., <sup>1</sup>Naumova I.

<sup>1</sup>State Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine; <sup>2</sup>National Academy of Internal Affairs of Ukraine, Kiev, Ukraine

The purpose of our study is to assess the situation with safety of children when they use the Internet.

A comprehensive analysis of the risks and dangers, the source of which is the World Wide Web, has been carried out. Researchers have used the survey method, which confirms the hypothesis that the problem of negative influence in the uncontrolled use of Internet technologies by children exists and is becoming more acute. The quantitative indicators of Internet users among schoolchildren are analyzed, types of crimes are identified, the victims of which can be children who use the Internet. An empirical study showed that one of the main goals of teenagers using Internet technologies is communication, which allows minors to be more free, and in some cases, makes it possible to be relaxed, liberated, frivolous, which leads to increased victimization. The article discusses the impact of virtual communication on the physical and mental health of children, the occurrence of Internet addiction, gaming disorders, attention deficit, hyperactivity disorder, depression and other diseases. In this case, special attention is paid to the characteristics of adolescence, which must be taken into account in the future when studying the safety of children on the Web.

The results of our study indicate the need to continue working in the direction of studying the dangers that lurk for children on the Internet, developing measures to prevent harm to children when they use the Network, taking into account the positive foreign experience in applying such measures.

**Keywords:** internet, content, information and communication

technologies, schoolchildren, social networks, virtual communication, Internet interlocutor, security, physical health, mental health.

## РЕЗЮМЕ

### БЕЗОПАСНОСТЬ РЕБЕНКА В ИНТЕРНЕТЕ КАК МЕДИКО-ПРАВОВАЯ ПРОБЛЕМА

<sup>1</sup>Кулик А.Г., <sup>1</sup>Лубенец И.Г., <sup>2</sup>Кулакова Н.В., <sup>1</sup>Наумова И.В.

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский институт МВД Украины; <sup>2</sup>Национальная академия внутренних дел Украины, Киев, Украина

Цель исследования – оценка степени безопасности детей, пользующихся Интернетом.

Проведен комплексный анализ рисков и опасностей, источником которых является Всемирная сеть. Использован такой метод как анкетирование, подтверждающий гипотезу о том, что проблема негативного влияния при бесконтрольном использовании детьми интернет-технологий существует и приобретает все большую остроту. Проанализированы количественные показатели интернет-пользователей среди школьников, определены виды преступлений, жертвами которых могут стать дети, использующие Интернет. Эмпирическое исследование показало, что одной из основных целей использования подростками интернет-технологий является общение, которое позволяет несовершеннолетним быть более свободными, а в отдельных случаях, дает возможность быть раскованными, раскрепощенными, легкомысленными, что обуславливает повышенную виктимность. В статье рассмотрены вопросы влияния виртуального общения на физическое и психическое здоровье детей, возникновения у них интернет-зависимости, игровых расстройств, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, депрессий и других заболеваний. При этом особое внимание уделено особенностям подросткового возраста, которые необходимо учитывать в дальнейшем при изучении обеспечения безопасности детей в Сети.

Результаты проведенного исследования диктуют необходимость продолжения работы в направлении изучения опасностей, которые таятся для детей в Интернете и разработки мер профилактики причинения вреда детям при использовании ими Сети с учетом положительного зарубежного опыта применения таких мер.

## რესიუმე

ბავშვთა უსაფრთხოება ინტერნეტში, როგორც სამედიცინო-სამართლის პრობლემა

<sup>1</sup>აკულიკი, <sup>1</sup>ი.ლუბენეცი, <sup>2</sup>ნ.კულაკოვა, <sup>1</sup>ინაუმოვა

<sup>1</sup>უკრაინის შინაგან საქმეთა სამინისტროს სახელმწიფო კვლევითი ინსტიტუტი; <sup>2</sup>უკრაინის შინაგან საქმეთა ეროვნული აკადემია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვების უსაფრთხოების ხარისხის შეფასება ინტერნეტის გამოყენების პირობებში.

ხატარდა რისკების და საფრთხეების ყოველმხომ-კველი ანალიზი, რომლის წყარო არის მსოფლიო

ქსელი. გამოყენებულია კითხვარის ისეთი მეთოდი, რომელიც ემყარება ჰიპოთეზას, რომ არსებობს ბავშვების მიერ ინტერნეტ-ტექნოლოგიების უკონტროლო გამოყენების პრობლემა.

გაანალიზებულია ინტერნეტის მომხმარებელთა რაოდენობრივი მანვერებლები სკოლის მოსწავლეებში, განსახდვრულია დანაშაულის სახეობები, რომელთა მსხვერპლი შეიძლება გახდეს ბავშვები, რომლებიც იყენებენ ინტერნეტს. ემპირიულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ინტერნეტ-ტექნოლოგიების გამოყენების ერთ-ერთ მთავარ მიზანს წარმოადგენს კომუნიკაცია, ვინაიდან იგი არასრულწლოვანებს აძლევს ურთიერთობის საშუალებას.

სტატიაში განხილულია ვირტუალური კომუნიკაციის გავლენა ბავშვთა ფიზიკურ და ფსიქიკურ ჯანმრთელობაზე. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა მოზარდობის სპეციფიკურ მახასიათებლებს, რომლებიც უნდა იყოს გათვალისწინებული ბავშვების უსაფრთხოების უზრუნველსაყოფად.

კვლევის შედეგები მიუთითებს მუშაობის გაგრძელების აუცილებლობაზე იმ საფრთხეების შესწავლის მიმართულებით, რომლებსაც აწყდებიან ბავშვები ინტერნეტით სარგებლობის დროს.

ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნია უსაფრთხო ღონისძიებების შემუშავება დადებითი უცხოური გამოცდილების გათვალისწინებით.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Жармаханова Г.М., <sup>1</sup>Сырлыбаева Л.М., <sup>2</sup>Нурбаулина Э.Б., <sup>3</sup>Байкадамова Л.И., <sup>4</sup>Эштаева Г.К.

*Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова,*

*<sup>1</sup>кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики, <sup>2</sup>кафедра общей врачебной практики №2;*

*<sup>3</sup>Медицинский центр Актобе; <sup>4</sup>Высший медицинский колледж, Алматы, Казахстан*

Генетически детерминированные нарушения транспорта и окисления жирных кислот относятся к обширной и довольно распространенной группе наследственных болезней обмена веществ (НБО), обусловленной моногенными дефектами, влияющими на выработку ферментов транспорта карнитина и спирали митохондриального β-окисления жирных кислот. Дефекты обмена жирных кислот характеризуются высокой смертностью (являются причиной внезапной детской смерти), преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС), сердца, печени, почек [5,16,24,35,45,56]. Частота заболеваний данной группы составляет 1 на 5000-10000 новорожденных, хотя распространенность среди индивидуумов значительно варьирует [35,37]. Все дефекты обмена жирных кислот наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Пациенты данной группы заболеваний наследуют две копии гена нарушения окисления жирных кислот, гетерозиготное носительство протекает бессимптомно. β-окисление жирных кислот является главным источником энергии в митохондриях для всех клеток в периоды длительного голодания, физических нагрузок, повышения потребности в энергии в условиях метаболического стресса (инфекционные заболевания, гипертермия, переохлаждения). Необходимо отметить, что в связи с быстрыми темпами роста и развития детей грудного возраста особую значимость для них имеет процесс β-окисления жирных кислот [3,44]. Известно, что ЦНС, сердце, печень, скелетная мускулатура относятся к органам и тканям с высокими энергетическими потребностями и, соответственно, зависимым от процесса митохондриального β-окисления жирных кислот [53].

### Патогенез дефектов метаболизма жирных кислот

Метаболизм жирных кислот - многоступенчатый процесс, включающий трансмембранный перенос жирных кислот из цитоплазмы внутрь митохондрий с последующим β-окислением. Важную роль в транспорте жирных кислот из цитозоля клетки через митохондриальные мембраны в матрикс митохондрий играет карнитин [7]. В цитоплазме ацетил-КоА-синтетаза активирует длинноцепочечные жирные кислоты, которые в виде тиоэфиров КоА проходят через внешнюю митохондриальную мембрану, где фермент карнитинпальмитоил-трансфераза I обеспечивает соединение с карнитином и образование длинноцепочечного ацилкарнитина. Последние посредством карнитин-ацилкарнитинтранслоказы доставляются к внутренней митохондриальной мембране, на которой с помощью фермента карнитинпальмитоилтрансферазы II происходит взаимодействие с КоА, образование ацил-КоА и высвобождение карнитина и последующий перенос свободного карнитина обратно в цитоплазму [5,16]. Ацил-КоА с помощью ряда ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот подвергается β-окислению в митохондриальном матриксе, результатом которого является укорочение углеродной цепи ацильного радикала. Конечным продуктом митохондриального β-окисления жирных кислот является ацетил-КоА, который служит субстратом для цикла трикарбоновых кислот (Кребса) и биосинтеза кетонных тел.

При наличии наследственно-обусловленного ферментного дефекта активация трансмембранного переноса и β-окисления жирных кислот не приводит к образованию ацетил-КоА, а стимулирует ω-окисление липидов, следствием мобилизации которого является накопление в био-

логических жидкостях продуктов промежуточного обмена – дикарбоксильных кислот [16]. Дикарбоксильные кислоты ингибируют активность ферментов глюконеогенеза, цикла биосинтеза мочевины и пуринового обмена, способствуя накоплению аммиака в тканях и прогрессированию гипогликемии. Данные метаболиты оказывают токсическое действие, в первую очередь, на ткани головного мозга, сердца и печени [53]. Необходимо отметить, что свободные жирные кислоты обладают прямой (повреждающий детергентный эффект на клеточные мембраны, генотоксичность) и опосредованной токсичностью (посредством перекисного окисления липидов, образования дикарбоксильных, этерифицированных жирных кислот), что, в свою очередь, приводит к ингибированию активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы, подавлению гликолиза, разобщению процесса окислительного фосфорилирования, снижению синтеза АТФ. Накопление токсичных метаболитов способствует изменению ультраструктуры митохондрий [3].

В зависимости от сроков появления первых признаков выделяют неонатальную (раннюю, летальную), детскую и позднюю формы заболеваний. Неонатальная форма характеризуется ранней манифестацией, отличается особенной тяжестью, в то же время, коматозные состояния наблюдаются при детской и при поздней формах. Начальные симптомы при детской форме проявляются на первом году жизни, при поздней – в более старшем возрасте.

Частыми манифестирующими клиническими признаками являются приступы гипогликемии, не сопровождающиеся кетозом. Основные клинические проявления: повторная рвота, энцефалопатия (вялость, кома, летаргия), кардиомиопатия, увеличение размеров печени, задержка психомоторного развития; в более старшем возрасте: поражение миокарда, боли в мышцах, миоглобинурия [5]. Недиагностированные дефекты митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот являются причиной инвалидизации и смертности (включая синдром внезапной детской смерти) от тяжелой гипогликемии, печеночной энцефалопатии, заболеваний сердца [22,49,53]. По данным Shekhawat P. et al. [46] до 5-8% случаев внезапных младенческих смертей связаны с нарушением  $\beta$ -окисления жирных кислот. Лечение болезней окисления жирных кислот обычно относительно простое и в большинстве случаев эффективное: исключение длительных периодов голодания, диетотерапия (ограничение липидов, обогащение углеводами), предупреждение гипогликемии, медикаментозная терапия (левокарнитин, витамины, глицин) [5].

**Дефицит фермента карнитин пальмитоилтрансферазы I типа (CPT1 - Carnitine palmitoyltransferase type 1 deficiency, OMIM 600528)**, локализованного на наружной митохондриальной мембране, обусловлен мутациями гена, картированного на 11 хромосоме (11q13.3). Выделяют три изоформы фермента CPT1: А, В и С; у человека описан только тип CPT1А - печеночная форма (выявляется также в почках, головном мозге, лейкоцитах, фибробластах). CPT1А катализирует превращение жирных кислот с длинной углеводной цепью в ацилкарнитиновые эфиры, в связи с чем при мутации данного гена происходит нарушение транспорта длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, накопление их ацил-КоА-производных, которые оказывают токсический эффект преимущественно на гепатоциты [6]. Манифестация заболевания характерна в интервале от периода новорожденности до 18 месяцев. Провоцирующими факторами являются инфекционные заболевания,

голодание, дегидратация, лихорадка. Основные признаки: гепатомегалия, гипокетотическая гипогликемия, мышечная гипотония, судороги, кома, возможно поражение скелетных мышц, внезапная смерть. Описана ассоциация дефицита CPT1 с синдромом внезапной смерти в младенческом возрасте [12,19,20,47]. Диагноз основан на анализе ацилкарнитинового профиля (методом тандемной масс-спектрометрии MS/MS): повышено содержание свободного карнитина C0 (иногда нормальное), снижение концентраций C16, C18:1, C18:2; нарушено соотношение свободного карнитина и длинноцепочечных жирных кислот C0/(C16+C18) [6,25]. Нельзя не отметить, что наблюдаемый во время родов метаболический стресс, а также трансплацентарный транспорт карнитина могут влиять на результат MS/MS, в связи с чем, определение соотношения C0/(C16+C18) иногда рекомендуется проводить после 14 суток жизни [15]. При своевременной терапии прогноз течения данного заболевания благоприятный.

**Дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (CATD - Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, OMIM 212138)**, связанной с внутренней мембраной митохондрий, обусловлен мутацией гена CATD, картированного на хромосоме 3p21.31. Данный фермент облегчает перенос длинноцепочечных видов ацилкарнитина от CPT1 к CPT2. Заболевание чаще проявляется у новорожденных, характеризуется прогрессирующим течением с тяжелой гипераммониемией, печеночной недостаточностью, высокой летальностью вследствие сердечно-легочной недостаточности [10,52]. Анализ ацилкарнитинового профиля выявляет повышение уровня карнитинов C16, C18, C18:1. Необходимо отметить, что данный профиль ацилкарнитинов идентичен наблюдаемому при дефиците CPT2, и для идентификации необходимо генетическое или ферментативное тестирование [16,25]. В качестве лечения назначается высокоуглеводная диета с низким содержанием среднецепочечных триглицеридов, в некоторых случаях показано эффективное применение тригептаноина (повышает выживаемость пациентов в критических состояниях) [33,43].

**Дефицит фермента карнитин пальмитоилтрансферазы II типа (CPT2 - Carnitine palmitoyltransferase type 2 deficiency, OMIM 600650)**, локализованного на внутренней мембране митохондрии, обусловлен мутациями гена, картированного на 1p32.3 [21]. Фермент CPT2 также участвует в «карнитиновом шаттле», катализирует превращение длинноцепочечных ацилкарнитинов обратно в длинноцепочечные разновидности ацил-КоА с возвратом карнитина в цитозоль, дефицит CPT2 приводит к недостаточности карнитина, накоплению длинноцепочечных ацилкарнитинов, гипогликемии. Выделяют неонатальную, младенческую и позднюю формы заболевания. Тяжелая неонатальная форма характеризуется манифестацией с первых дней рождения прогрессирующим течением и плохим прогнозом; наблюдаются судороги, гипотония, кардио- и гепатомегалия, печеночная недостаточность, полиорганная дисфункция, множественные врожденные аномалии. Отмечается летальный исход от полиорганной недостаточности и тяжелой аритмии. Младенческая форма характеризуется манифестацией в первые месяцы жизни: расстройства отличаются меньшей степенью тяжести в сравнении с неонатальной формой и меньшей летальностью. Поздняя форма манифестирует от раннего детского возраста до взрослого периода, характеризуется интермиттирующим течением. Приступы сильных болей в мышцах, крампи и миоглоби-

нурия возникают как реакция на голодание, физическую нагрузку, стрессы, переохлаждение [2]. Анализ ацилкарнитинового профиля показывает резкое снижение концентрации свободного карнитина, значительное повышение содержания ацилкарнитиннов с длинной углеводной цепью C16, C18:1, C18:2 [16,25,35].

**Системный дефицит карнитина** (Systemic carnitine deficiency, OMIM 212140) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом транспортера карнитина (CTD - carnitine transporter deficiency), приводящим к резкому нарушению поступления карнитина в ткани. В основе CTD лежит мутация гена SLC22A5, локализованного на длинном плече 5 хромосомы, в локусе 5q31.1; экспрессируется в сердце, скелетных мышцах и почках. Ген SLC22A5 содержит 10 экзонов и 3 интрона, известно более 110 мутаций гена SLC22A5 [58]. Продуктом экспрессии гена является белок OCTN2 – натрий-зависимый транспортер карнитина. Карнитин обеспечивает активацию и транспорт длинноцепочечных жирных кислот в виде ацилкарнитиннов из цитозоля в митохондриальный матрикс [28,50]. Заболевание манифестирует в возрасте от 1 мес до 7 лет. Основное проявление у детей раннего возраста – гипокетотическая гипогликемическая энцефалопатия, гепатомегалия, кардиомиопатия, эпилептические приступы, хроническая мышечная слабость, задержка развития [4,16]. Особенно распространено данное заболевание (1:297) на Фарерских островах как следствие эффекта родоначальника (эффект основателя) [42]. Основным маркером для диагностики CTD является тотальное снижение концентрации всех ацилкарнитиннов в крови, особенно свободного карнитина [25,31,41]. Лечение состоит в дробном питании (недопущение длительных периодов голодания) и назначении препаратов карнитина [4,58].

#### **Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводной цепью**

(VLCAD - very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) возникает в результате мутации гена, кодирующего фермент ацил-КоА дегидрогеназу длинноцепочечных жирных кислот (*ACADVL*), который катализирует первую внутримитохондриальную стадию спирали β-окисления жирных кислот с углеводной цепью от 14 до 20 атомов. Ген *ACADVL* картирован на коротком плече хромосомы 17 (17p13). Дефицит VLCAD (OMIM 201475) наследуется как аутосомно-рецессивное заболевание [1,16,25]. В зависимости от клинических проявлений выделены три фенотипа: тяжелой младенческой, среднетяжелой и легкой фенотип. При наиболее распространенной (около 1/2 больных) тяжелой неонатальной форме отмечается почти нулевая активность фермента *ACADVL*, преимущественное поражение сердца (аритмия, гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия), некетотическая гипогликемия, рвота, гепатомегалия, угнетение сознания до сопора и комы; высокая летальность на первом году жизни [9]. В случае купирования симптоматики, заболевание может протекать по типу синдрома Рейе: острые повторные приступы метаболической декомпенсации, рвота, арефлексия, гипогликемия, гиперурикемия, миоглобинурия. Частичный дефицит фермента *ACADVL* приводит только к рецидивирующей гипокетотической гипогликемии и проявляется в подростковом или взрослом возрасте миопатией и/или рабдомиолизом [16,35,36]. Диагноз дефицита VLCAD устанавливается на основании определения ацилкарнитинового профиля (повышение концентрации длинноцепочечных ацилкарнитиннов C14, C 14:1,

C 14:2, C16, C16:1, C18) и снижении активности фермента *ACADVL* в лейкоцитах или фибробластах [34,54]. Необходимо отметить, что за последние десятилетия многие страны включили в панель программы неонатального скрининга определение дефицита VLCAD. До включения определения дефицита данного фермента в панель неонатального скрининга многие пациенты умирали на первом году жизни; диагноз внезапной смерти младенцев был более распространенным до включения определения дефицита VLCAD в программу неонатального скрининга [17,40].

**Дефицит митохондриального трифункционально-го протеина** (MTP - Mitochondrial trifunctional protein deficiency, OMIM 609015) обуславливают мутации в генах *HADHA* и *HADHB*, картированных на хромосоме 2p23. MTP расположен на внутренней мембране митохондрий, его составной частью является фермент длинноцепочечная 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа (*LCHAD* – long-chain 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase), а также длинноцепочечная ε-оксид-КоА-гидратаза и длинноцепочечная 3-кетоксиацил-КоА-тиолаза. Общий дефицит MTP характеризуется сниженной активностью всех трех ферментов [32] и имеет высокий уровень ранней смертности [55]. Дефицит MTP приводит к накоплению ацил-КоА-производных 3-гидрокси-длинноцепочечных жирных кислот, оказывающих токсическое действие на сердечную мышцу (гипертрофическая кардиомиопатия), печень (жировая инфильтрация, гепатонекроз), скелетные мышцы (мышечная гипотония, миоглобинурия). Клинические формы дефицита MTP: неонатальная кардиомиопатическая (гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, гипокетотическая гликемия), неонатальная с поражением печени (дебютирует от первых дней до 2-х лет: Рейе-подобный синдром, метаболическая декомпенсация, рвота, снижением рефлексов, тахипноэ, летаргия, кома, кардиомиопатия), легкая форма с поздней манифестацией и преимущественным поражением скелетных мышц (проявляется на 2-3 десятилетия жизни: миалгия, миоглобинурия). Для заболевания характерно, определяемое методом MS/MS повышение концентрации 3-гидроксиацилкарнитиннов: C16:0, C16:1, C18:0, C18:1 [3]. Своевременная диагностика, диетотерапия, профилактика и купирование метаболических кризов существенно увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов [13].

**Дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот** (MCAD – medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency, OMIM 201450) относится к наиболее распространенным дефектам митохондриального β-окисления [18,30,48,53]. Ген фермента *ACADM* картирован на 1p31.1, широко распространена мутация *Lys329Glu*. [14]. Ген экспрессируется в клетках печени, сердца, мышц, фибробластах. Клинические проявления MCAD варьируют от бессимптомного течения до резко выраженной симптоматики и синдрома внезапной смерти младенца. Свойственная манифестация в неонатальном периоде в виде метаболического ацидоза, гипокетотической гипогликемии, летаргии, комы [57]. По данным Smon A. [48], около 25% больных, которым не был поставлен диагноз, умирают в течение первого криза. Провоцирующими факторами являются инфекционные болезни, желудочно-кишечные расстройства. Возможна манифестация в возрасте от трех до 24 месяцев. Симптомы могут возникнуть и у взрослых после длительного голодания или алкогольной интоксикации (мышечные боли, рабдомиолиз), внезапная смерть может быть первым проявлением в не выявленных случаях [16,27]. Диагноз

дефицита MCAD устанавливается на основании определения ацилкарнитинового профиля (повышение уровня среднецепочечных ацилкарнитинов: C6, C10, C10:1 и в особенности C8, а также соотношения C8/C2, C8/C10) [48]. Принимая во внимание высокую популяционную частоту, тяжесть заболевания, а также необходимость своевременной диагностики, дефицит MCAD рекомендуется включать в программы массового неонатального скрининга. Лечение заключается в исключении голодания и назначении диеты с низким содержанием жиров; применение L-карнитина является спорным [16].

**Дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (SCADD - short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, OMIM 201470)** также называемый дефицитом 2-метилбутирил-КоА-дегидрогеназы представляет собой нарушение метаболизма I-изолейцина [51]. Недостаточность SCAD обусловлена мутацией гена *ACADS*, картированного на длинном плече 12 хромосомы 12q24.31 [8]. Исследованиями *in vitro* показано, что распространенные варианты мутаций данного гена способствуют нарушению фолдинга белка, приводящее к токсическому накоплению кодируемого белка, его метаболитов и вызывает гиперпродукцию активных форм кислорода и хронический окислительный стресс [38]. Дефицит SCAD является гетерогенным состоянием, которое ассоциируется с различными клиническими фенотипами от фатальной метаболической декомпенсации до бессимптомных индивидуумов. Клинические проявления включают задержку развития, судороги, гипотонию, мышечную атрофию, умственную отсталость, эпилепсию, аутизм [26,28]. Согласно данным обзора F.Porta et al. [39], дефицит SCAD проявляется симптоматически примерно у 10% зарегистрированных пациентов. Биохимическими маркерами являются повышение концентрации бутирилкарнитина (C4) в крови, этилмалоновой и метилтарной кислоты в моче. Лечение SCADD заключается в соблюдении диеты, назначении L-карнитина и рибофлавина [8].

**Множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназ или глутаровая ацидурия II типа (Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency MADD - glutaric aciduria type 2, OMIM 231680)** обусловлена мутациями в генах *ETFA*, *ETFB* и *ETFDH*, расположенных соответственно на хромосомах 15q23-q25, 19q13.3-q13.4, 4q32-q35, кодирующих  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы флавопротеина (переносчик электронов) и ETF-кофермент Q-оксидоредуктазы. Экспрессия данных генов способствует переносу электронов от электронно-транспортного флавопротеина на дыхательную цепь митохондрий [16]. При MADD развивается функциональная недостаточность не только ферментов митохондриального окисления (VLCAD, LCHAD, MCAD, SCAD), но и изовалерил-, изобутирил-, метилбутирил-, глутарил-КоА-дегидрогеназы, саркозиндегидрогеназы с последующим накоплением их субстратов в тканях. Выделяют несколько клинических форм: летальную неонатальную форму с врожденными пороками развития, неонатальную без врожденных аномалий и позднюю форму [11]. При летальной неонатальной форме с врожденными аномалиями наблюдаются краниофациальные дисморфии; в первые сутки жизни развивается тяжелый респираторный дистресс-синдром, генерализованная мышечная гипотония, гепатомегалия, тяжелая некетолическая гипогликемия, специфический запах мочи («потных ног»); неблагоприятный исход на фоне летаргии и комы. Неонатальная форма без врожденных аномалий: ранняя

манифестация, тяжелое течение, Рейе-подобный синдром, метаболический ацидоз, гипокетолическая гипогликемия, кардиомиопатия; возможна внезапная детская смерть в раннем возрасте. Поздняя или легкая форма характеризуется широким спектром проявлений, начиная в течение первых месяцев жизни от периодических приступов рвоты, гипокетолической гипогликемии и метаболического ацидоза, до клинических проявлений в подростковом или взрослом возрасте в виде тошноты, рвоты, гепатомегалии, желтухи, гипотонии, миопатии, мышечных болей и нарастающей слабости [5,11]. При анализе ацилкарнитинового профиля в крови отмечается повышение концентраций метаболитов с длиной цепи C4-C18. Анализ содержания органических кислот в моче выявляет повышенные концентрации различных комбинаций соединений дикарбоксильных кислот, этилмалоновой, глутаровой кислот [16]. Лечение включает в себя диету с ограничением потребления жиров и белков (также использование рациона с высоким содержанием углеводов), исключение голодания. У некоторых пациентов назначение L-карнитина, рибофлавина оказывает положительный эффект [11].

**Закключение.** Представленный обзор должен привлечь внимание педиатров, неонатологов, детских неврологов на группу наследственных нарушений обмена жирных кислот, их роль в поражении функциональных систем органов, нарушении психомоторного развития. Анализ литературы свидетельствует, что обследованию на дефекты обмена жирных кислот подлежат новорожденные и дети раннего возраста с повторной рвотой, поражением ЦНС (вялость, мышечная гипотония, летаргия), сердца (нарушения ритма, кардиомиопатия) и печени. Биохимическими показателями данных дефектов являются некетолическая гипогликемия, ацидоз, повышение активности креатинфосфокиназы и трансаминаз. Необходимо отметить, что без использования специализированных методов определения ацилкарнитинового профиля невозможно установление диагноза нарушений транспорта и окисления жирных кислот. После введения скрининга новорожденных с использованием метода tandemной масс-спектрометрии (ТМС) стала возможной ранняя диагностика дефектов обмена жирных кислот. Весьма перспективно использование метода ТМС для массового неонатального скрининга. Ранняя диагностика, и соответственно своевременно начатое лечение предупреждают неблагоприятный исход (профилактика поражений функциональных систем органов, инвалидизация) и позволяют добиться высокой степени реабилитации детей с наследственными дефектами обмена жирных кислот. Более того, уточненный медико-генетический диагноз позволяет проводить в дальнейшем пренатальную диагностику патологии при последующих беременностях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярева А.В., Никитина И.В., Орловская И.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., Ионов О.В., Амирханова Д.Ю., Левадная А.В. Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. *Ros Vestn Perinatol Pediat* 2014; 4:41-47.
2. Казаков В.М., Руденко Д.И., Стучевская Т.Р., Колынин В.О. Метаболические миопатии: клинико-морфологические и генетические особенности, способы диагностики и лечения отдельных форм. *Неврологический журнал*. 2018;23(2):52-62

3. Клейменова И.С., Федотов В.П., Швырев А.П. Недостаточность митохондриального трифункционального протеина Ros Vestn Perinatol Pediat 2012;4(2):62-69
4. Николаева Е.А., Леонтьева И.В., Калачанова Е.П., Золкина И.В. Задержка физического развития и кардиомиопатия у ребенка с первичным системным дефицитом карнитина. Трудный пациент. 2012; 2-3(10):50-54.
5. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика и лечение наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 2:51-65.
6. Терещенко С.Ю. Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В. Наследуемый дефицит карнитин пальмитолитрансферазы 1А типа, как один из вариантов митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот: диагностика и терапевтическая практика. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014;11(5):847-854.
7. Almannai M., Alfadhel M., El-Hattab A.W. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. Molecules. 2019;24(18).
8. An S.J., Kim S.Z., Kim G.H., Yoo H.W., Lim H.H. Compound heterozygous mutations of ACADS gene in newborn with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: case report and literature review. Korean J Pediatr. 2016;59(Suppl 1):S45-S48.
9. Baruteau J., Sachs P., Broue P., Brivet M., Abdoul H., Vianey-Saban C., Ogier de Baulny H., et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study of 187 patients. J Inherit Metab Dis. 2013;36(5):795-803.
10. Baruteau J., Sachs P., Broue P., Brivet M., Abdoul H., Vianey-Saban C., et al. Clinical and biological features at diagnosis in mitochondrial fatty acid beta-oxidation defects: a French pediatric study from 187 patients. Complementary data. J Inherit Metab Dis. 2014;37(1):137-9.
11. Chautard R., Laroche-Raynaud C., Lia A.S., Chazelas P., Derouault P., Sturtz F., et al. A case report of a mild form of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency due to compound heterozygous mutations in the ETFA gene. BMC Med Genomics. 2020;13(1):12.
12. Collins S.A., Surmala P., Osborne G., Greenberg C., Bathory L.W., Edmunds-Potvin S., et al. Causes and risk factors for infant mortality in Nunavut, Canada 1999-2011. BMC Pediatr. 2012;12:190.
13. De Biase I., Viau K.S., Liu A., Yuzyuk T., Botto L.D., Pasquali M., et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcome of patients with mitochondrial trifunctional protein/long-chain 3-Hydroxy acyl-CoA dehydrogenase deficiency. JIMD Rep. 2017;31:63-71.
14. Dessein A.F., Fontaine M., Andresen B.S., Gregersen N., Brivet M., Rabier D., et al. A novel mutation of the ACADM gene (c.145C>G) associated with the common c.985A>G mutation on the other ACADM allele causes mild MCAD deficiency: a case report. Orphanet J Rare Dis 2010;5:26.
15. Dykema D.M. Carnitine palmitoyltransferase-1A deficiency: a look at classic and arctic variants. Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses. 2012; 12(1):2-27.
16. El-Gharbawy A, Vockley J. Inborn Errors of Metabolism with Myopathy: Defects of Fatty Acid Oxidation and the Carnitine Shuttle System. Pediatr Clin North Am. 2018;65(2):317-335.
17. Ficicioglu C., Coughlin C.R. 2<sup>nd</sup>, Bennett M.J., Yudkoff M. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a patient with normal newborn screening by tandem mass spectrometry. J Pediatr. 2010;156(3):492-4.
18. Frazier D.M., Millington D.S., McCandless S.E., Koerberl D.D., Weavil S.D., Chaing S.H., et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. J Inherit Metab Dis 2006;29:76-85.
19. Gessner B.D., Gillingham M.B., Birch S., Wood T., Koeller D.M. Evidence for an association between infant mortality and a carnitine palmitoyltransferase 1A genetic variant. Pediatrics. 2010;126(5):945-51.
20. Gessner B.D., Wood T., Johnson M.A., Richards C.S., Koeller D.M. Evidence for an association between infant mortality and homozygosity for the arctic variant of carnitine palmitoyltransferase 1A. Genet Med. 2016;18(9):933-9.
21. Isackson P.J., Bennett M.J., Lichter-Konecki U., Willis M., Nyhan W.L., Sutton V.R., et al. CPT2 gene mutations resulting in lethal neonatal or severe infantile carnitine palmitoyltransferase II deficiency. Mol Genet Metab. 2008;94(4):422-7.
22. Janeiro P., Jotta R., Ramos R., Florindo C., Ventura F.V., Vilarinho L., et al. Follow-up of fatty acid  $\beta$ -oxidation disorders in expanded newborn screening era. Eur J Pediatr. 2019;178(3):387-394.
23. Kang E., Kim Y.M., Kang M., Heo S.H., Kim G.H., Choi I.H., Choi J.H., Yoo H.W., Lee B.H. Clinical and genetic characteristics of patients with fatty acid oxidation disorders identified by newborn screening. BMC Pediatr. 2018;18(1):103.
24. Kang H.M., Ahn S.H., Choi P., Ko Y.A., Han S.H., Ching F., et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. Nat Med. 2015;21(1):37-46.
25. Knottnerus S.J.G., Bleeker J.C., Wüst R.C.I., Ferdinandusse S., IJlst L., Wijburg F.A., et al. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(1):93-106.
26. Lampret B.R., Murko S., Debeljak M., Tansek M.Z., Fister P., et al. A case report of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCADD). Biochem Med (Zagreb). 2015;25(2):279-84.
27. Lang T.F. Adult presentations of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD). J Inherit Metab Dis 2009;32:675-83.
28. Li F.Y., El-Hattab A.W., Bawle E.V., Boles R.G., Schmitt E.S., Scaglia F., et al. Molecular spectrum of SL-C22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency. Hum Mutat. 2010;31:E1632-51.
29. Lin Y., Gao H., Lin C., Chen Y., Zhou S., Lin W., et al. Biochemical, Clinical, and Genetic Characteristics of Short/Branched Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Chinese Patients by Newborn Screening. Front Genet. 2019;10:802.
30. Lindner M., Hoffmann G.F., Matern D. Newborn screening for disorders of fatty acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. J Inherit Metab Dis 2010;33:521-526.
31. Longo N., Frigeni M., Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. Biochim Biophys Acta. 2016;1863(10):2422-35.
32. Lotz-Havla A.S., Röschinger W., Schiergens K., Singer K., Karall D., Konstantopoulou V., et al. Fatal pitfalls in newborn screening for mitochondrial trifunctional protein (MTP)/long-chain 3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):122.
33. Mahapatra S., Ananth A., Baugh N., Damian M., Enns G.M. Triheptanoin: A Rescue Therapy for Cardiogenic Shock in Carnitine-acylcarnitine Translocase Deficiency. JIMD Rep. 2018;39:19-23.

34. McHugh D., Cameron C.A., Abdenur J.E., Abdulrahman M., Adair O., Al Nuaimi S.A. et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med.* 2011;13(3):230-54.

35. Merritt J.L., Norris M., Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):473.

36. Miller M.J., Burrage L.C., Gibson J.B., Strenk M.E., Lose E.J., et al. Recurrent ACADVL molecular findings in individuals with a positive newborn screen for very long chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency in the United States. *Mol Genet Metab* 2015;116:139-45.

37. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med.* 2006;8 Suppl 1:1S-252S.

38. Nochi Z., Olsen R.K.J., Gregersen N. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: from gene to cell pathology and possible disease mechanisms. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):641-655.

39. Porta F., Chiesa N., Martinelli D., Spada M. Clinical, biochemical, and molecular spectrum of short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: two new cases and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(2):101-108.

40. Pryce J.W., Weber M.A., Ashworth M.T., Roberts S., Malone M., Sebire N.J. Changing patterns of infant death over the last 100 years: autopsy experience from a specialist children's hospital. *J R Soc Med.* 2012;105(3):123-30.

41. Rasmussen J., Hougaard D.M., Sandhu N., Fjaellegaard K., Petersen P.R., Steuerwald U., et al. Primary carnitine deficiency: is foetal development affected and can newborn screening be improved? *J Int Med Dentistr Rep.* 2017;36:35-40.

42. Rasmussen J., Nielsen O.W., Janzen N., Duno M., Gislason H., Køber L., et al. Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):215-22.

43. Roe C.R., Mocheil F. Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential. *J. Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):332-340.

44. Rohr F., Calcar S.V. Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCADD). *Genetic Metabolic Dietitians International: Nutrition Guidelines.* 2008. Available online: <http://gmdi.org/Resources/Nutrition-Guidelines/VLCAD>. Accessed August 13 2018;

45. Sacchetto C., Sequeira V., Bertero E., Dudek J., Maack C., Calore M. Metabolic Alterations in Inherited Cardiomyopathies. *J Clin Med.* 2019;8(12).

46. Shekhawat P., Matern D., Strauss A. Fetal Fatty Acid Oxidation Disorders, Their Effect on Maternal Health and Neonatal Outcome: Impact of Expanded Newborn Screening on Their Diagnosis and Management. *Pediatr Res.* 2005;57(5Pt2):78R-86R.

47. Sinclair G.B., Collins S., Popescu O., McFadden D., Arbour L., Vallance H.D. Carnitine palmitoyltransferase I and sudden unexpected infant death in British Columbia First Nations. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1162-9.

48. Smon A., Groselj U., Debeljak M., Zerjav Tansek M., Bertok S., et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Two novel ACADM mutations identified in a retrospective screening. *J Int Med Res.* 2018;46(4):1339-1348.

49. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):527-32.

50. Sun Y., Wang Y.Y., Jiang T. Clinical features and genotyping

of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening. *J Pediatr Endocrinol Metabol.* 2017;30:879-83.

51. Van Calcar S.C., Baker M.W., Williams P., Jones S.A., Xiong B., Thao M.C., et al. Prevalence and mutation analysis of short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SBCADD) detected on newborn screening in Wisconsin. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):111-5.

52. Vitoria I., Martín-Hernández E., Peña-Quintana L., Bueno M., Quijada-Fraile P., Dalmau J., et al. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep.* 2015;20:11-20.

53. Wajner M., Amaral A.U. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci Rep.* 2015;36(1):e00281.

54. Wanders R.J., Ruiten J.P., IJLst L., Waterham H.R., Houten S.M. The enzymology of mitochondrial fatty acid beta-oxidation and its application to follow-up analysis of positive neonatal screening results. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):479-94.

55. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):501-6.

56. Wu D., Zhou Y., Pan Y., Li C., Wang Y., Chen F., et al. Vaccine Against PCSK9 Improved Renal Fibrosis by Regulating Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(1):e014358.

57. Yusupov R., Finegold D.N., Naylor E.W., Sahai I., Waisbren S., Levy H.L. Sudden death in medium chain acylcoenzyme a dehydrogenase deficiency (MCADD) despite newborn screening. *Mol Genet Metab.* 2010;101:33-39.

58. Zhou W., Li H., Huang T., Zhang Y., Wang C., Gu M. Biochemical, Molecular, and Clinical Characterization of Patients With Primary Carnitine Deficiency via Large-Scale Newborn Screening in Xuzhou Area. *Front Pediatr.* 2019;7:50.

## SUMMARY

### INBORN ERRORS OF FATTY ACID METABOLISM (REVIEW)

<sup>1</sup>Zharmakhanova G., <sup>1</sup>Syrlybayeva L., <sup>2</sup>Nurbaulina E., <sup>3</sup>Baikadamova L., <sup>4</sup>Eshtayeva G.

*West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan, <sup>1</sup>department of molecular biology and medical genetics, <sup>2</sup>department of general medical practice; <sup>3</sup>Medical center Aktobe, Kazakhstan; <sup>4</sup>Higher Medical college, Almaty, Kazakhstan*

The review summarizes the current knowledge about inborn errors of fatty acid metabolism (disorders of carnitine transport and mitochondrial fatty acid oxidation), characterized by high mortality, predominant damage of the central nervous system, heart, liver and skeletal muscles. The article presents the main clinical genetic features of diseases this group. After the introduction of newborn screening using the tandem mass-spectrometry (MS/MS), early identification of fatty acid metabolism defects became possible. Using of MS/MS method is promising for mass newborn screening. Early identification and accordingly timely initiated treatment prevents unfavorable outcome. Moreover, a specified medical-genetic diagnosis allows further prenatal diagnosis of pathology in subsequent pregnancies.

**Keywords:** inborn errors of metabolism, mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation, acylcarnitines, carnitine, newborn screening.

РЕЗЮМЕ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА  
ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Жармаханова Г.М., <sup>1</sup>Сырлыбаева Л.М.,  
<sup>2</sup>Нурбаулина Э.Б., <sup>3</sup>Байкадамова Л.И., <sup>4</sup>Эштаева Г.К.

*Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, <sup>1</sup>кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики, <sup>2</sup>кафедра общей врачебной практики №2; <sup>3</sup>Медицинский центр Актобе; <sup>4</sup>Высший медицинский колледж, Алматы, Казахстан*

В обзоре обобщены современные сведения литературы о наследственных нарушениях метаболизма жирных кислот (нарушения транспорта карнитина и митохондриального окисления жирных кислот), характеризующихся высокой смертностью, преимущественным поражением сердца, ЦНС, печени и скелетной мускулатуры.

Представлены основные клинико-генетические особенности заболеваний данной группы. После введения скрининга новорожденных с использованием метода тандемной масс-спектрометрии (ТМС) стала возможной ранняя диагностика дефектов обмена жирных кислот. Использование метода ТМС перспективно для массового неонатального скрининга. Ранняя диагностика и, соответственно, своевременно начатое лечение предупреждают неблагоприятный исход. Более того, уточненный медико-генетический диагноз позволяет проводить в дальнейшем пренатальную диагностику патологии при последующих беременностях.

რეზიუმე

ცხიმოვანი მჟავების ცვლის მემკვიდრული დარღვევები (მიმოხილვა)

<sup>1</sup>გ. ჟარმახანოვა, <sup>1</sup>ლ. სირლიბაევა, <sup>2</sup>ე. ნურბაულინა, <sup>3</sup>ლ. ბაიკადამოვა, <sup>4</sup>გ. ეშტაევა

დასავლეთ-ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახელობის სამედიცინო უნივერსიტეტი, <sup>1</sup>მოლეკულური ბიოლოგიის და სამედიცინო გენეტიკის კათედრა, <sup>2</sup>საექიმო პრაქტიკის №2 კათედრა; <sup>3</sup>აკტობეს სამედიცინო ცენტრი; <sup>4</sup>უმადლეხი სამედიცინო კოლეჯი, ალმატი, ყაზახეთი

მიმოხილვაში განზოგადებულია თანამედროვე ლიტერატურის მონაცემები ცხიმოვანი მჟავების ცვლის მემკვიდრული დარღვევების შესახებ (კარნიტინის ტრანსპორტის და ცხიმოვანი მჟავების მიტოქონდრიული ჟანგვის დარღვევები), რასაც ახასიათებს მაღალი სიკვდილობა, გულის, ცნს-ის, ღვიძლის და ჩონჩხის კუნთების უპირატესი დაზიანება. წარმოდგენილია დაავადებათა ამ ჯგუფის ძირითადი კლინიკურ-გენეტიკური თავისებურებები. ახალშობილებში სკრინინგის ჩატარების შემდეგ ტანდემური მას-სპექტრომეტრიის (ტმს) მეთოდის გამოყენებით შესაძლებელი გახდა ცხიმოვანი მჟავების ცვლის დეფექტების ადრეული დიაგნოსტიკა. ტმს-მეთოდის გამოყენება პერსპექტიულია მასობრივი ნეონატალური სკრინინგისათვის. ადრეული დიაგნოსტიკა და, შესაბამისად, დროულად დაწყებული მკურნალობა განსაზღვრავს კეთილსაიმედო გამოსავალს. მეტიც, დაზუსტებული სამედიცინო-გენეტიკური დიაგნოზი მომავალში იძლევა პათოლოგიის პრენატალური დიაგნოსტიკის საშუალებას მომდევნო ორსულობის დროს.

THE EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON THE GUT MICROBIOME  
AND THE IMMUNE SYSTEM (REVIEW)

<sup>1,2</sup>Nurgazyiyev M., <sup>1,2</sup>Sergazy Sh., <sup>1,2</sup>Chulenbayeva L., <sup>1,2</sup>Nurgozhina A., <sup>1,2</sup>Gulyayev A.,  
<sup>1,2</sup>Kozhakhmetov S., <sup>3</sup>Kartbayeva G., <sup>1,2</sup>Kushugulova A.

*<sup>1</sup>Laboratory of Human Microbiome and longevity, Center for life sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan; <sup>2</sup>Kazakhstan society of human microbiome researchers, Nur-Sultan; <sup>3</sup>Buketov Karaganda State University, Karaganda, Kazakhstan*

Since the first commercialized antibiotic discovery in 1928, its initial task was to stop the uncontrolled growth of bacteria in order to allow the immune system to complete its removal from the body. Therefore, along with the study of bacteriostatic characteristics, it is important to control the effect of antibacterial drugs on the human immune system. However, to date, the use of antibiotics leads to a number of adverse consequences such as antibiotic resistance, alterations of the human gut microbiome and suppression of host defence system.

Our knowledge of the intestinal microbiome was limited for a long time, since most species of bacteria could not be identified by traditional methods. However, with the advent of modern and high-performance analysis methods such as sequencing,

metagenomics, and metaproteomics, determining the composition and function of the intestinal microbiome has become easily accessible. The most common sequencing method for microbiome analysis is amplicon analysis of the 16S ribosomal RNA (rRNA) gene and there is an alternative sequencing method called full-genome shotgun sequencing (WGS). Ravi Ranjan and colleagues in their study compared two sequencing methods and found that shotgun whole genome sequencing has many advantages over the 16S amplicon method, including improved detection of bacterial species, increased diversity detection, and improved gene prediction [1].

It became known that most of the bacteria that make up the gut microbiome are: *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria,*

*Proteobacteria* and *Verrucomicrobia*, which account for more than 90% of the total population [2]. These and other bacteria living in the human gut play an important role in physiological processes such as the synthesis of vitamins and amino acids, energy use, protection from enterogenic pathogens, the integrity of the mucosal layer, and of course the development of the immune system [2]. There are a number of publications confirming that the use of antibiotics can lead to a violation of the composition and function of the intestinal microbiome. Broad-spectrum antibiotics have all the chances to affect the content of 30% of bacteria in the intestinal community, causing a significant decrease in the taxonomic diversity of the intestinal microflora [3].

#### Development of the intestinal microbiota in infants after antibiotic treatment

The intestinal microbiome of children undergoes significant changes during the first two years of life. Antibiotic treatment is considered as one of the most significant factors that seriously affect the development of intestinal microbiome in children. Fiona Fouhy et al. conducted a study using high throughput sequencing and quantitative PCR (qPCR) to compare the intestinal microbiome of nine infants who received parenteral antibiotic treatment, namely ampicillin and gentamicin [4]. A prescribed course of antibiotics was started two days after the birth and fecal samples was taken at 4 and 8 weeks after completion of treatment. The control group consisted of 9 healthy infants. The results of the study showed significant changes in the intestinal microbiome of children receiving antibiotics. It was noted that in samples taken 4 weeks after discontinuation of treatment, there was an increase of *Proteobacteria* ( $P=0.0049$ ) and a significant decrease in the number of *Actinobacteria* ( $P=0.00001$ ) (and *Bifidobacterium* [ $P=0.0132$ ]), as well as the genus *Lactobacillus* ( $P=0.0182$ ) compared to the control group. *Proteobacteria* levels remained significantly higher in children receiving antibiotics ( $P=0.0049$ ) in week 8. However, the levels of *Actinobacteria*, *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in week 8 samples recovered and were the same level as in the control group. This study has shown how the combined use of ampicillin and gentamicin at an early age can have a significant impact on the development of the intestinal microbiome in infants [4].

Another research conducted by a group of scientists from Kyushu University (Tanaka et al. 2009) showed how the use of antibiotics affects the development of the intestinal microbiome in infants. This study also analyzed the intestinal microbiome of children receiving antibiotic therapy. The gut microbiota composition was analyzed daily for the first 5 days and monthly for the first 2 months. In this study, very similar results were observed. The administration of antibiotics led to a decrease in the diversity of the genus *Bifidobacterium* and increase in *Proteobacteria*. In addition, the microbiome of children who did not receive antibiotic therapy, but whose mothers took antibiotics before childbirth, showed the same changes as the microbiome of children who received antibiotic therapy [5].

Early antibiotic treatment is also common among preterm infants. It causes significant alterations in their immune system and intestinal microbiome which have been linked to late onset sepsis, pathogenesis of necrotizing enterocolitis and other adverse health outcomes [6]. Andrew J. Gasparini and colleagues performed whole-metagenome shotgun sequencing to study the gut microbiota of antibiotic-exposed preterm infants during and after hospitalization and compared results with the results from samples of antibiotic-naive healthy infants. The results of the

study showed that early-life antibiotic treatment can lead to decreases in species richness and diversity, enriched gut resistome and persistent carriage of MDR Enterobacteriaceae [7].

#### Alteration of human gut microbiome due to single or combined antibiotic therapy

It is a well known fact that taking different antibiotics or combinations of them have different effects and lead to different changes in the microbiome. For example, vancomycin reduces microbial diversity and the absolute number of gram-positive bacteria in the stool, specifically the genus *Firmicutes*, while the effect of amoxicillin on the gut microbiome slightly different. The combination of antibiotics containing ampicillin, gentamicin, metronidazole, neomycin and vancomycin not only reduces the total number of bacteria, but also dramatically changes the taxonomic composition of the microbiome [2]. In Table 1, we selected various articles on the effect of antibiotics on the gut microbiome when using certain antibiotics or a combination of them. Norwegian report demonstrated that consumption of Ampicillin and Gentamicin in combination led to decline of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Veillonella* and increase of *Escherichia* [8]. Other report by Danish group where they studied the effect of antibiotic cocktail (combination of Vancomycin, Gentamycin and Meropenem) on microbiome showed a significant decrease in levels of *Bifidobacterium*, *Enterococci* and *Coliform* [9]. If we compare the effect of different antibiotics on the same group of bacteria, we can see that administration of antibiotics of the Ciprofloxacin class significantly reduce the level of *Bacteroides* in the patients, but Moxifloxacin administration remained the level of *Bacteroides* at the initial level [10].

#### Long-term impacts of antibiotic treatment on gut microbiome

The disturbing consequences of taking antibiotics are often discussed today. As it became known, they have both short-term impacts and long-term impacts on the human gut microbiome. For example, in a study that examined the effect of ciprofloxacin and clindamycin on the intestinal microbiota of a group of healthy people for 1 year, it was found that it took 1 to 12 months to normalize the intestinal microbiota after taking these antibiotics. Ciprofloxacin and clindamycin administration resulted in changes in microbial composition up to the 12th month after administration [11]. Antibiotic administration can lead to long-lasting microbial community shift or even permanent loss of some species. Falk Hildebrand and colleagues analyzed gut microbial time-series data after cephalosporin antibiotic treatment. The results of metagenomic gene-level analysis showed an apparent loss of nine commensal bacteria and long-lasting changes [12]. These and many other publications stand as evidence demonstrating that the impacts of antibiotics on the human gut microbiota remain for extended periods of time.

#### Global spread of antibiotic resistance

Some human actions accelerate the spread of antibiotic resistance, including inappropriate use of antibiotics, poor control within the health system and travel. We know that travel changes the structure of antibiotic resistance of bacteria that live in the human gut, particularly for *Enterobacteriaceae* species [16]. In recent years, strains of *Enterobacteriaceae* bacteria found in travelers visiting the countries of the Indian Peninsula (India, part of Pakistan and Bangladesh) have shown resistance to cephalosporin antibiotics by producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). Certain risk factors, such as taking antibiotics and traveling to the countries of the Indian Peninsula, according to the author, increase the risk of acquiring resistance [16].

Bengtsson-Palme and colleagues carried out shotgun metage-

Table 1. Alteration of human gut microbiome due to antibiotic treatment

Authors	Year	Methods	Subjects	Antibiotics used	Region	Results/conclusions	Reference
<a href="#">Esaiassen E, et al.</a>	2018 Nov 16	Taxonomic composition and collection of antibiotic resistance genes (resistome) in fecal samples, collected at 7 and 28 days and 4 months age, were analyzed using shotgun-metagenome sequencing.	76 infants	Ampicillin or penicillin + gentamicin	Norway	Lactobacillus ▼ Veillonella ▼ Bifidobacterium ▼ Escherichia ▲	[8]
<a href="#">Doan J, et al.</a>	2017 May 1	Fecal samples were collected for 16S rRNA gene sequencing. The prespecified outcome was $\alpha$ -diversity (inverse Simpson's $\alpha$ -diversity index), with secondary outcomes of $\beta$ and $\gamma$ Simpson's and Shannon's diversities.	80 children	Azithromycin	Niger	Lactobacillus ▼ Clostridium ─	[13]
Anne Vrieze, et al	2014 Apr 6	Fecal microbiota composition (Human Intestinal Tract Chip phylogenetic microarray), fecal and plasma bile acid concentrations as well as insulin sensitivity (hyperinsulinemic euglycemic clamp using [6,6-2H2]-glucose tracer) were measured.	20 male patients with obesity	Vancomycin	Netherlands	Firmicutes ▼ Proteobacteria ▲ Primary bile acids ▲ Secondary bile acids ▼ Peripheral insulin sensitivity ▼	[14]
Jean de Gunzburg, et al.	2017 Nov23	Total fecal DNA was extracted as and sequenced using SOLiD 5500 Wildfire (Life Technologies) resulting in $67.2 \pm 19.8$ M (mean $\pm$ standard deviation) sequences of 35-base-long single-end reads.	46 male and female	Moxifloxacin (MXF)	France	Alistipes, Bilophila, Butyrivomona, Coprobacillus, Faecalibacterium, Odoribacter, Oscillibacter, Parasutterella, Roseburia, Sutterella ▼ Bacteroides, Paraprevotella ─ Lachnospirillum ─	[10]
Kristian H. Mikkelsen, et al.	2015 Nov 12	Peptide YY (PYY) 3-36 was measured by a commercial radioimmunoassay. Enumeration of bacteria in faecal samples was performed by the plate counting method. Concentration of vancomycin and gentamicin in faecal samples was determined by chemiluminescent immunoassay, while faecal concentrations of meropenem were measured indirectly using an agar-cup assay	12 male	Antibiotic cocktail (Vancomycin, Gentamicin, Meropenem)	Denmark	Bifidobacterium ▼ Enterococci ▼ Coliform ▼ Peptide YY secretion ▲	[9]
Katri Korpela, et al.	2016 Jan 26	Bacterial composition was investigated using 454 Titanium sequencing of the V4-V6 region of the 16S rRNA gene. Shotgun metagenomic sequencing with the Illumina HiSeq2000 platform was conducted.	236 children	Macrolide	Finland	Actinobacteria ▼ Bacteroidetes ▲ Proteobacteria ▲ Bile-salt hydrolase ▼ Macrolide resistance ▼	[15]
Mamun-Ur Rashid, et al.	2015 April 28	DNA was extracted and barcoded amplicon libraries of the small subunit ribosomal RNA gene hypervariable region V5-V7 were generated, pooled, and sequenced using the Genome Sequencer FLX Titanium system. Sequencing data were processed using QIIME (Quantitative Insights Into Microbial Ecology)	30 healthy volunteers	Ciprofloxacin and clindamycin	Sweden	<b>Ciprofloxacin</b> Bacteroides ▲ Faecalibacterium ▼ Alistipes ▼ Ruminococcaceae ▼ <b>Clindamycin</b> Coprococcus ▼ Roseburia, Lachospira ▼	[11]

nomic sequencing to determine more than 300 antibiotic-resistant genes in stool samples from 35 Swedish students taken before and after exchange programs in the Indian Peninsula or Central Africa [17]. Sequencing results showed that the overall taxonomic diversity of the gut microbiome remained stable in the subjects, but level of *Proteobacteria* increased in 25 of the 35 students. The relative prevalence of antibiotic resistance genes has increased, most notably for genes encoding resistance to sulfonamide (an increase of 2.6 times), trimethoprim (7.7 times) and  $\beta$ -lactams (2.6 times) [17].

In another research, Christian J.H. von Wintersdorff and colleagues examined 124 healthy travelers from the Netherlands who traveled to regions such as Southeast Asia, Southern Africa, southern Europe, Central America and the Indian Peninsula [18]. The results of this study showed an increase in the extended-spectrum  $\beta$ -lactamase encoding gene blaCTX-M (prevalence of which increased from 9.0% before travel to 33.6% after travel ( $p < 0.001$ )) in the samples [18]. Consequently, these and other research findings prove and confirm that travelers can be carriers of antibiotic resistance between continents.

#### **Protection of the gut microbiome from the adverse effects after antibiotic treatment**

The use of antibiotics has short-term consequences, such as diarrhea, *Clostridium difficile* infection, pseudomembranous enterocolitis, and the spread of antibiotic-resistant forms of bacteria, as well as long-term consequences, including allergies, obesity, and others [10]. Gunzburger and colleagues developed a therapy called "DAV132" that is designed to prevent, antibiotic-induced dysbiosis. They conducted a randomized controlled trial in which 46 volunteers received a 5-day course of oral administration of the moxifloxacin in two parallel groups, the first group administered DAV132 together with the antibiotic, the second group administered only the antibiotic. In this study, a qualitative metagenomic analysis using the shotgun method showed that the diversity and composition of the intestinal microbiome were mostly preserved in subjects who administered DAV132 in combination with moxifloxacin [10]. The authors claim the product is effective for the prevention and protection of the intestinal microbiome from the adverse effects of antibiotics.

One of the methods of protecting the microbiome from antibiotic-mediated damage is the use of beta-lactamase enzymes. These enzymes are used to destroy residual antibiotics in the gastrointestinal tract before they can negatively affect the gut microbiome [19]. Beta-lactamase enzymes P3A (working name SYN-004) developed by a group of scientists, showed positive results at different stages (Phases) of clinical trials. SYN-004 completely degraded ceftriaxone to below the level in the intestines [20]. This means that the beta-lactamase enzymes can be used to protect the gut microbiome and prevent undesirable side effects, including *Clostridium difficile* infections.

To date, the use of genetic engineering in the microbiome is one of the less studied areas. Metagenomic alteration of gut microbiome by in situ conjugation (MAGIC) this is a completely new system that was introduced by Carlotta Ronda and colleagues for the genetic modification of the intestinal microbiota in their natural habitat by creating a mobilome [21]. Mobilome is a repertoire of mobile genetic elements in the intestinal microbiome. The concept of this system is based on the ability of bacteria to exchange DNA and thereby diverse taxa in gut microbiome with desired genetic functions [21].

#### **Metabolites alteration by antibiotic treatment**

Antibiotics also affect human immunity by altering bacterial metabolites and signals transmitted from the intestinal microbi-

ome, in particular signals recognized by intestinal epithelial cells (IECs) and intestinal immune cells. Sheng Zhang and De-Chang Chen claim that antibiotics can have a profound effect on lipids, bile acids, amino acids, and substances associated with amino acids in the gut. The commensal bacteria are destroyed after antibiotic administration and this leads to a decrease in the level of T-helper cells 17 and regulatory T-cells 17 and decrease in the production of SCFAs and increases intestinal inflammation [2].

There is a perception that taking antibiotics creates a metabolic environment in the gut for the growth of *C. difficile* and it produces TcdA and TcdB toxins that harm cells. Casey M. Theriot and colleagues performed in vitro and ex vivo analysis of murine. It demonstrated that *C. difficile* can use certain metabolites, such as mannitol, fructose, sorbitol, raffinose and stachyose and the primary bile acid taurocholate, which become more abundant in the gut after antibiotics [22].

#### **The immune system**

The immune system regulates the balance of intestinal biocenosis, i.e. the mechanisms of microbiota's self-regulation are controlled by the local intestinal immunity. Violations of the intestinal microbiota are a consequence of immunological dysfunction and humoral immunity. Thus, the microbiome strongly affects the shape and quality of the immune status and forms the composition and localization of the microbiota. A deep understanding of the link between the microbiome and the host leads to an understanding of the occurrence of various diseases [23,24].

The immune system of the mucosal layer forms a protective barrier due to the presence of its own lymphoid apparatus and immunocompetent cells [25–27]. The gut microbiome exists in an interconnected balance with the largest immune system in the body - the intestinal lymphoid tissue (GALT), which induces immune tolerance of the mucosa. At the first stage of protection, epithelial cells secrete antimicrobial cells (AMP) and lysozyme, then immunoglobulins are produced and at the final stage of protection, the development of innate and adaptive cells, such as lymphoid cells, dendritic cells, is activated. In turn, lymphoid defense is associated with the production of cytokines (IL-6, IL-17, IL-22, TNF) and T-lymphocytes [28].

Under the influence of pathogenic and opportunistic flora and their toxins on immunocompetent cells, changes in the immune status and cellular immunity are observed in the body. A number of authors believe that these changes are protective and cause reduction in the activity of immunocompetent cells and their mediators [29–31].

In an organism with intestinal dysbiosis, the development of lymphoid organs is disrupted, thereby leading to the suppression of cellular immunity. There is a decrease in the production of CD4+ and CD8+ subsets of intestinal T cells, and the expression of t cell receptor (TCR) decreases. There is also an imbalance of Th1 and Th2 cells towards T-helper 2, which contributes to the development of late immune-mediated diseases, such as Th1 type and Th2 type diseases. Along with dysbiosis, there is a risk of developing or exacerbating autoimmune diseases, primarily with the localization of the immunopathological process in the gastrointestinal tract. Some bacterial populations have been associated with the development of the Th17 cell, a powerful source of interleukin-17 (IL-17), which plays an important role in maintaining the integrity of the mucosal barrier and removing pathogens. Regulatory T cells (Treg cells) are the main source of IL-10 and are able to recognize antigens derived from commensal (Fig. 1), which supports tolerance to the intestinal microbiota [32–34].

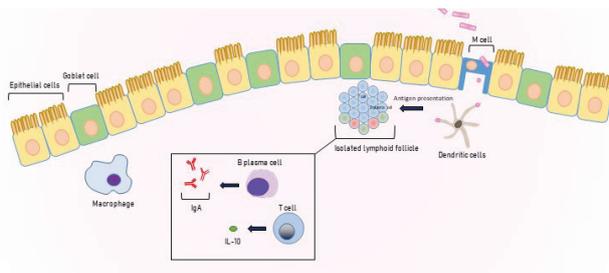


Fig. 1. Lymphoid microenvironments in the human gut

The rate of dysbiosis of experimental cells is correlated with the deficit of IgA and IgG antibody production. Undemanding to this in the body, the normal color and phenotype of B-cell are shown. IgA staining, paired with isolated lymphoid follicles (ILF). The small microbiome in systemic infections, the symbiosis of bacterial bacteria, caused by the proper induction of IgG. At the rate of concentration of IgG at a low level, it contributes to the increased rate of fluidity of the infection. Specifically, taking antibiotics when receiving antiviral system infections in the groin area, inhibiting the production of IgG and causing severe infections in the lower respiratory tract [35,36]. As is known, IgA is necessary for colonization of the mucosal bacterial community, in turn, depletion of B cells and lack of IgA contribute to the reduction of colonization and loss of immunomodulating species of the community. Donaldson G. and co-authors, consider that the IgA with respect to the microbial community is ambivalent, scilicet and in a healthy organism it stimulates the colonization of a beneficial microbiota, and in pathology induces reactions against pathogens [37].

**Conclusion.** Key findings introduced in this review showed that the certain antibiotics or combinations of antibiotics have similar effects on the microbial composition by reducing or increasing levels of specific groups of bacteria. This review also gives an update on the current knowledge on the gut microbiome interactions with immunity, metabolome and on the techniques used to protect the gut microbiome. Antibiotics alter microbiota composition and increase infection susceptibility. However, the generalizable effects of antibiotics on the contribution of environmental variables to gut commensals remain unclear. Human microbiotas were remarkably resilient and recovered during antibiotic treatment, with transient dominance of resistant *Bacteroides* and taxa-asymmetric diversity reduction. Much further research is needed to identify proper methods of antibiotics administration, which will minimize the adverse effects of antibiotics on the gut microbiome and the immune system.

**Acknowledgements.** The authors thankful to the Ministry of Education and Science Republic of Kazakhstan for funding this research work (AP05135073, AP05134659).

## REFERENCES

1. Benjamin M. Davis, Glen F. Rall, M.J.S. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol. Behav.* 2017, 176, 139–148.
2. Zhang, S.; Chen, D.C.; Chen, L.M. Facing a new challenge: The adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2019, 132, 1135–1138.
3. Huse, S.M.; Dethlefsen, L.; Huber, J.A.; Welch, D.M.; Relman, D.A.; Sogin, M.L. Exploring microbial diversity and taxonomy using SSU rRNA hypervariable tag sequencing. *PLoS Genet.* 2008, 4.
4. Fouhy, F.; Guinane, C.M.; Hussey, S.; Wall, R.; Ryan, C.A.; Dempsey, E.M.; Murphy, B.; Ross, R.P.; Fitzgerald, G.F.; Stan-

- ton, C.; et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56, 5811–5820.
5. Tanaka, S.; Kobayashi, T.; Songjinda, P.; Tateyama, A.; Tsubouchi, M.; Kiyohara, C.; Shirakawa, T.; Sonomoto, K.; Nakayama, J. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2009, 56, 80–87.
6. Gasparrini, A.J.; Crofts, T.S.; Gibson, M.K.; Tarr, P.I.; Warner, B.B.; Dantas, G. Antibiotic perturbation of the preterm infant gut microbiome and resistome. *Gut Microbes* 2016, 7, 443–449.
7. Gasparrini, A.J.; Wang, B.; Sun, X.; Kennedy, E.A.; Ndao, I.M.; Tarr, P.I.; Warner, B.B. HHS Public Access. 2020, 4, 2285–2297.
8. Pedersen, T.; Klingenberg, C.; Hjerde, E.; Willassen, N.P.; Nakstad, B.; Støen, R.; Esaiassen, E.; Cavanagh, J.P.; Andresen, J.H.; Rettedal, S.I. Effects of Probiotic Supplementation on the Gut Microbiota and Antibiotic Resistome Development in Preterm Infants. *Front. Pediatr.* 2018, 6.
9. Mikkelsen, K.H.; Frost, M.; Bahl, M.I.; Licht, T.R.; Jensen, U.S.; Rosenberg, J.; Pedersen, O.; Hansen, T.; Rehfeld, J.F.; Holst, J.J.; et al. Effect of antibiotics on gut microbiota, gut hormones and glucose metabolism. *PLoS One* 2015, 10, 1–14.
10. De Gunzburg, J.; Ghozlane, A.; Ducher, A.; Le Chatelier, E.; Duval, X.; Ruppé, E.; Armand-Lefevre, L.; Sablier-Gallis, F.; Burdet, C.; Alavoine, L.; et al. Protection of the human gut microbiome from antibiotics. *J. Infect. Dis.* 2018, 217, 628–636.
11. Rashid, M.U.; Zaura, E.; Buijs, M.J.; Keijser, B.J.F.; Crielaard, W.; Nord, C.E.; Weintraub, A. Determining the long-term effect of antibiotic administration on the human normal intestinal microbiota using culture and pyrosequencing methods. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 60, S77–S84.
12. Hildebrand, F.; Moitinho-Silva, L.; Blasche, S.; Jahn, M.T.; Gossmann, T.I.; Huerta-Cepas, J.; Hercog, R.; Luetge, M.; Bahram, M.; Pryszlak, A.; et al. Antibiotics-induced monodominance of a novel gut bacterial order. *Gut* 2019, 68, 1781–1790.
13. Cotter, S.Y.; Arzika, A.M.; Maliki, R.; Kim, J.; Porco, T.C.; Doan, T.; Keenan, J.D.; Lietman, T.M.; Zhong, L.; Zhou, Z.; et al. Gut Microbial Diversity in Antibiotic-Naive Children After Systemic Antibiotic Exposure: A Randomized Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2017, 64, 1147–1153.
14. Dallinga-Thie, G.M.; Out, C.; Nieuwdorp, M.; Romijn, J.A.; Vrieze, A.; Zoetendal, E.G.; Fuentes, S.; Serlie, M.J.; Blaak, E.E.; van der Ley, C.; et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J. Hepatol.* 2013, 60, 824–831.
15. Korpela, K.; Salonen, A.; Virta, L.J.; Kekkonen, R.A.; Forslund, K.; Bork, P.; De Vos, W.M. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat. Commun.* 2016, 7.
16. Ta, M.; Nilsson, M.; Nilsson, L.E.; Ha, A. Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors. 2013, 2144–2153.
17. Johansson, A. The human gut microbiome as a transporter of antibiotic resistance genes between continents. 2015.
18. von Wintersdorff, C.J.H.; Penders, J.; Stobberingh, E.E.; Oude Lashof, A.M.L.; Hoebe, C.J.P.A.; Savelkoul, P.H.M.; Wolfs, P.F.G. High rates of antimicrobial drug resistance gene acquisition after international travel, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2014, 20, 649–657.
19. Kaleko, M.; Bristol, J.A.; Hubert, S.; Parsley, T.; Widmer, G.; Tzipori, S.; Subramanian, P.; Kokai-Kun, J.; et al. Development of SYN-004, an oral beta-lactamase treatment to protect the gut

microbiome from antibiotic-mediated damage and prevent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2016, 41, 58–67.

20. Syn-, T.O.; Kokai-kun, J.F.; Roberts, T.; Coughlin, O.; Sicard, E.; Rufiange, M.; Fedorak, R.; Carter, C.; Adams, M.H.; Longstreth, J.; et al. *crossm Clinical Studies*. 2017, 61, 14–16.

21. Ronda, C.; Chen, S.P.; Cabral, V.; Yaung, S.J.; Wang, H.H. Metagenomic engineering of the mammalian gut microbiome in situ. *Nat. Methods* 2019, 16, 167–170.

22. Theriot, C.M.; Koenigsnecht, M.J.; Carlson, P.E.; Hatton, G.E.; Nelson, A.M.; Li, B.; Huffnagle, G.B.; Li, J.Z.; Young, V.B. Antibiotic-induced shifts in the mouse gut microbiome and metabolome increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Nat. Commun.* 2014, 5.

23. Taylor, S.L.; Wesselingh, S.; Rogers, G.B. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cell. Microbiol.* 2016, 18, 652–662.

24. Grigg, J.; Sonnenberg, G. Host-Microbiota Interactions Shape Local and Systemic Inflammatory Diseases. *J. Immunol.* 2017, 198, 564–571.

25. Schoultz, I.; Keita, Å. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease—Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells* 2019, 8, 193.

26. Satokari, R. Contentious host-microbiota relationship in inflammatory bowel disease—can foes become friends again? *Scand. J. Gastroenterol.* 2014, 50, 34–42.

27. Viggiano, D.; Ianiro, G.; Vanella, G.; Bibbò, S.; Bruno, G.; Simeone, G.; Mele, G. Gut barrier in health and disease: focus on childhood. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015, 19, 1077–85.

28. Burcelin, R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Mol. Metab.* 2016, 5, 771–781.

29. McDermott, A.J.; Klein, B.S. Helper T-cell responses and pulmonary fungal infections. *Immunology* 2018, 155, 155–163.

30. Edelblum, K.L.; Sharon, G.; Singh, G.; Odenwald, M.A.; Sailer, A.; Cao, S.; Ravens, S.; Thomsen, I.; El Bissati, K.; McLeod, R.; et al. The Microbiome Activates CD4 T-cell-mediated Immunity to Compensate for Increased Intestinal Permeability. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017, 4, 285–297.

31. Smolinska, S.; O'Mahony, L. Microbiome–Host Immune System Interactions. *Seminars in Liver Disease* 2016, 36, 317–326.

32. Francino, M.P. Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. *Front. Microbiol.* 2016, 6, 1–11.

33. Kim, S.; Covington, A.; Pamer, E.G. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol. Rev.* 2017, 279, 90–105.

34. Pamer, E.G. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* (80-. ). 2016, 352, 535–538.

35. Zeng, M.Y.; Cisalpino, D.; Varadarajan, S.; Hellman, J.; Warren, H.S.; Cascalho, M.; Inohara, N.; Núñez, G. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens. *Immunity* 2016, 44, 647–658.

36. Cahenzli, J.; Köller, Y.; Wyss, M.; Geuking, M.B.; McCoy, K.D. Intestinal Microbial Diversity during Early-Life Colonization Shapes Long-Term IgE Levels. *Cell Host Microbe* 2013, 14, 559–570.

37. Donaldson, G.P.; Ladinsky, M.S.; Yu, K.B.; Sanders, J.G.; Yoo, B.B.; Chou, W.-C.; Conner, M.E.; Earl, A.M.; Knight, R.; Bjorkman, P.J.; et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization. *Science* 2018, 360, 795–800.

## SUMMARY

### THE EFFECTS OF ANTIBIOTICS ON THE GUT MICROBIOME AND THE IMMUNE SYSTEM (REVIEW)

<sup>1,2</sup>Nurgazyev M., <sup>1,2</sup>Sergazy Sh., <sup>1,2</sup>Chulenbayeva L., <sup>1,2</sup>Nurgozhina A., <sup>1,2</sup>Gulyayev A.,  
<sup>1,2</sup>Kozhakhmetov S., <sup>3</sup>Kartbayeva G., <sup>1,2</sup>Kushugulova A.

<sup>1</sup>Laboratory of Human Microbiome and longevity, Center for life sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan; <sup>2</sup>Kazakhstan society of human microbiome researchers, Nur-Sultan;  
<sup>3</sup>Buketov Karaganda State University, Karaganda, Kazakhstan

Antibiotic resistance and its impact on human microbiome remains a global public health concern. Studies have shown that treatment with antibiotics leads to dramatic changes in composition and function of gut microbiome. This review focuses on the association between antibiotics use and its

impact on gut microbiome of adults and children, gut microbiota metabolic interactions and presents the current understanding of the link between human gut microbiome and immune system.

**Keywords:** antibiotic treatments, microbiome, immune system.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ НА МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И ИММУННУЮ СИСТЕМУ (ОБЗОР)

<sup>1,2</sup>Нургазиев М.А., <sup>1,2</sup>Сергазы Ш.Д., <sup>1,2</sup>Чуленбаева Л.Е., <sup>1,2</sup>Нургожина А.Ф.,  
<sup>1,2</sup>Гуляев А.Е., <sup>1,2</sup>Кожакметов С.С., <sup>3</sup>Картбаева Г.Т., <sup>1,2</sup>Кушугулова А.Р.

<sup>1</sup>Лаборатория микробиома и долголетия человека, Центр наук о жизни, Национальная лаборатория Астаны, Назарбаев Университет, Нур-Султан; <sup>2</sup>Казахстанское общество исследователей микробиома человека, Нур-Султан;  
<sup>3</sup>Карагандинский государственный университет им. А.А. Букетова, Казахстан

Устойчивость к антибиотикам и их влияние на микробиом человека остается глобальной проблемой общественного здравоохранения. Исследования показали, что лечение антибиотиками приводит к резким изменениям в составе и функции кишечного микробиома. В обзоре рассматривается

связь между использованием антибиотиков и их влиянием на кишечный микробиом взрослых и детей, а также метаболическими взаимодействиями кишечной микробиоты. Представлено современное понимание связи между микробиомом кишечника и иммунной системой.

რეზიუმე

ანტიბიოტიკების გავლენა ადამიანის მიკრობიომზე და იმუნურ სისტემაზე

<sup>1,2</sup>მ.ნურგაზიევი, <sup>1,2</sup>შ. სერგაზი, <sup>1,2</sup>ლ.ჩუღენბაევა, <sup>1,2</sup>ა.ნურგოჟინა,  
<sup>1,2</sup>ა.გულიაევი, <sup>1,2</sup>ს.კოჟახმეტოვი <sup>3</sup>კ.კარტაევა, <sup>1,2</sup>ა.კუშუგულოვა

<sup>1</sup>მიკრობიომის და ადამიანის სიცოცხლის ხანგრძლივობის ლაბორატორია, სიცოცხლის მეცნიერებათა ცენტრი, ასტანის ეროვნული ლაბორატორია, ნაზარბაევის უნივერსიტეტი, ნურ-სულთანი;  
<sup>2</sup>ყაზახეთის ადამიანის მიკრობიომის კვლევის საზოგადოება, ნურ-სულთანი;  
<sup>3</sup>ყარაგანდას აბუკეტოვის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

ანტიბიოტიკებისადმი წინააღმდეგობა და მისი გავლენა ადამიანის მიკრობიომზე კვლავ რჩება საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის გლობალურ პრობლემად. კვლევებმა აჩვენა, რომ ანტიბიოტიკებით მკურნალობა იწვევს ნაწლავის მიკრობიომის შემადგენლობაში და ფუნქციონირებაში დრამატულ ცვლილებებს. მიმო-

ხილვა ფოკუსირდება ანტიბიოტიკების გამოყენებასა და მათ გავლენაზე ზრდასრულ და ბავშვთა ნაწლავის მიკრობიომზე, ნაწლავის მიკრობიომის მეტაბოლურ ურთიერთქმედებებთან კავშირში და წარმოადგენს თანამედროვე ცოდნას ადამიანის ნაწლავის მიკრობიომსა და იმუნურ სისტემას შორის კავშირზე.

**ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ И ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Ивачёв П.А., Аманова Д.Е., Ахмалтдинова Л.Л., Койшибаев Ж.М., Тургунов Е.М.**

*Медицинский университет Караганды, Республика Казахстан*

Частота острой кишечной непроходимости (ОКН) в экстренной хирургии достигает около 20% случаев; уровень летальности составляет 10-30% [15,16]. Основной причиной летальности при кишечной непроходимости является развитие сепсиса и полиорганной недостаточности. Кишечная микрофлора по праву считается «вторым геномом», активно модулирующим здоровье человека, но при этом патогенез развития сепсиса при ОКН включает в себя нарушение барьерной функции кишечной стенки и, как следствие, развитие такого феномена как транслокация микрофлоры из просвета кишки в системный кровоток [1,11].

Современная диагностика септических осложнений при ОКН предусматривает определение уровня биомаркеров бактериальной транслокации, которые являются значимыми прогностическими факторами этих осложнений [7]. До настоящего времени изучено около 178 биомаркеров, которым в разное время приписывали значимую роль в детекции транслокации [14]. Наиболее важными биомаркерами бактериальной транслокации являются прокальцитонин (PCT) и липополисахарид-связывающий белок (LBP) [4,6,12].

PCT обладает относительно высокой чувствительностью и специфичностью к бактериемии, его уровень отражает степень тяжести системной воспалительной реакции бактериальной этиологии [17]. LBP, как маркер бактериальной транслокации, считается наиболее значимым, однако менее информативным в дифференциальной диагностике сепсиса от синдрома системного воспалительного ответа не бактериальной природы [8].

Для оценки степени тяжести и выраженности синдрома системной воспалительной реакции в клинической и исследовательской практике определяют уровень иммунологических

маркеров, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли [10]. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из наиболее эффективных диагностических и прогностических маркеров системной воспалительной реакции и сепсиса, уровень которого достаточно точно отражает тяжесть данных состояний [9,13].

Подробное изучение динамики биомаркеров бактериальной транслокации в системный кровоток при острой кишечной непроходимости позволит оценить их прогностическую и диагностическую значимость в патогенезе развития септических осложнений.

Целью исследования явилось изучить динамику уровня прокальцитонина, липополисахарид-связывающего белка и интерлейкина-6 на моделях обтурационной и странгуляционной кишечной непроходимости.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 60 половозрелых белых крысах-самцах, сопоставимых по возрасту. Исходная масса животных находилась в пределах 220-250 грамм. Экспериментальные животные поделены на 3 опытные группы: I группа - крысы с обтурационной кишечной непроходимостью (n=24), которая представлена подгруппами в зависимости от сроков наблюдения: 1 сутки (n=12) и 3 суток (n=12); II опытная группа - крысы со странгуляционной кишечной непроходимостью и восстановлением мезентериального кровотока и проходимость кишки (n=24), которые были разделены на 2 подгруппы в зависимости от сроков ОКН/постреперфузионный период: 1 час/2 часа (n=12) и 1 час/6 часов (n=12). III группа - контрольная (Sham) – лапаротомия без модели ОКН (n=12), разделена на подгруппы по 3 крысы в каждой, соответствующие срокам наблюдения опытных групп – 2 часа, 6 часов, 1 сутки, 3 сутки.

Исследование одобрено Комитетом по биоэтике Карагандинского государственного медицинского университета (протокол №4 от 25.09.2017 г.). Инвазивные вмешательства выполнены под общей анестезией с соблюдением этических правил проведения эксперимента на животных, в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Выведение животных из эксперимента производилось согласно рекомендациям «AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition» [5].

Выведенные из эксперимента животные списаны и утилизированы в соответствии с приказом Министра сельского хозяйства РК от 30.04.2015 г. № 7-1/393 «Правила отбора проб перемещаемых (перевозимых) объектов и биологического материала».

Общая анестезия проводилась инъекцией раствора кетамина внутримышечно в дозировке 0,15 мг/г за 15 мин до лапаротомии.

Модель обтурационной острой кишечной непроходимости (ООКН) создавалась по авторской методике [3] аподактильным клипированием тонкой кишки на 2-3 см проксимальнее илеоцекального угла. Модель странгуляционной острой кишечной непроходимости (СОКН) воспроизводилась также по авторской методике [2] путём наложения двух клипс на приводящий отдел тонкой кишки на расстоянии 4 см от илеоцекального угла, участок между которыми длиной 5 см ишемизировали клипированием питающей брыжейки с сосудами. Реперфузия ишемизированного участка кишки (моделирование хирургического лечения) при СОКН производилась путём снятия всех клипс с кишки и брыжейки.

Для создания обеих моделей использовались пластиковые клипсы Weck Hem-o-Lok (Teleflex, USA), клиппапликатор для открытой хирургии и универсальный инструмент для снятия клипс этой же фирмы.

Для изучения динамики уровня биомаркеров (прокальцитонин, липополисахарид-связывающий белок, интерлейкин-6) в сыворотке крови у экспериментальных животных производился забор 3-4 мл крови из левого желудочка сердца в стерильные вакуумные пробирки. Пункция сердца для аспирации крови осуществлялась под общим обезболиванием шприцом 5 мл с иглой 22G в точке на 1 мм выше проекции верхушечного толчка, перпендикулярно грудной клетке, отступая на 1,5 мм от левого края грудины. Данный метод аспирации крови также является и методом выведения животного из эксперимента – эвтаназией под наркозом. Общая анестезия, создание моделей ООКН, забор крови производились с соблюдением рутинных правил асептики и антисептики.

Для получения сыворотки применялся метод центрифугирования. Измерение уровня биомаркеров проводилось на ИФА-роботизированной системе открытого типа Evolis (BioRad). В исследовании использованы наборы ИФА для крыс: PCT - ELISA Cloud-clone (SEA689Ra), чувствительность 6,1 пг/мл, LBP - ELISA Cloud-clone (SEB406Ra), чувствительность 0,137 нг/мл, IL-6) - ELISA Kit Thermo Fisher Scientific (BMS625), чувствительность 12,0 пг/мл.

Статистический анализ данных производился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0 с расчётом для каждого показателя среднего (M), стандартного отклонения (SD), 95% доверительного интервала (CI). Проверка статистических гипотез осуществлялась непараметрическими критериями Mann-Whitney для независимых выборок «опыт-контроль» и критерием Kruskal-Wallis для к-независимых выборок в подгруппах ОКН. Различия считали значимыми при достижении уровня  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В контрольной группе Sham PCT не обнаружен. При сравнении средний уровень PCT в группе животных с обтурационной ОКН был в 2 раза выше, чем в группе со странгуляционной ОКН –  $18,13 \pm 29,13$  пг/мл и  $8,025 \pm 17,24$  пг/мл, соответственно (таблица 1). Уровень PCT в группе с обтурационной ОКН снижается с  $29,24 \pm 36,06$  пг/мл (1 сутки) до  $7,02 \pm 22,2$  пг/мл (3 сутки). В группе животных с моделью странгуляционной ОКН увеличение уровня PCT в сыворотке крови происходит параллельно с ростом постреперфузионного срока от момента реперфузии до забора крови: в подгруппе 1ч/6ч показатель PCT был в 3 раза выше ( $12,05 \pm 27,52$  пг/мл), чем в подгруппе 1ч/2ч ( $4,0 \pm 6,96$  пг/мл). На 1 сутки различия уровня PCT между подгруппой с ООКН и группой Sham статистически значимы ( $p=0,005$ ), однако значимых различий между подгруппой ООКН на 3 сутки и группой Sham ( $p=0,343$ ) не отмечается. Статистически значимые различия выявлены при сравнении результатов в подгруппах ООКН ( $p=0,041$ ). В подгруппах крыс с СОКН статистически значимые различия в сравнении с группой Sham выявлены только при длительности постреперфузионного периода 6 часов ( $p=0,039$ ). При сравнительном анализе значений между подгруппами СОКН статистически значимых различий не выявлено ( $p>0,05$ ).

В группе контроля Sham уровень LBP составил  $553,63 \pm 197,81$  нг/мл, что в 1,6 раза ниже, чем в опытных группах (таблица 2).

Средний уровень LBP у животных с моделью обтурационной ОКН составил  $982,6 \pm 406,705$  нг/мл, в группе с моделью странгуляционной ОКН –  $830,925 \pm 331,935$  нг/мл. В группе крыс с моделью ООКН максимальный уровень LBP наблюдается в 1 сутки развития непроходимости  $1100,49 \pm 373,78$

Таблица 1. Показатели уровня PCT в экспериментальных и контрольной группах

Маркер	Стат. показатели	Группы				
		Sham	ООКН 1 сут.	ООКН 3 сут.	СОКН 1ч/2ч	СОКН 1ч/6ч
PCT	N	12	12	12	12	12
	M	0,00	29,24	7,02	4,00	12,05
	SD	0,00	36,06	22,20	6,96	27,52
	95% CI нижн.	0,00	7,45	-8,86	-2,44	-7,64
	95% CI верх.	0,00	51,03	22,90	10,44	31,74
	z*		-2,789	1,23	-1,656	-2,06
	p*		0,005	0,343	0,098	0,039

\* сравнение экспериментальных групп с контрольной группой Sham

Таблица 2. Показатели уровня LBP в экспериментальных и контрольной группах

Маркер	Стат. показатели	Группы				
		Sham	ООКН 1 сут.	ООКН 3 сут.	СОКН 1ч/2ч	СОКН 1ч/6ч
LBP	N	12	12	12	12	12
	M	553,63	1100,49	864,71	806,34	855,51
	SD	197,81	373,78	439,63	358,42	305,45
	95% CI нижн.	401,59	874,61	550,22	474,86	637,00
	95% CI верх.	705,68	1326,36	1179,20	1137,83	1074,02
	z*		-3,105	-1,512	-1,324	-2,083
	p*		0,002	0,131	0,185	0,037

\* сравнение экспериментальных групп с контрольной группой Sham

Таблица 3. Показатели уровня IL-6 в экспериментальных и контрольной группах

Маркер	Стат. показатели	Группы				
		Sham	ООКН 1 сут.	ООКН 3 сут.	СОКН 1ч/2ч	СОКН 1ч/6ч
IL-6	N	12	12	12	12	12
	M	0,36	4,77	10,17	17,29	7,31
	SD	0,2	2,64	2,13	11,79	2,94
	95% CI нижн.	-1,44	2,33	7,53	2,65	3,66
	95% CI верх.	2,15	7,21	12,82	31,93	10,97
	z*		-2,07	-1,97	-1,94	-1,94
	p*		0,04	0,06	0,05	0,05

\* сравнение экспериментальных групп с контрольной группой Sham

нг/мл со снижением до 864,71±439,63 нг/мл к 3 суткам. Статистически значимые различия с группой Sham выявляются только в 1 сутки непроходимости (p=0,02), в подгруппах животных со сроком обтурации 3 суток статистически значимых различий с группой Sham не выявлено (p=0,131). В экспериментальной группе с моделью СОКН средний показатель LBP на уровне 830,92±331,935 нг/мл, что в 1,5 раза выше, чем в группе Sham. Отмечена тенденция к незначительному росту уровня LBP в зависимости от продолжительности постреперфузионного периода: в подгруппе со сроком реперфузии 6 часов показатель уровня LBP составил 855,51±305,45 нг/мл, что больше, чем в подгруппе со сроком реперфузии 2 часа - 806,34±358,42 нг/мл. Статистически значимые различия между экспериментальной и группой Sham выявлены в подгруппе СОКН с постреперфузионным периодом 6 часов (p=0,037); в подгруппе, в которой длительность реперфузии составила 2 часа, значимых различий с группой Sham не отмечается (p=0,185). Сравнение результатов между подгруппами СОКН статистически значимых различий не выявило.

Средний уровень IL-6 (таблица 3) в группе Sham - 0,36±0,2 пг/мл. В подгруппе с ООКН на 1 сутки уровень IL-6 возрастает в 12,9 раз - 4,77±2,64 пг/мл в сравнении с соответствующей Sham группой - 0,37±0,31 пг/мл, что статистически значимо (p=0,04).

Значительная разница - в 22,6 раза (p=0,06) выявлена между подгруппой ООКН на 3 сутки - 10,17±2,13 пг/мл и соответствующей ей группой Sham (0,45±0,09 пг/мл).

Различия между подгруппами с ООКН на 3 и 1 сутки также статистически значимы (p=0,01). После 1 часа странгуляции с постреперфузионным периодом 2 часа уровень IL-6 составил 17,29±11,79 пг/мл, что в 72,0 раза выше, чем в

группе Sham с таким же временным промежутком - 0,24±0,13 пг/мл (p=0,05). К 6 часам постреперфузионного срока уровень IL-6 значительно снижается (7,31±2,94 пг/мл) и отличается от группы сравнения Sham (0,37±0,27 пг/мл) в 19,8 раз (p=0,05). При сравнении двух подгрупп СОКН с 1 и 6 часами реперфузии статистически значимых различий не выявлено (p=0,12).

**Заключение.** Проведённое исследование показало, что у крыс контрольной группы Sham на фоне выполненной лапаротомии в условиях отсутствия признаков кишечной непроходимости прокальцитонин в сыворотке крови отсутствует. У животных с ООКН на 1 сутки отмечается значительное повышение концентрации РСТ в сыворотке крови и относительное снижение уровня данного маркера к 3 суткам. У экспериментальных животных со странгуляционным типом непроходимости концентрация данного биомаркера в сыворотке крови в постреперфузионном периоде нарастает постепенно. Повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови отмечается уже в ранний клинический период ООКН, что позволяет использовать его как прогностический маркер системных осложнений при данной патологии. По результатам исследования можно утверждать, что уровень РСТ повышается при развитии клиники кишечной непроходимости, сопровождающейся транслокацией микроорганизмов, тем самым, подтверждая роль прокальцитонина как диагностического маркера этого феномена.

Уровень LBP в сыворотке крови демонстрирует, что феномен микробной транслокации при обтурационной кишечной непроходимости максимально выражен в 1 сутки развития. При странгуляционном типе непроходимости уровень LBP зависит от длительности постреперфузионного периода – его концентрация также, как и РСТ возрастает

тает с увеличением времени после реперфузии. Поскольку по своей природе LBP является антигеном бактериального происхождения, это позволяет считать его прямым маркером транслокации. Однако, умеренное статистически значимое повышение концентрации данного биомаркера у крыс группы Sham свидетельствует о наличии явления микробной транслокации и при лапаротомии без моделирования непроходимости, что по всей видимости обусловлено транзиторной бактериемией.

Изменение уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови животных показало, что при обтурационной кишечной непроходимости нарастание концентрации данного биомаркера динамически отражает степень системного воспалительного ответа и прогрессирование воспалительного процесса по мере развития ОКН. При странгуляционной кишечной непроходимости, уровень IL-6 в сыворотке имеет тенденцию к снижению с увеличением времени восстановления перфузии кишечной стенки, что диктует необходимость раннего хирургического устранения ишемии для профилактики системных эффектов медиаторов воспаления при ОКН данного генеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.Г., Галеев Ю.М., Попов М.В., Апарцин К.А., Салато О.В. Механизмы формирования абдоминального сепсиса при перитоните и странгуляционной кишечной непроходимости // Бюллетень СО РАМН. – 2012. - № 32(1). – С. 48-49.
2. Тургунов Е.М., Аманова Д.Е., Калиева Д.К., Ивачёв П.А., Коробейников Т.С. Метод моделирования странгуляционной кишечной непроходимости у крыс (произведение науки). Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №2302 от 16.07.2018. Астана: НИИС РК.
3. Тургунов Е.М., Телеуов М.К., Койшибаев Ж.М., Аманова Д.Е., Жумакаев А.М. Моделирование острой кишечной непроходимости в эксперименте. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №278 от 15.02.2017. Астана: НИИС РК.
4. Alexopoulou A., Agiasotelli D., Vasilieva L.E., Dourakis S.P. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. // *Annals of Gastroenterology*. – 2017. – N 30(5). – P. 486-497. Doi: 10.20524/aog.2017.0178.
5. American Veterinary Medical Association, AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition. 2013. URL: <https://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia.pdf> (accessed 21th May 2019).
6. Bracho-Blanchet E., Dominguez-Munoz A., Fernandez-Portilla E., Zalles-Vidal C., Davila-Perez R. Predictive value of procalcitonin for intestinal ischemia and/or necrosis in pediatric patients with adhesive small bowel obstruction (ASBO) // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2017. – N 52(10). – P.1616-1620. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.07.006.
7. Chung S.H., Lee H.W., Kim S.W., Park S.J., et al. Usefulness of Measuring Serum Procalcitonin Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease // *Gut and Liver*. – 2016. – N 10(4). – P.574-580. Doi: 10.5009/gnl15209.
8. García de Guadiana Romualdo L., Albaladejo Otón M.D., Rebollo Acebes S., Esteban Torrella P., et al. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for sepsis in patients with suspected infection in the emergency department. // *Ann Clin Biochem*. – 2018. – N 55(1). – P. 143-148. Doi: 10.1177/0004563217694378.
9. Giorgi-Coll S., Marín M.J., Sule O., Hutchinson P.J., Carpenter K.L. Aptamer-modified gold nanoparticles for rapid aggregation-based detection of inflammation: an optical assay for interleukin-6. // *Mikrochim Acta*. – 2019. – N 187(1). – P. 13. Doi: 10.1007/s00604-019-3975-7.
10. Giovannini S., Onder G., Liperoti R., Russo A., et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. // *J Am Geriatr Soc*. – 2011. – N 59(9). – P. 1679-85. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x.
11. Hegde J., Shrilakshmi L., Golovko Y., Khanipov G, et al. Microbiota dysbiosis and its pathophysiological significance in bowel obstruction. // *Sci. Rep.* - 2018 - Vol. 8. - P. 130-144. Doi: 10.1038/s41598-018-31033-0.
12. Koutsounas I., Kaltsa G., Siakavellas S.I., Bamias G. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease. // *World J Hepatol*. – 2015. - N 7(20). – P. 2264-73. Doi: 10.4254/wjh.v7.i20.2264.
13. Pallás Beneyto L.A., Rodríguez Luis O., Saiz Sánchez C., Coltell O., et al. Prognostic value of interleukin 6 for death of patients with sepsis. // *Med Clin (Barc)*. – 2016. – N 147(7). – P. 281-6. Doi: 10.1016/j.medcli.2016.06.001.
14. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. // *Crit Care*. – 2010. – N 14(1). Doi: 10.1186/cc8872.
15. Pinar I., Abdul-Wahid W., Fransgaard T., Gögenur I. Association between Abdominal Free Fluid and Postoperative Complications and Mortality in Patients with Small-Bowel Obstruction. // *Scand J Surg*. – 2019. – N 108(1). – P. 36-41. Doi: 10.1177/1457496918772372.
16. Rami Reddy S.R., Cappell M.S. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. // *Curr Gastroenterol Rep*. – 2017. – N 19(6). – P. 28. Doi: 10.1007/s11894-017-0566-9.
17. Yunus I., Fasih A., Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. // *PLoS One*. – 2018. – N 13(11). Doi: 10.1371/journal.pone.0206527.

## SUMMARY

### COMPARISON OF DYNAMICS OF LEVEL OF PRO-CALCITONIN, LIPOPOLYSACCHARIDE BINDING PROTEIN AND INTERLEUKIN-6 IN BLOOD SERUM OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT STRANGULATED AND OBTURATIVE INTESTINAL OBSTRUCTION

**Ivachyov P., Amanova D., Akhmaltidnova L., Koishibayev Z., Turgunov E.**

*Medical University of Karaganda, Republic of Kazakhstan*

The aim of research - to study the level of biomarkers of bacterial translocation in the dynamics of the development of two types of intestinal obstruction.

In the experiment, 60 white male rats (2 groups with a model of obstructive (OIO) and strangulated (SIO) intestinal obstruction and the Sham control group) determined the level of biomarkers PCT, LBP, IL-6 in blood serum by ELISA.

Statistically significant differences in the levels of PCT and LBP were detected in the subgroups of OIO 1 day and SIO 1h/6h, the maximum values were found in the subgroup of OIO 1 day, with SIO the levels of PCT and LBP gradually increased in the post-reperfusion period. The level of IL-6 is statistically significantly increased in the subgroups of OIO 1 day and both

SIO, LBP and IL-6 levels are moderately elevated in the Sham group.

LBP and PCT are the most valuable markers of bacterial translocation at intestinal obstruction, while LBP is an effective marker IL-6 the degree of systemic inflammatory response.

**Keywords:** bacterial translocation, intestinal obstruction, biomarkers, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein, interleukin-6, enzyme-linked immunosorbent assay.

## РЕЗЮМЕ

### ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ЛИПОПОЛИСАХАРИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ И ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ивачёв П.А., Аманова Д.Е., Ахмалтдинова Л.Л.,  
Койшибаев Ж.М., Тургунов Е.М.

Медицинский университет Караганды, Республика Казахстан

Цель исследования - изучить уровень биомаркеров бактериальной транслокации в динамике развития двух видов кишечной непроходимости.

Исследование проведено на 60 половозрелых белых крысах-самцах, сопоставимых по возрасту. Исходная масса животных находилась в пределах 220-250 грамм. Экспериментальные животные поделены на 3 опытные группы: I группа - крысы (n=24) с обтурационной острой кишечной непроходимостью (ООКН), которая представлена подгруппами в зависимости от сроков наблюдения: 1 сутки (n=12) и 3 суток (n=12); II опытная группа - крысы со странгуляционной острой кишечной непроходимостью (СОКН) и восстановлением мезентериального кровотока и проходимости кишки (n=24), которые разделены на 2 подгруппы в зависимости от сроков ОКН/постреперфузионный период: 1 час/2 часа (n=12) и 1 час/6 часов (n=12). III группа - контрольная (Sham) – лапаротомия без модели ОКН (n=12), разделена на подгруппы по 3 крысы в каждой, соответствующие срокам наблюдения опытных групп – 2 часа, 6 часов, 1 сутки, 3 сутки.

Определение уровня прокальцитонина (PCT), липополисахарид-связывающего белка (LBP) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа.

Статистически значимые различия уровней PCT и LBP выявлены в подгруппах ООКН на 1 сутки и СОКН в 1ч/6ч, максимальные значения - в подгруппе с ООКН на 1 сутки, при СОКН уровень PCT и LBP постепенно нарастает в постреперфузионный период. Уровень IL-6 статистически зна-

чимо повышается в подгруппах ООКН на 1 сутки и в обеих подгруппах с СОКН. Уровни LBP и IL-6 умеренно повышены в группе Sham.

На основании результатов проведенного исследования следует заключить, что LBP и PCT являются наиболее информативными маркерами бактериальной транслокации при ОКН, в то время как IL-6 является эффективным маркером степени системной воспалительной реакции.

## რეზიუმე

პროკალციტონინის, ლიპოსაქარიდ დამაკავშირებელი ცილის და ინტერლეიკინ-6-ის დონის დინამიკა სისხლის შრატში ნაწლავთა სტრანგულაციური და ობტურაციული გაუვალობის დროს ექსპერიმენტში

პიკანოვი, დამანოვა, ლახმაღღინოვა, ჟკოიშიბაევი, ეტურგუნოვი

ყარაგანდის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ორი სახის ნაწლავური გაუვალობის განვითარების დინამიკაში ბაქტერიული ტრანსლოკაციის დროს ბიომარკერების დონის შესწავლა.

60 თეთრი მამრობითი სქესის ვირთხა (2 ჯგუფი ობტურაციული (2 ქვეჯგუფით) და სტრანგულაციური (2 ქვეჯგუფით) ნაწლავური გაუვალობით და საკონტროლო ჯგუფი Sham). ექსპერიმენტში იყო მეთოდით სისხლის შრატში განისაზღვრა PCT, LBP და IL-6 ბიომარკერების დონე.

სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება PCT და LBP დონეებს შორის გამოვლინდა მწვავე ობტურაციული ნაწლავური გაუვალობის ქვეჯგუფში 1 დღე-ღამის განმავლობაში და მწვავე სტრანგულაციური ნაწლავური გაუვალობის ქვეჯგუფში 1 სთ/ნსთ, მაქსიმალური შედეგები გამოვლინდა მწვავე ობტურაციული ნაწლავური გაუვალობის ქვეჯგუფში 1 დღე-ღამეში, ხოლო მწვავე სტრანგულაციური ნაწლავური გაუვალობის დროს PCT და LBP დონე თანდათანობით მატულობს პოსტპერფუზიულ პერიოდში. IL-6 დონის მაჩვენებლები სტატისტიკურად მნიშვნელოვანად მატულობს მწვავე ობტურაციული ნაწლავური გაუვალობის ქვეჯგუფში 1 დღე-ღამის განმავლობაში და ორივე მწვავე სტრანგულაციური ნაწლავური გაუვალობის ქვეჯგუფში. LBP და IL-6 დონის მაჩვენებლები ზომიერად იყო მომატებული Sham ჯგუფში.

მწვავე ნაწლავური გაუვალობის დროს LBP და PCT წარმოადგენენ მნიშვნელოვან ნაწლავურ მარკერებს ბაქტერიული ტრანსლოკაციის დროს, ხოლო IL-6 წარმოადგენს სისტემური ანთებითი რეაქციის ხარისხის ვეკტორ მარკერს.

EVALUATION OF THE RISK OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA PROGRESSION BASED ON CELL PROLIFERATION INDEX, EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION AND CO-INFECTIONS

Pkhakadze G., Bokhua Z., Asatiani T., Muzashvili T., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Cervical cancer is the second most common gynaecological malignancy worldwide [15] ISSN: 1542-4863 (Electronic. Human papilloma virus (HPV) infection, especially with high risk types, represent the major etiological factor for the development of cervical precancerous and cancerous lesions [7,17]. Cervical precancerous lesions are represented with the spectrum of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), grade I-III (CINI-CINIII) [12]. About 60% of CINI lesions undergo regression after one year and does not progress into higher grade disease [13]. It has been suggested that various epithelial and microenvironment characteristics play a role in the progression in the progression of CIN. Recently, it has been also shown that infectious agents, other than HPV also play an important role in the development of higher grades of CIN and cervical cancer [10].

Several studies indicated that epithelial cell proliferation index is related to the progression of cervical intraepithelial neoplasia [2]. For example, the expression of proliferation marker Ki67 was significantly increased with the progression of CIN, from normal cervical epithelium, through CIN to carcinoma [18]. On the other hand, it has been shown that another proliferation marker Cyclin D1 is gradually decreased in the progression from CINI to CINIII. Whilst, it is increased in cervical carcinoma [16].

During the progression epithelial cancers, including cervical cancer, usually lose their epithelial characteristics and gain mesenchymal phenotype. This multi-step process is called epithelial-mesenchymal transition (EMT) [9]. On immunohistochemical level EMT is characterised with the loss of epithelial markers and higher expression of mesenchymal markers. Multiple studies have shown that EMT plays an important role in epithelial tumor progression and in the development of metastases [5]. However, the role of EMT in the progression of cervical intraepithelial neoplasia is not very well studied.

The aim of our current study was to analyse the markers of cervical intraepithelial neoplasia progression, including cell proliferation markers (Ki67, cyclin D1, phosphohistone H3) and epithelial-mesenchymal transition markers (E-cadherin, P63, β-catenin, vimentin). In addition, we have also analysed the role of co-infections in the progression of CIN disease including *bacterial vaginosis, chlamydia trachomatis and candida albicans*.

**Material and methods.** Formalin fixed and paraffin embedded tissue material was retrieved from the Research, Diagnostic and Teaching Laboratory of Tbilisi State Medical University, Georgia. Study included altogether 150 tissue samples, divided

into two major groups: cases without co-infections (n=64) and cases with co-infections (n=86). Co-infections included *bacterial vaginosis, chlamydia trachomatis and candida albicans*. Cases without co-infections were divided into following subgroups: normal cervix (10 cases), CINI (18 cases), CINII (14 cases), CINIII (7 cases), invasive carcinoma (5 cases); Cases with co-infections were divided into following subgroups: cervix with only infections (15 cases), CINI (29 cases), CINII (19 cases), CINIII (15 cases), invasive carcinoma (8 cases);

4µ FFPE tissue sections were deparaffinized in xylene, rehydrated by using serial dilutions of ethanol (96%, 80%, 70%) and heat mediated antigen retrieval has been performed. Ready to use antibodies against the following antigens were used: Ki67 (K2), Cyclin D1 (polyclonal) and phosphohistone-H3 (pHH3), E-cadherin(36B5), p63 (7JUL), β-catenin (17C2), vimentin (V9) (Novocastra). Staining and visualisation has been performed using Bond polymer refine detection system. The number of positive cells were counted in 20HPF and cell proliferation index was calculated – based on Ki67, cyclin D1 and phosphohistone-H3 labelling. Proliferation index based on Ki67 and cyclin D1 labelling 0-15% was considered as low and >15% was considered as high. The positivity for E-cadherin, p63, β-catenin and vimentin was counted as percentage of positive atypical/tumor cells and the number of positive cells was varied between 0 and 100%.

Comparisons between groups were made using Kruskal-Wallis test. The Kruskal-Wallis test is a nonparametric (distribution free) test, and is used when the assumptions of one-way ANOVA are not met. The Kruskal-Wallis test can be used for both continuous and ordinal-level dependent variables. Correlations were assessed using Spearman's rank correlation. The Spearman's rank correlation is also used when data is nonparametrically distributed. P values <0.05 were considered as significant. All statistical tests were performed using SPSS software V19.00.

**Results and discussion.** The average Ki67 labelling index (%) in normal cervix without infections was 4±1.2, in CINI with co-infections it was 13±5.2, in CINII it was 15±6.9, in CINIII it was 20±5.1 and in invasive carcinoma it was 35±10.6. The average cyclin D1 labelling index in normal cervix without infections was 22±5.3, in CINI with co-infections it was 16±4.8, in CINII it was 12±3.6, in CINIII it was 9±2.6 and in invasive carcinoma it was 30±8.7. The average phosphohistone-H3 labelling index (%) in normal cervix without infections was 1±0.2, in CINI with co-infections it was 3±1.1, in CINII it was 6±1.9, in CINIII it was 9±2.1 and in invasive carcinoma it was 15±3.5.

Table 1. Distribution of Ki67, cyclin D1 and phosphohistone-H3 labelling index in groups without co-infections

	Without co-infection			Total N
	Ki67	Cyclin D1	Phosphohistone-H3	
Normal cervix	4±1.2	22±5.3	1±0.2	10
CINI	13±5.2	16±4.8	3±1.1	18
CINII	15±6.9	12±3.6	6±1.9	14
CINIII	20±5.1	9±2.6	9±2.1	7
Invasive CA	35±10.6	30±8.7	15±3.5	5

Table 2. Distribution of Ki67, cyclin D1 and phosphohiston-H3 labelling index in groups with co-infections

	With co-infection			Total N
	Ki67	Cyclin D1	Phosphohiston-H3	
Cervix with Infection	6±1.9	23±5.6	2±1.2	15
CINI	17±6.3	17±3.4	4±1.4	29
CINII	21±7.8	14±4.7	7±1.7	19
CINIII	26±8.2	10±3.7	11±2.9	15
Invasive CA	42±10.7	34±9.8	17±3.9	8

Table 3. Distribution of Ki67 and cyclin D1 labelling index in groups without co-infections

	Without co-infection				Total N
	Ki67		Cyclin D1		
	≤15	>15	≤15	>15	
Normal cervix	10	0	2	8	10
CINI	12	6	13	5	18
CINII	4	10	12	2	14
CINIII	2	5	4	3	7
Invasive CA	1	4	1	4	5

The average Ki67 labelling index (%) in cervix with infections was 6±1.9, in CINI it was 17±6.3, in CINII it was 21±7.8, in CINIII it was 26±8.2 and in invasive carcinoma it was 42±10.7. The average cyclin D1 labelling index in cervix with infections was 23±5.6, in CINI it was 17±3.4, in CINII it was 14±4.7, in CINIII it was 10±3.7 and in invasive carcinoma it was 34±9.8. The average phosphohiston-H3 labelling index (%) in cervix with infections was 2±1.2, in CINI it was 4±1.4, in CINII it was 7±1.7, in CINIII it was 11±2.9 and in invasive carcinoma it was 17±3.9.

High Ki67 labelling index (>15%) was detected in 0/10 (0%) cases of normal cervix without infections, whilst in 10/10 (100%) cases of normal cervix without infections Ki67 labelling index was low (≤15%). In CINI without co-infections Ki67 labelling index was low in 12/18 (66.7%) cases and it was high in 6/18 (33.3%) cases. In CINII without co-infections Ki67 labelling index was low in 4/14 (28.6%) cases and it was high in 10/14 (71.4%) cases. In CINIII without co-infections Ki67 labelling index was low in 2/7 (28.6%) cases and it was high in 5/7 (71.4%) cases. In invasive carcinoma without co-infections Ki67 labelling index was low in 1/5 (20%) cases and it was high in 4/5 (80%) cases.

High cyclin D1 labelling index (>15%) was detected in 8/10 (80%) cases of normal cervix without infections, whilst in 10/10 (20%) cases of normal cervix without infections cyclin D1 la-

bellung index was low (≤15%). In CINI without co-infections cyclin D1 labelling index was low in 13/18 (72.2%) cases and it was high in 5/18 (27.8%) cases. In CINII without co-infections cyclin D1 labelling index was low in 2/14 (14.3%) cases and it was high in 12/14 (85.7%) cases. In CINIII without co-infections cyclin D1 labelling index was low in 4/7 (57.1%) cases and it was high in 3/7 (42.9%) cases. In invasive carcinoma without co-infections cyclin D1 labelling index was low in 1/5 (20%) cases and it was high in 4/5 (80%) cases.

High Ki67 labelling index (>15%) was detected in 2/15 (13.3%) cases of cervix with infections, whilst in 13/15 (86.7%) cases of normal cervix with infections Ki67 labelling index was low (≤15%). In CINI with co-infections Ki67 labelling index was low in 17/29 (58.6%) cases and it was high in 12/29 (41.3%) cases. In CINII with co-infections Ki67 labelling index was low in 5/19 (26.3%) cases and it was high in 14/19 (73.7%) cases. In CINIII with co-infections Ki67 labelling index was low in 3/15 (20%) cases and it was high in 12/15 (80%) cases. In invasive carcinoma with co-infections Ki67 labelling index was low in 1/8 (12.5%) cases and it was high in 7/8 (87.5%) cases.

High cyclin D1 labelling index (>15%) was detected in 12/15 (80%) cases of cervix with infections, whilst in 3/15 (20%) cases of cervix with infections cyclin D1 labelling index was low (≤15%). In CINI with co-infections cyclin D1 labelling index was low in 22/29 (75.9%) cases and it was high in 7/29

Table 4. Distribution of Ki67 and cyclin D1 labelling index in groups with co-infections

	With co-infection				Total N
	Ki67		Cyclin D1		
	≤15	>15	≤15	>15	
Cervix with Infection	13	2	3	12	15
CINI	17	12	22	7	29
CINII	5	14	13	6	19
CINIII	3	12	11	4	15
Invasive CA	1	7	3	5	8

(24.1%) cases. In CINII with co-infections cyclin D1 labelling index was low in 13/19 (68.4%) cases and it was high in 6/19 cases (31.6%). In CINIII with co-infections cyclin D1 labelling index was low in 11/15 (73.3%) cases and it was high in 4/15 (26.7%) cases. In invasive carcinoma with co-infections cyclin D1 labelling index was low in 3/8 (37.5%) cases and it was high in 5/8 (62.5%) cases.

In normal cervix without infections average p63 expression (%) was  $43\pm 4.4$ , in CINI without co-infection average p63 expression was  $52\pm 6.2$ , in CINII without co-infection average p63 expression was  $57\pm 4.7$ , in CINIII without co-infection average p63 expression was  $65\pm 5.5$  and in invasive carcinoma without co-infection average p63 expression was  $38\pm 3.9$ . In normal cervix without infections average E-cadherin expression (%) was  $95\pm 3.8$ , in CINI without co-infection average E-cadherin expression was  $78\pm 4.6$ , in CINII without co-infection average E-cadherin expression was  $67\pm 4.4$ , in CINIII without co-infection average E-cadherin expression was  $56\pm 4.8$  and in invasive carcinoma without co-infection average E-cadherin expression was  $33\pm 2.6$ . In normal cervix without infections average  $\beta$ -catenin expression (%) was  $43\pm 3.6$ , in CINI without co-infection average  $\beta$ -catenin expression was  $39\pm 2.5$ , in CINII without co-infection average  $\beta$ -catenin expression was  $30\pm 4.6$ , in CINIII without co-infection average  $\beta$ -catenin expression was  $24\pm 4.1$  and in invasive carcinoma without co-infection average  $\beta$ -catenin expression was  $16\pm 2.9$ . In normal cervix without infections, CINI without infections and CINII without infections vimentin

was completely negative. In CINIII without co-infections the average vimentin expression was  $17\pm 4.8$  and in invasive carcinoma without co-infections the average vimentin expression was  $45\pm 6.2$ .

In normal cervix with infections average p63 expression (%) was  $47\pm 5.6$ , in CINI with co-infection average p63 expression was  $57\pm 4.8$ , in CINII with co-infection average p63 expression was  $60\pm 5.5$ , in CINIII with co-infection average p63 expression was  $67\pm 6.3$  and in invasive carcinoma with co-infection average p63 expression was  $37\pm 4.2$ . In normal cervix with infections average E-cadherin expression (%) was  $88\pm 2.3$ , in CINI with co-infection average E-cadherin expression was  $74\pm 4.5$ , in CINII with co-infection average E-cadherin expression was  $63\pm 2.9$ , in CINIII with co-infection average E-cadherin expression was  $45\pm 5.6$  and in invasive carcinoma with co-infection average E-cadherin expression was  $27\pm 2.4$ . In normal cervix with infections average  $\beta$ -catenin expression (%) was  $41\pm 2.2$ , in CINI with co-infection average  $\beta$ -catenin expression was  $35\pm 5.1$ , in CINII with co-infection average  $\beta$ -catenin expression was  $29\pm 4.5$ , in CINIII with co-infection average  $\beta$ -catenin expression was  $26\pm 2.4$  and in invasive carcinoma with co-infection average  $\beta$ -catenin expression was  $21\pm 2.6$ . In normal cervix with infections, CINI without infections and CINII with infections vimentin was completely negative. In CINIII with co-infections the average vimentin expression was  $19\pm 5.7$  and in invasive carcinoma with co-infections the average vimentin expression was  $36\pm 4.8$ .

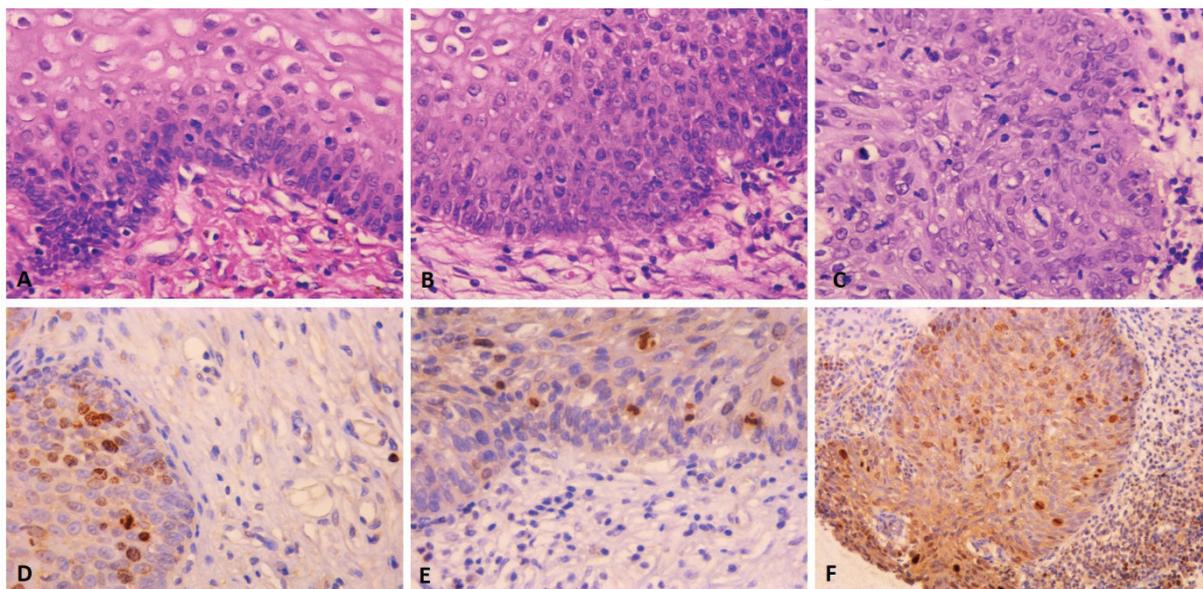


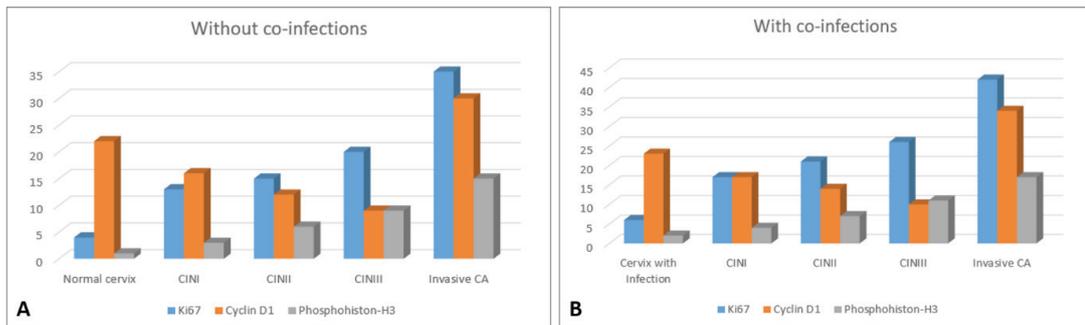
Fig. 1. A. CINI, H&E, x200, B. CINII, H&E, x200, C. CINIII, H&E, x200, D. Ki67 expression in CINII, IHC, x200, E. phospho-histone-H3 expression in CINII, IHC, x200, F. p63 expression in CINIII, IHC, x200

Table 5. Distribution of p63, E-cadherin,  $\beta$ -catenin and vimentin in groups without co-infections

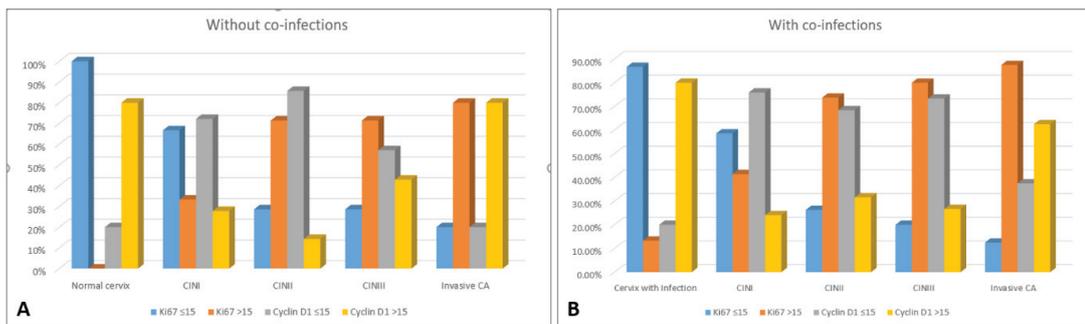
	Without co-infection				Total N
	p63	E-cadherin	$\beta$ -catenin	vimentin	
Normal cervix	$43\pm 4.4$	$95\pm 3.8$	$43\pm 3.6$	0	10
CINI	$52\pm 6.2$	$78\pm 4.6$	$39\pm 2.5$	0	18
CINII	$57\pm 4.7$	$67\pm 4.4$	$30\pm 4.6$	0	14
CINIII	$65\pm 5.5$	$56\pm 4.8$	$24\pm 4.1$	$17\pm 4.8$	7
Invasive CA	$38\pm 3.9$	$33\pm 2.6$	$16\pm 2.9$	$45\pm 6.2$	5

Table 6. Distribution of p63, E-cadherin,  $\beta$ -catenin and vimentin in groups with co-infections

	With co-infection				Total N
	p63	E-Cadherin	$\beta$ -catenin	vimentin	
Cervix with Infection	47 $\pm$ 5.6	88 $\pm$ 2.3	41 $\pm$ 2.2	0	15
CINI	57 $\pm$ 4.8	74 $\pm$ 4.5	35 $\pm$ 5.1	0	29
CINII	60 $\pm$ 5.5	63 $\pm$ 2.9	29 $\pm$ 4.5	0	19
CINIII	67 $\pm$ 6.3	45 $\pm$ 5.6	26 $\pm$ 2.4	19 $\pm$ 5.7	15
Invasive CA	37 $\pm$ 4.2	27 $\pm$ 2.4	21 $\pm$ 2.6	36 $\pm$ 4.8	8



Graph 1. A. Distribution of Ki67, cyclin D1 and phosphohiston-H3 labelling index in groups without co-infections; B. Distribution of Ki67, cyclin D1 and phosphohiston-H3 labelling index in groups with co-infections



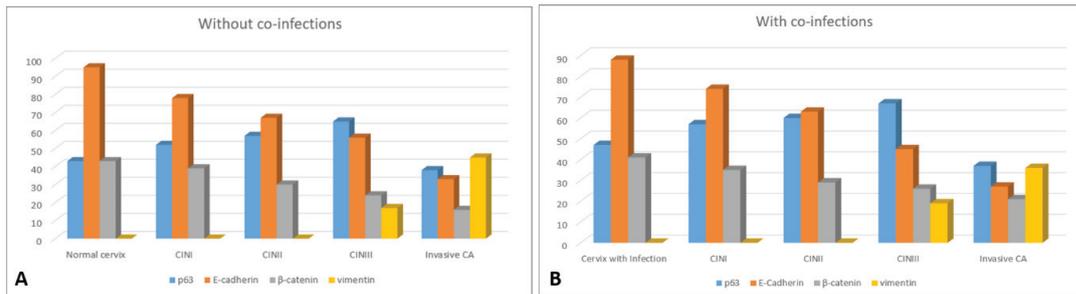
Graph 2. A. Distribution of Ki67 and cyclin D1 labelling index in groups without co-infections; B. Distribution of Ki67 and cyclin D1 labelling index in groups with co-infections

The distribution of Ki67 labelling index in groups showed that the lowest expression of Ki67 is present in normal cervix without infections. In cervix with infections Ki67 labelling index is slightly higher. The expression of Ki67 labelling index is gradually and significantly increases with the progression of cervical intraepithelial neoplasia and reaches its maximum expression level in invasive cervical carcinoma. The comparison of Ki67 labelling index in groups with and without co-infections showed that Ki67 expression is significantly higher in all groups with co-infections compared to groups without co-infections. Cyclin D1 labelling index is highest in normal cervix and in invasive carcinoma, it is gradually decreased in CINI to CINIII lesions. The comparison of cyclin D1 labelling index in groups with and without co-infections did not show a significant difference. Phosphohiston-H3 expression was also significantly increased from normal cervix to CINI to CINIII and invasive carcinoma in both groups with infections and without infections. However, the expression of phosphohiston-H3 was not different in groups with and without infections.

We have further analysed the cases with low and high proliferation index based on Ki67 and cyclin D1 labelling. The number of cases with high Ki67 labelling index (>15%) was significantly increased with the progression of CIN disease. The comparison of Ki67 labelling index in groups with and without co-infections showed that, the number of cases with high Ki67 labelling index

was significantly higher in groups with co-infections compared to groups without co-infections. With the difference from Ki67 the cyclin D1 expression showed the opposite trend. It was significantly decreased with the progression of CIN disease. However, it was significantly higher in invasive carcinoma.

Kim and colleagues showed that Ki67 positivity is associated with the progression of cervical intraepithelial neoplasia, whilst the negativity of Ki67 was associated with the regression of CIN disease [8]. Our findings are in line with the findings of Kim et al., similar to their study, we have also found that Ki67 labelling index is significantly higher in higher grades of CIN and in invasive carcinoma. Several studies also investigated the role of cyclin D1 expression in the progression of cervical intraepithelial neoplasia. Wang et al., showed that cyclin D1 expression is significantly decreased during the progression of CIN [9], which is in line with our study results. Similar to our study results, Bae and colleagues also found significantly decreased expression of cyclin D1 from CINI to CINIII disease, whilst it was significantly higher in invasive carcinoma of the cervix [1]. Brustmann and colleagues found a significant increase of phosphohiston-H3 expression during the CIN progression [4]. Their study results are in line with our study results, as we also found a sharp increase of phosphohiston-H3 expression from normal cervix to CINI to CINIII and invasive carcinoma.



Graph 3. A. Distribution of p63, E-cadherin, β-catenin and vimentin in groups without co-infections; B. Distribution of p63, E-cadherin, β-catenin and vimentin in groups with co-infections

Expression of epithelial marker p63 was also significantly increased during the progression of CIN disease, whilst the expression of E-cadherin and β-catenin was significantly decreased. The comparison of these markers in groups with and without infections showed that p63 and β-catenin does not differ. However, the expression of E-cadherin was significantly decreased in groups with co-infections compared to groups without co-infections. Rajic and colleagues showed that the *chlamydia trachomatis* infection is associated with the decrease of E-cadherin expression via promoter hypermethylation [14], which is in line to our study results. In addition, similar to our study, several studies also indicated the decreased expression of E-cadherin and β-catenin during the progression of cervical intraepithelial neoplasia [3,6] and increased expression of p63 [11]. Vimentin is a mesenchymal marker which is showed to be increased during epithelial mesenchymal transition. In our study groups, vimentin was not expressed in normal cervix in CIN I and in CIN II neither in cases with infections nor without infections, whilst vimentin was expressed in CIN III and in higher degree in invasive carcinoma cases, which indicates that epithelial mesenchymal transition plays an important role in the progression of cervical intraepithelial neoplasia to invasive carcinoma. Similar to our study results, Jiang et al., also found an increased expression of vimentin during the progression of cervical intraepithelial neoplasia [6].

**Conclusions.** Our study results indicate that the measurement of proliferation index, based on Ki67 labelling, as well as mitotic index based on phosphohiston-H3 detection can reliably indicate high and low risk groups of the progression of cervical intraepithelial neoplasia. Similarly, higher p63 expression, loss of E-cadherin and β-catenin and higher vimentin expression can indicate the progression risk of cervical intraepithelial neoplasia. The presence of co-infections is associated with the increased expression of proliferation marker Ki67 and the loss of E-cadherin and therefore it can be considered as an additional marker of CIN progression.

## REFERENCES

- Bae D.S. et al. Aberrant expression of cyclin D1 is associated with poor prognosis in early stage cervical cancer of the uterus. // *Gynecol. Oncol.* 2001; vol. 81, no. 3: pp. 341–347.
- Balasubramaniam S.D., Balakrishnan V., Oon C.E., Kaur G. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. // *Medicina (Kaunas)*.2019; 55(7): 384.
- Branca M. et al. Down-regulation of E-cadherin is closely associated with progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but not with high-risk human papillomavirus (HPV) or disease outcome in cervical cancer. // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*2006; vol. 27, no. 3:215–223.

- Brustmann M.I.H. Immunodetection of phosphohistone H3 (PHH3) in cervical squamous neoplasia. // *Pathology* 2014; vol. 46, no. 2: S109.
- Diepenbruck M., Christofori G. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis: yes, no, maybe? // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2016; vol. 43, pp. 7–13.
- Jiang J., Li X., Yin X., Zhang J., Shi B. Association of low expression of E-cadherin and beta-catenin with the progression of early stage human squamous cervical cancer.,” *Oncol. Lett.*2019; vol. 17, no. 6: 5729–5739.
- Kann H., Hortlund M., Eklund C., Dillner J., Faust H. Human Papillomavirus types in cervical dysplasia among young HPV-vaccinated women: Population-based nested case-control study. // *Int. J. Cancer*, Dec. 2019.
- Kim S.M., Lee J.U., Lee D.W., Kim M.J., Lee H.N. The prognostic significance of p16, Ki-67, p63, and CK17 expression determined by immunohistochemical staining in cervical intraepithelial neoplasia 1. // *Korean J. Obstet.*2011; vol. 54, no. 4.
- Lee MY, Shen MR. Epithelial-mesenchymal transition in cervical carcinoma. // *Am J Transl Res* – 2012. – V. 4. – №1 : 1-13.
- Liang, Y., Chen, M., Qin, L. et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. // *Infect Agents Cancer* 14, 29 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0243-8>
- Mitildzans A., Arechvo A., Rezeberga D., Isajevs S. Expression of p63, p53 and Ki-67 in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia. // *Turk Patoloji Derg.* 2017; vol. 33, no. 1: 9–16.
- Montz F.J. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2000; 43(2):.
- Ostor A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1993; 12(2):pp. 186–192.
- Rajic J. et al. Chlamydia trachomatis Infection Is Associated with E-Cadherin Promoter Methylation, Downregulation of E-Cadherin Expression, and Increased Expression of Fibronectin and alpha-SMA-Implications for Epithelial-Mesenchymal Transition. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; vol. 7: p. 253.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2019. // *CA. Cancer J. Clin.* 2019; 69(1): 7–34.
- Wang P. et al. Expression of cyclin D1 in cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma and its relationship with HPV16 E7 gene. *Zhonghua bing li xue za zhi.* // *Chinese J. Pathol.* 2015; vol. 44, no. 12: 884–888.
- Wojtyla C., La Vecchia C. Cervical cancer mortality in young adult European women. // *Eur. J. Cancer* 2020; 126:56–64.
- Zhang X, Shen D. p16INK4a and Ki-67 measurement predict progression of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion. // *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(8):4109-4116.

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE RISK OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA PROGRESSION BASED ON CELL PROLIFERATION INDEX, EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION AND CO-INFECTIONS

Pkhakadze G., Bokhua Z., Asatiani T., Muzashvili T., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Human papilloma virus (HPV) infection, especially with high risk types, represent the major etiological factor for the development of cervical precancerous and cancerous lesions. However, other factors including cell proliferation index, epithelial-mesenchymal transition and the presence of co-infections might also influence the progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

The aim of our study was to analyse, the expression of cell proliferation markers and epithelial-mesenchymal transition markers during the progression of cervical intraepithelial neoplasia, in cases with and without co-infections. Standard immunohistochemistry was used to detect, Ki67, cyclin D1, phosphohiston-H3, p63, E-cadherin,  $\beta$ -catenin and vimentin. The results of our study indicated that the expression of Ki67, phosphohiston-H3 and p63 is significantly increased during the progression of CIN disease, whilst the expression of E-cadherin and  $\beta$ -catenin are progressively lost.

The expression of mesenchymal marker vimentin is also increased in CINIII and in invasive carcinoma. Proliferation index based on Ki67 labelling is significantly higher in cases with co-infections and the expression on E-cadherin is significantly lower in cases with co-infections compared to cases without co-infections. In conclusion, the measurement of proliferation index, based on Ki67 labelling, as well as mitotic index based on phosphohiston-H3 detection can reliably indicate high and low risk groups of the progression of CIN. Similarly, higher p63 expression, loss of E-cadherin and  $\beta$ -catenin and higher vimentin expression can indicate the progression risk of CIN. The presence of co-infections is associated with the increased expression of proliferation marker Ki67 and the loss of E-cadherin and therefore it can be considered as an additional marker of CIN progression.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, co-infections, marker of cervical intraepithelial neoplasia progression, CIN, Ki67, cyclin D1, phosphohiston-H3, p63, E-cadherin,  $\beta$ -catenin, vimentin.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ НА ОСНОВЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ИНДЕКСА, ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНЗИЦИИ И КОИНФЕКЦИИ

Пхакадзе Г.А., Бохуа З.Дж., Музашвили Т.З., Асатиани Т.И., Буркадзе Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Инфицирование человеческим папилломавирусом, особенно подтипами высокого риска, является главным риск-фактором развития преинвазивных и опухолевых по-

вреждений шейки матки. Другие факторы, такие как пролиферативный индекс клеток, эпителиально-мезенхимальная транзиция и коинфекция также играют значимую роль в процессе прогрессии интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

Целью исследования явилось определение маркеров пролиферации и эпителиально-мезенхимальной транзиции в процессе прогрессии интраэпителиальных неоплазий шейки матки при коинфекции и без ее наличия.

Стандартным иммуногистохимическим методом изучены молекулярные маркеры: Ki67, TLR9, циклин D1, фосфогистон-H3, p63, E-кадгерин,  $\beta$ -катенин и виментин. Результаты исследования показали, что эксперсия Ki67, фосфогистона-H3 и p63 значительно увеличивается в процессе прогрессии интраэпителиальных неоплазий шейки матки, тогда как эксперсия E-кадгерина и  $\beta$ -катенина прогрессивно теряется. Эксперсия мезенхимального маркера виментина также увеличивается в CINIII и инвазивных карциномах. В случаях с коинфекцией пролиферативный индекс по Ki67 значительно выше, а эксперсия E-кадгерина значительно ниже. Оценка индекса Ki67 и фосфогистона-H3 позволяет достоверно выделить высокие и низкие группы риска в процессе прогрессии интраэпителиальных неоплазий шейки матки, также как высокая эксперсия p63 и виментина, низкая эксперсия E-кадгерина и  $\beta$ -катенина. Наличие коинфекции возможно использовать как дополнительный риск-фактор в процессе прогрессии интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

## რეზიუმე

საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების პროგრესიის რისკის შეფასება პროლიფერაციული ინდექსის, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის და თანაინფექციების საფუძველზე

გ.ფხაკაძე, ზ.ბოხუა, თ.მუზაშვილი, თ.ასათიანი, გ.ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ადამიანის პაპილომავირუსით ინფიცირება, განსაკუთრებით მაღალი რისკის ქვეტიპებით, წარმოადგენს საშვილონოს ყელის პრეკანცერული და სიმსივნური დაზიანებების განვითარების მთავარ რისკ-ფაქტორს. თუმცა სხვა ფაქტორები, როგორებიცაა უჯრედების პროლიფერაციული ინდექსი, ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიცია და თანაინფექციების არსებობა ასევე შესაძლებელია მნიშვნელოვან როლს თამაშობდნენ საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების პროგრესიის პროცესში. კვლევის მიზანს შეადგენდა პროლიფერაციული მარკერების და ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანზიციის მარკერების შესწავლა საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების პროგრესიის პროცესში, ინფექციების თანაარსებობით და მათ გარეშე. სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევით შესწავლილია შემდეგი მარკერები: Ki67, ციკლინი D1, ფოსფოჰისტონ-H3, p63, E-კადჰერინი,  $\beta$ -კატენინი და ვიმენტინი. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ Ki67, ფოსფოჰისტონ-H3 და p63-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების პროგრესიის პროცესში, მაშინ როდესაც E-კადჰერინის და  $\beta$ -კატენინის ექსპრე-

სია პროგრესულად იკარგება. მეზენქიმური მარკერის ვიმენტინის ექსპრესია ასევე იზრდება CINIII-სა და ინვაზიურ კარცინომაში. თანაინფექციის მქონე შემთხვევებში პროლიფერაციული ინდექსი Ki67-ის მონიშვნის მიხედვით, გაცილებით უფრო მაღალია, ხოლო E-კადჰერინის ექსპრესია გაცილებით უფრო დაბალია. Ki67-ის ინდექსის და ფოსფოჰისტონ-H3-ის შეფასებით სარწმუნოდ არის შესაძლებელი საშვილონოს ყელის

ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის პროგრესიის მაღალი და დაბალი რისკ ჯგუფების გამოვლენა, ისევე როგორც, მაღალი p63-ის ექსპრესიით, დაბალი E-კადჰერინის და β-კატენინის და მაღალი ვიმენტინის ექსპრესიით. თანაინფექციების არსებობა შესაძლოა გამოყენებული იქნას როგორც საშვილონოს ყელის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების პროგრესიის რისკის განმსაზღვრელი დამატებითი რისკ-ფაქტორი.

## KNEE JOINT STRUCTURAL CHANGES IN OSTEOARTHRITIS AND INJECTIONS OF PLATELET RICH PLASMA AND BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE

<sup>1</sup>Olifirenko O., <sup>2</sup>Savosko S., <sup>1</sup>Movchan O.

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Orthopedics and Traumatology No.1;  
<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Department of Histology and Embryology, Ukraine

Osteoarthritis (OA) is the most common form of degenerative joint disease and one of the main causes of pain and disability in middle and elderly age patients [3]. Despite some advances in the study of pathogenesis of the disease and knee arthroplasty, there is still no effective specific treatment of osteoarthritis [4]. It is supposed that local administration of autologous cellular materials may contribute to the restoration of injured structures or reduce progressive damage to the knee joint. The use of platelet rich plasma (PRP) and bone marrow aspirate concentrate (BMAC) has rapidly widened over the last decade. Preparation of their concentrates above physiological indices is considered as a condition for stimulating recovery processes in the damaged area [8]. However, there are conflicting results on the effectiveness of these approaches, and some authors report on the absence of a recovery process under experimental conditions [2], and others conclude about the reduction of pain in mild and moderate osteoarthritis [1]. Most authors agree that autologous cell derivatives are not only safe to use, but can also potentially improve recovery both when using alone and in combination therapy [7]. Thus, Krych et al. in the analysis of the use of artificial cartilage showed better cartilage preservation after one year in case of additional administration of PRP or BMAC [5].

Animal models of osteoarthritis are often used to study the mechanisms of progressive degeneration of articular cartilage and to assess the effect of various drugs and cellular technologies on its prevention. The spontaneous development of osteoarthritis in experimental animals is long-lasting and is usually associated with age-related changes and other factors. The assessment of the potential effect of drugs requires the same nature of degenerative changes in all study cases. Thus, the model with cartilage defect, anterior cruciate ligament intersection and medial meniscus resection can cause rapid, topographically and morphometrically typical progressive damage to articular cartilage. In our study, we hypothesized that administration of PRP and BMAC may influence on the development of degenerative changes of articular cartilage of the knee joint in osteoarthritis.

The aim is to study the effect of PRP and BMAC on knee joint structural changes in rabbit osteoarthritis models.

**Material and methods.** The experiments were carried out on male Chinchilla rabbits weighing 2.47 [2.25-2.7] kg. The animals were kept in the vivarium of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education with free access to water

and food. All manipulations with the animals were conducted in compliance with (European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, # 123, Council of Europe, L222, 24/08/1999, p. 31). Ethical approval for the research was obtained from the Ethics Committee of Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Approval No. 11 under the date of 11/19/2018.

Initially, the animals were randomly allocated in four groups: 1) control (intact); 2) osteoarthritis model + dual intra-articular injection of saline solution after 4 and 6 weeks; 3) osteoarthritis model + dual intra-articular injection of PRP after 4 and 6 weeks; 4) osteoarthritis model + intra-articular injection of BMAC after 4 weeks and PRP after 6 weeks. The experimental conditions in both knee joints in each animal were identical.

The animals were anesthetized with 35 mg/kg IM ketamine + 5 mg/kg IM xylazine to undergo the surgery. The knee joints were trimmed and treated with antiseptics. Medial parapatellar approach with patellar dislocation was performed. The osteoarthritis model consisted in the mechanical simulation of a standard cartilage defect of the medial femoral condyle, intersection of the anterior cruciate ligament, and resection of the medial meniscus and fat body (Fig. 1).

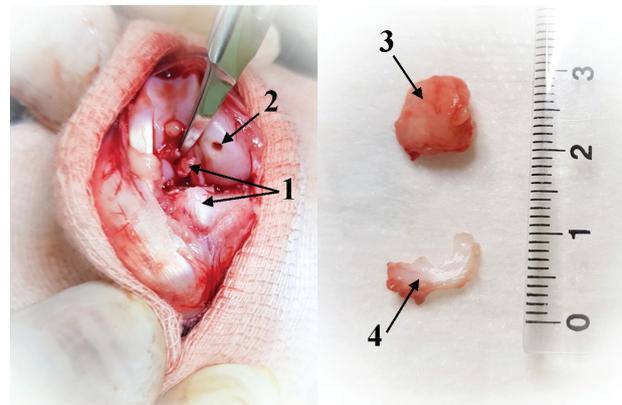


Fig. 1. Intraoperative view of the knee joint. 1 – anterior cruciate ligament stump; 2 – cartilage defect of the medial femoral condyle; 3 – removed fat body; 4 – removed medial meniscus

The wounds were sutured tightly with 3-0 threads (Vicryl, Ethicon Inc, USA) and subsequently treated with povidone iodine (Betadine, Egis, Hungary) daily till complete healing. The

antibiotic prophylaxis with 40 mg/kg IM ceftriaxone once a day for three days (Basalt Animal Health, Ukraine) was also performed. No infectious or other postoperative complications were detected.

After 4 weeks: Group 2 – intra-articular injection of 0.5 ml of 0.9% NaCl was performed under sedation.

Group 3 – ear vein blood sample collection of 4.5 ml + ACD-A 0.3 ml using vacutainer tube under sedation. Centrifugation (0.6 g; 8 min) with Elmi CM-6M centrifuge (Latvia). Blood separation into layers, manual sampling of 0.5 ml of layer of platelets (PRP) and white blood cells and intra-articular administration.

Group 4 – red bone marrow aspiration from the iliac crest of 4.5 ml + ACD-A 0.3 ml in vacutainer with the help of Jamshidi bone marrow biopsy needle 11G (Biomedical, Italy) under sedation. Centrifugation (0.6 g; 8 min) with Elmi CM-6M centrifuge (Latvia). Red bone marrow separation into layers, manual sampling of 0.5 ml of rich layer (BMAC) and intra-articular administration.

Two weeks later: group 2 – repeated, groups 3 and 4 – intra-articular administration of PRP. Two month after osteoarthritis induction, at the conclusion of the experiment, the animals were sacrificed with a lethal dose of narcosis.

The epiphyses of the femur and tibia of animals were isolated for histological and morphometric studies. Demineralization of the samples was performed in a solution of OsteoFast 2 (BioG-nost Ltd., Croatia). After washing, all samples were embedded in paraffin (Leica Surgipath Paraplast Regular, USA) following the standard procedure. Sagittal paraffin sections were made and stained with hematoxylin and eosin, alcian blue with picrofuchsin and observed with an Olympus BX51 microscope. The Carl Zeiss AxioVision SE64 Rel.4.9.1 software was used for morphometry. Statistical analyses were performed using the Origin Lab version 8.0. The Kruskal-Wallis test was used to compare group means.  $P < 0.05$  were considered statistically significant. The data are presented as a median (Me) and the upper and lower quartiles (Q1–Q3).

**Results and their discussion.** The articular surface defect was studied in all experimental animals of groups 2, 3, and 4. The average diameter of the defect is shown in Table 1. No statistically significant difference was found between the comparison groups, which made it possible to objectively evaluate other indicators in the samples.

Table 1. Defect diameter in epiphysis after osteoarthritis induction

Group	Bone	Defect diameter, $\mu\text{m}$
Group 1 (control)	tibia	-
	femur	-
Group 2 (study)	tibia	2279.8 [1987.8-3087.3]
	femur	2085.7 [1239.5-2352.4]
Group 3 (PRP/PRP)	tibia	2443.2 [1764.8-3206.6]
	femur	1576.9 [1422.3-5040.7]
Group 4 (BMAC/PRP)	tibia	2153.6 [1985.9-3361]
	femur	1903.1 [1238.6-2686.7]

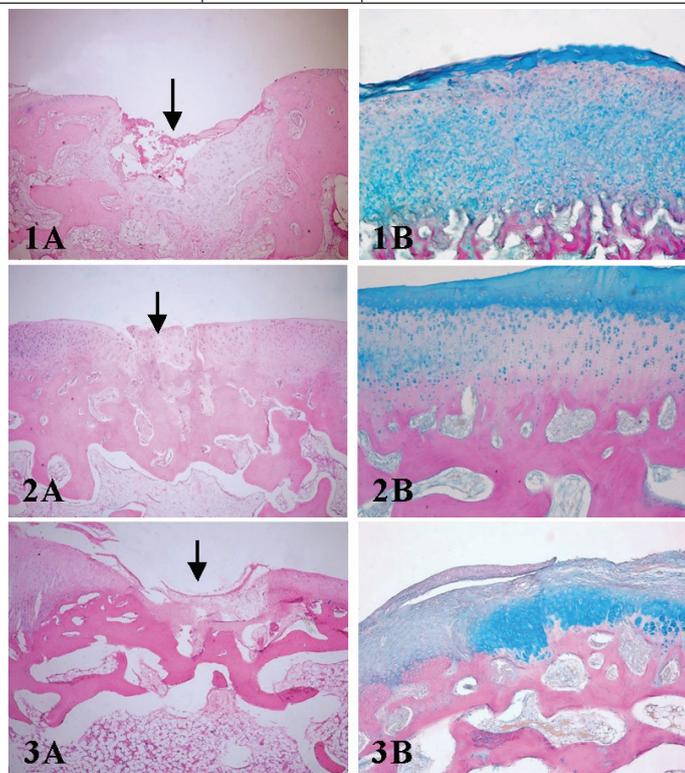


Fig. 2. Defect of the articular surface of the femur in rabbit osteoarthritis models.  
Note: 1 – group 2; 2 – group 3; 3 – group 4; \* articular cartilage defect. Hematoxylin-eosin (A:  $\times 40$ ), alcian blue-picrofuchsin (B:  $\times 100$ )

Cartilage defect was characterized by loss of hyaline cartilage, disruption of perifocal cartilage and subchondral bone tissue (Fig. 2: 1A, 2A, 3A). In some samples, the area of the defect was filled with connective tissue containing fibroblasts, in some cases reticular tissues were found. The newly formed fibroreticular tissue was also registered beyond the edge of the articular cartilage, covering the cartilage surface with a thin layer. This is explained by the migration of cells from the subchondral region due to a through defect. In some samples, the density of the red bone marrow decreased and the repair by connective tissue was registered. Hemorrhages and vascular stasis of newly formed vessels were observed around the defect. At the defect level, total cartilage reduction occurred, so only the average diameter of these areas was estimated. In the perifocal epiphyseal cartilage, partial preservation of chondromucoid and isogenic groups of chondrocytes was observed, although cartilage structure was dramatically changed. The main changes involved reduction of cartilage thickness and cell density, which was associated with degenerative changes. Morphologically, this is found as empty lacunae devoid of chondrocytes, or cells with pycnosis. When stained with alcian blue, which reacts with acidic sulfated glycosaminoglycans, the reaction intensity of pericellular region of chondromucoid is decreased. The degenerative changes of the cartilage progressed radially from the mechanical damage zone, and the surface layers of hyaline cartilage were damaged more (Fig. 2: 1B, 2B, 3B). In the deeper layers of cartilage, the destructive changes with remodeling of chondromucoid and bone tissue with the formation of lacunae were observed. In these cases, the metaphyseal cartilage remained relatively preserved, that is, the degenerative changes in the applied model of osteoarthritis were limited by the epiphysis.

The dystrophic changes of chondrocytes in the perifocal area were smaller than in the defect site. A specific manifestation of progressive degenerative changes was a faster reduction of chondrocytes over the destructive changes of chondromucoid. The analysis of chondrocyte density in test zones of a cartilage surface with a length of 1,000 μm showed an intergroup differ-

ence between group 2 and groups 3 and 4 (43.6% and 46.8%,  $P < 0.05$ ), whereas to the control 51.3% and 42.7% ( $P < 0.05$ ) (Table 2).

According to the morphometric results, 2 months after defect modeling the thickness of the peripheral cartilage decreased by 53.2% compared to the control group ( $P < 0.05$ ). In groups 3 and 4, no statistical difference was found when compared to group 2 (Table 3).

The analysis of the tibial epiphysis showed significantly greater thickness (by 23.1%,  $P < 0.05$ ) in group 4 when compared to group 2, which indicated a partial prevention of progressive degenerative changes in articular cartilage (Table 3).

The evidence of the restorative process may be an increase in bone marrow density and activation of angiogenesis (group 4). The changes of the articular cartilage of the tibia were similar to the disorders described, the only difference being that the degenerative changes of the cartilage were more concentrated in the surface layers, but local damage to the cartilage was also recorded, which affected the subchondral bone.

Histological and morphometric analysis of subchondral bone tissue revealed its partial destruction, which was associated both with mechanical damage and with partial resorption of trabecular bone. The average group difference of relative density was 22.3% at the level of the femur and 22.5% at the level of the tibia. No statistically significant difference was found between the experimental groups (Table 3).

In the experiments, we investigated structural changes of the articular cartilage surface after local defect modeling using histological and morphometric methods. As previously described, at the morphological level, the defect area was not limited to the articular cartilage, subchondral part of the epiphysis was also involved. The disorders of hyaline cartilage were due to chondrocyte death, reduction of their number in cartilage, resulting in the recording of empty (cell-free) lacunae. The destructive changes of chondromucoid also affected the damage and thickness of the articular surface. We believe that this primarily occurred in the surface layers of cartilage, and then, as the damage

Table 2. The average density of chondrocytes in the perifocal articular cartilage of the femur after osteoarthritis induction

Group	Cell density/test zone
Group 1 (control)	352.0 [315.0-386.0]
Group 2 (osteoarthritis)	131.0 [118.7-203.7]*
Group 3 (PRP/PRP)	232.5 [150.0-307.0]*#
Group 4 (BMAC/PRP)	246.5 [209.0-300.2]*#

note: \* – statistically significant when compared to control group ( $P < 0.05$ );

# – statistically significant when compared to group 2 ( $P < 0.05$ )

Table 3. The morphometric data of perifocal area of epiphysis after osteoarthritis induction

Group	Bone	Thickness of perifocal epiphyseal cartilage, μm	Relative density of subchondral bone tissue, %
Group 1 (control)	tibia	1524.7 [1061.1-1531.6]	53.2 [51.2-55.2]
	femur	1133.7 [1110.0-1156.3]	70.3 [68.8-72.6]
Group 2 (osteoarthritis)	tibia	778.9 [613.9-951.8]*	29.6 [23.9-36.1]*
	femur	530.1 [447.0-815.0]*	36.2 [24.8-52.9]*
Group 3 (PRP/PRP)	tibia	1179.9 [680.9-1439.8]*	30.7 [25.6-35.1]*
	femur	714.2 [473.8-973.2]*	57.7 [37.6-78.4]*
Group 4 (BMAC/PRP)	tibia	1012.8 [820.8-1188.2]*#	31.6 [29.8-36.3]*
	femur	591.3 [429.5-816.5]*	50.1 [35.8-56.0]*

note: \* – statistically significant when compared to control group ( $P < 0.05$ );

# – statistically significant when compared to group 2 ( $P < 0.05$ )

progressed to the subchondral bone tissue, bone and deep cartilage layers resorbed. Thus, the change of the contour between the cartilage and the bone tissue towards articular surface, as well as empty lacunae in the cartilage with macrophages were revealed. Similar changes were mentioned by Liu Z [6], who revealed irregularity of the surface from week 2, and critical cartilage degeneration from week 4 after osteoarthritis induction (cracks, loss of cartilage matrix, thickness reduction). It is clear that the loss of chondrocytes dramatically reduces the potential for cartilage repair, so the maintenance of cartilaginous tissue is expected to have an effect on degenerative processes. Unfortunately, in our experiments we did not find a statistically significant difference in the PRP group, the dystrophic changes continued as in the osteoarthritis group, although the tendency for cartilage preservation was observed (irregular deformation was combined with the areas of relatively preserved chondromucoid). Partial preservation of chondrocyte number recorded as isogenic groups in hyaline cartilage was found, but this did not affect the preservation of the entire thickness of the articular cartilage. The degenerative changes progressed, and the reduction of chondrocytes and destructive changes of chondromucoid were revealed in the perifocal areas and even in the surface layers of the cartilage of the tibia. In the BMAC group, the thickness of the cartilage surface was significantly greater only on the tibial epiphysis, but the morphological changes in the subchondral bone apparently had a similar course as in the group without the introduction of the studied agents.

## REFERENCES

1. Campbell K.A., Saltzman B.M., Mascarenhas R., Khair M.M., Verma N.N., Bach B.R.Jr., Cole B.J. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. / P. Shalvoy M.R., Machan J.T., Murray M.M., compilers. Increased platelet concentration does not improve functional graft healing in bio-enhanced ACL reconstruction. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015, 23, 1161–1170.
3. Gregory M.H., Capito N., Kuroki K., Stoker A.M., Cook J.L., Sherman S.L. A review of translational animal models for knee osteoarthritis. // *Arthritis*, 2012, 2012, 764621.
4. Helito C.P., Bonadio M.B., Sobrado M.F., Giglio P.N., Pecora J.R., Camanho G.L., Demange M.K. Comparison of Floseal® and Tranexamic Acid for Bleeding Control after Total Knee Arthroplasty: a Prospective Randomized Study. // *Clinics (Sao Paulo)*, 2019, 74, e1186.
5. Krych A.J., Nawabi D.H., Farshad-Amacker N.A., Jones K.J., Maak T.G., Potter H.G., Williams R.J.3rd. Bone marrow concentrate improves early cartilage phase maturation of a scaffold plug in the knee: A comparative magnetic resonance imaging analysis to platelet-rich plasma and control. // *Am J Sports Med*, 2016, 44, 91–98.
6. Liu Z., Hu X., Man Z., Zhang J., Jiang Y., Ao Y. A novel rabbit model of early osteoarthritis exhibits gradual cartilage degeneration after medial collateral ligament transection outside the joint capsule. // *Sci Rep*, 2016, 6, 34423.
7. Moatshe G., Morris E.R., Cinque M.E., Pascual-Garrido C., Chahla J., Engebretsen L., Laprade R.F. Biological treatment of the knee with platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrates. // *Acta Orthop*, 2017, 88, 670–674.
8. Rughetti A., Giusti I., D'Ascenzo S., Leocata P., Carta G., Pavan A., Dell'Orso L., Dolo V. Platelet gel-released supernatant modulates the angiogenic capability of human endothelial cells. // *Blood Transfus*, 2008, 6, 12–17.

## SUMMARY

### KNEE JOINT STRUCTURAL CHANGES IN OSTEOARTHRITIS AND INJECTIONS OF PLATELET RICH PLASMA AND BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE

<sup>1</sup>Olifirenko O., <sup>2</sup>Savosko S., <sup>1</sup>Movchan O.

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Orthopedics and Traumatology №1, Kiev; <sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Department of Histology and Embryology, Kiev, Ukraine

The article presents the results of an experimental study on the knee joint structural changes and morphometric evaluation of articular cartilage with the injections of platelet rich plasma (PRP) and bone marrow aspirate concentrate (BMAC). Cartilage defect, anterior cruciate ligament intersection and medial meniscus resection were performed for the induction of osteoarthritis in rabbits. After 28 days, 0.9% NaCl, PRP or BMAC was administered intra-articularly; 0.9% NaCl or PRP was injected intra-articularly within 14 days. After 2 months, histological and morphometric examination of the epiphyseal surface of the femur and tibia was performed. Animal models showed identical diameter of epiphyseal cartilage defect, chondrocyte reduction (by 55.1%), reduction of perifocal articular surface thickness (by 53.2%) and relative bone density of epiphysis (by 44.3%). Modeling of the joint defect was not limited to the area of damage and caused degenerative changes of the articular cartilage of the tibia. Statistical analysis showed that the introduction of PRP had no preventive effect on the degenerative changes in the articular surface. In the BMAC group, the thickness of the hyaline cartilage of the tibia was found to be 23.1% (P<0.05) greater compared with the 0.9% NaCl group and the double PRP group. However, the relative density of subchondral bone tissue in the experimental groups with osteoarthritis had no differences.

**Keywords:** osteoarthritis, knee joint, morphometry, platelet rich plasma, bone marrow aspirate concentrate.

## РЕЗЮМЕ

### СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ И ВВЕДЕНИИ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ И КОНЦЕНТРАТА АСПИРАТА КОСТНОГО МОЗГА

<sup>1</sup>Олифиренко А.И., <sup>2</sup>Савосько С.И., <sup>1</sup>Мовчан О.С.

<sup>1</sup>НМАПО им. П.Л. Шупика, кафедра ортопедии и травматологии №1, Киев; <sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра гистологии и эмбриологии, Киев, Украина

В статье представлены результаты экспериментального исследования структурных изменений коленного сустава и морфометрической оценки суставного хряща после введения обогащённой тромбоцитами плазмы (ОТП) и концентрата аспириата костного мозга (КАКМ). Кроликам моделировали остеоартрит путём формирования хрящевого

дефекта, пересечения передней крестообразной связки и резекции медиального мениска. Спустя 28 дней внутрисуставно вводили 0,9% NaCl, ОТП или КАКМ, а спустя 14 дней дополнительно - 0,9% NaCl или ОТП. Спустя 2 месяца проведены гистологические и морфометрические исследования эпифизарной поверхности бедренной и большеберцовой костей. По результатам исследований во всех опытных группах выявлены идентичные по диаметру дефекты эпифизарного хряща, редукция хондроцитов на 55,1%, уменьшение толщины перифокальной суставной поверхности на 53,2% и относительной плотности костной ткани эпифи-

за кости на 44,3%. Моделирование суставного дефекта не ограничивалось зоной повреждения и вызвало дистрофические изменения суставного хряща большеберцовой кости. По результатам статистического анализа, введение ОТП не подавляло дегенеративные изменения суставной поверхности. В группе с КАКМ толщина гиалинового хряща большеберцовой кости была больше на 23,1% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группы с 0,9% NaCl и группой с повторным введением ОТП. При этом относительная плотность субхондральной костной ткани в группах сравнения с остеоартритом не отличалась.

### რეზიუმე

მუხლის სახსრის სტრუქტურული ცვლილებები ოსტეოართრიტის დროს და თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმის და ძვლის ტვინის ასპირატის კონცენტრატის შეყვანისას

1ა. ოლიფირენკო,<sup>2</sup>ს. სავოსკო,<sup>1</sup>ო. მოვჩანი

1ა. შნუპიკის სახ. პოსტდიპლომური განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, ორთოპედიისა და ტრავმატოლოგიის კათედრა, კიევი; <sup>2</sup>ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჰისტოლოგიისა და ემბრიოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია მუხლის სახსრის სტრუქტურული ცვლილებების ექსპერიმენტული კვლევის და სახსრის ხრტილის მორფომეტრიული შეფასების შედეგები თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმის და ძვლის ტვინის ასპირატის კონცენტრატის შეყვანის შემდგომ. ბოცვერებში ხრტილოვანი დეფექტის ფორმირებით წინა ჯვარედინი იოვის გადაკვეთით და მედიალური მენისკის რეზექციით მოდელირდებოდა ოსტეოართრიტი. 28 დღის შემდეგ სახსარში შეჰყავდათ ნატრიუმ ქლორიდის 0,9%-იანი ხსნარი, თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმა ან ძვლის ტვინის ასპირატის კონცენტრატი, 14 დღის შემდეგ კი დამატებით შეჰყავდათ ნატრიუმ ქლორიდის 0,9%-იანი ხსნარი ან თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმა. 2 თვის შემდეგ ჩატარდა ბარძაყის ძვლის და დიდი წვივის ძვლის ეპიფიზური ზედაპირების ჰისტოლოგიური და მორფომეტრიული კვლევა. ყველა საკვლევი ჯგუფის შედეგების მიხედვით გამოვლინდა ეპიფიზური ხრტილის

დიამეტრის იდენტური დეფექტები, ქონდროციტების რედუქცია 55,1%-ით, სახსრის პერიფოკალური ზედაპირის სისქის შემცირება 53,2%-ით, ძვლის ეპიფიზის ძვლოვანი ქსოვილის სიმკვრივის შემცირება 44,3%-ით. სახსრის დეფექტის მოდელირება დაზიანების ზონით არ შემოიფარგლებოდა და იწვევდა დიდი წვივის ძვლის სახსრის ხრტილის დისტროფიულ ცვლილებებს. კვლევის შედეგების სტატისტიკური ანალიზის მიხედვით, თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმის შეყვანა არ თრგუნავს სახსრე ზედაპირის დეგენერაციულ ცვლილებებს. ძვლის ტვინის ასპირატის კონცენტრატის ჯგუფში დიდი წვივის ძვლის ჰიალინური ხრტილის სისქე 23,1%-ით ( $p < 0,05$ ) მეტი იყო, ვიდრე ნატრიუმ ქლორიდის 0,9%-იანი ხსნარის ჯგუფსა და თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმის განმეორებითი შეყვანის ჯგუფში. ამასთან, ძვლის სუბხრტილოვანი ქსოვილის შეფარდებითი სიმკვრივე შედარების ჯგუფებში არ განსხვავდებოდა ოსტეოართრიტის ჯგუფისაგან.

## ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Сливкина Н.В., Абдулдаева А.А., Тарджибаева С.К., Досжанова Г.Н., Куанышбаева Г.С.

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Значимым индикатором социально-экономического развития любого государства является здоровье его населения. Традиционные методы медицинского обследования, используемые во время медицинских осмотров, позволяют оценить состояние физического здоровья в статическом состоянии, однако содержат недостаточно сведений об адаптационных возможностях организма. В частности, они определяют способность организма приспособивать-

ся к изменяющимся условиям окружающей среды [1-3]. Состояние здоровья человека определяется количеством и мощностью его адаптационных резервов [4-6]. Поэтому для объективной оценки здоровья и повышения эффективности оздоровительных мероприятий должны определяться показатели, характеризующие состояние адаптации организма [7-10]. Диагностику адаптационных возможностей организма можно отнести к форме донозологической диагностики

Таблица 1. Характеристика группы исследования

Населенный пункт	Обследуемое население, количество человек						
	15-17 лет	18-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	Старше 60 лет	Всего
г. Кокшетау	7	26	27	16	12	12	100
Астраханский район (с. Астраханка)	9	32	21	20	14	14	110
г. Костанай	7	26	17	16	12	12	90
Алтынсаринский район (с. Убаганское)	9	32	21	20	14	14	110
г. Павлодар	7	26	17	16	12	12	90
Павлодарский район (с. Заря)	9	32	21	20	14	14	110
г. Петропавловск	7	26	17	16	12	12	90
Кызылжарский район (с. Бесколь)	9	32	21	20	14	14	110
г. Астана	16	58	38	36	26	26	200
Всего	80	290	200	180	130	130	1010

выявленных изменений, так как при этом определяется состояние организма, предшествующее развитию определенных нозологических форм заболеваний [11,12].

В настоящее время для оценки состояния здоровья широкое распространение получили методики донозологической диагностики, которые основываются на количественных методах, заключающихся не просто в постановке диагноза, а в определении уровня (количества) здоровья.

Среди количественных методов диагностики состояния здоровья наиболее информативными являются методики Г.Л. Апанасенко и Е.А. Пироговой.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в период с апреля по октябрь 2018 г. и охватывало 1010 жителей г. Астаны, Акмолинской области, г. Кокшетау, Павлодарской области, г. Павлодара, Северо-Казахстанской области, г. Петропавловск (таблица 1).

В исследовании использовался генерализующий методический прием с одноразовым обследованием населения. От каждого обследованного получено письменное согласие на обследование. С каждым реципиентом проводилось интервьюирование, анкетирование, обследование с использованием методик Апанасенко Г.Л. и Пироговой Е.А., определение индекса функциональных изменений системы кровообращения по методике А.Б. Берсеневой и Ю.П. Зуихина. Измерение морфо-функциональных показателей, экспресс-анализ гемоглобина крови, сахара крови и холестерина крови выполнялось в первой половине дня, натощак. Определялись рост, вес, весо-ростовой индекс, окружность талии, груди, бедер, абсолютная и относительная жизненная емкость легких, частота сердечных сокращений, артериальное давление методом Короткова, сила кистей методом динамометрии, функциональное тестирование с использованием пробы Мартине.

Все цифровые данные исследования обработаны методом вариационной статистики с определением среднего значения, среднеквадратичного отклонения, ошибки средней и определением достоверности различий по Стьюденту. Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере в ОС Windows XP с помощью программы Microsoft Excel.

**Результаты и обсуждение.** Проведенные исследования выявили достоверно более высокие значения весо-ростового индекса в возрастной категории 30-39 лет ( $29,2 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>).

Самые низкие значения наблюдались среди подросткового населения -  $20,74 \pm 0,91$  кг/м<sup>2</sup>.

Нормальные весо-ростовые показатели встречались у  $57,24 \pm 1,56\%$  населения. Нормальные значения индекса Кетле чаще выявлялись в возрастной категории 18-29 лет ( $70,3 \pm 2,7\%$ ) и 30-39 лет ( $69 \pm 3,57\%$ ). Среди подросткового населения  $30,9 \pm 7,1\%$  имели дефицит веса. Среди обследованного населения дефицит веса в целом составил  $5,1 \pm 0,69\%$ .

Избыток веса наблюдался у  $25,6 \pm 1,38\%$  населения. Наиболее часто встречался в возрастной категории 50-59 лет -  $43,11 \pm 3,8\%$ .  $12 \pm 1,02\%$  населения страдали ожирением. Наибольшее распространение ожирения отмечалось в возрастной категории старше 60 лет -  $26,2 \pm 4,3\%$ .

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивали по показателям частоты сердечных сокращений в покое (ЧСС), артериального давления систолического (АДс) и диастолического (АДд), по функциональной пробе Мартине и индексу коронарного кровообращения (ИКК), отражающего сократительную способность миокарда. Функциональное состояние дыхательной системы оценивали по показателям жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (таблица 2).

С подросткового возраста до 30 лет наблюдали тенденцию к повышению частоты сердечных сокращений, которая в дальнейшем не имела достоверных различий. Систолическое артериальное давление проявляло тенденцию к увеличению с возрастом среди представителей обоего пола. Диастолическое давление увеличивалось с возрастом у мужчин, у женщин от подросткового возраста до 40 лет оно не имело достоверных различий и только с 40 лет увеличивалось с возрастом, что, по всей вероятности, обусловлено началом угасания половой функции у женщин в этом возрасте. Показатели индекса коронарного кровообращения проявляли негативную тенденцию увеличения с возрастом среди представителей обоего пола. При этом, у мужчин индекс коронарного кровообращения был выше, чем у женщин во всех возрастных периодах, что, очевидно, связано с большей симпатотоничностью мужчин. Время восстановления после выполнения функционального тестирования (проба Мартине) с возрастом удлинялось. Показатели функционального тестирования были лучше у мужчин.

Повышенные значения систолического артериального давления – свыше 140 мм.рт.ст. - увеличивались с возрастом, их прирост у мужчин был достоверно выше (44,7±6,4%), чем у женщин (30,0±5,47%).

Повышенное диастолическое артериальное давление – свыше 90 мм.рт.ст. - наблюдалось у 18,0±6,0% юношей и 21,0±6,4% девушек подросткового возраста, что, вероятно, обусловлено высокими психо-эмоциональными нагрузками, связанными с окончанием общеобразовательной школы, сдачей Единого национального тестирования и поступлением в ВУЗ на фоне активной перестройки нейроэндокринной системы. К 20-30 годам повышенное диастолическое артериальное давление снижалось - 14,5±2,9% мужчин, 13,27±2,8% женщин. С 40-летнего возраста наблюдался

рост диастолического артериального давления, преимущественно у мужчин.

Самый высокий ИФС наблюдался среди подросткового населения 0,741 балл, однако закономерно снижался с возрастом (0,332 балла у лиц старше 60 лет).

Анализ индекса физического состояния населения северного региона Казахстана показал, что наиболее высокие его значения наблюдались у жителей г. Астаны (0,644 балла). Самые низкие значения ИФС среди обследованных имели жители села Заря (0,39 баллов).

Индекс физического состояния во всех возрастных категориях был достоверно выше у женщин. 64,15±1,95% женщин имели высокий и выше среднего ИФС. Среди мужчин высокий и выше среднего ИФС имели 20,83±2,04% (таблица 3).

Таблица 2. Функциональные показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем населения северного региона Казахстана

Возраст, лет	Пол	ЧСС, уд/мин.	АДс., мм.рт.ст	АДд., мм.рт.ст	ИКК	Проба Мартине, сек	ЖЕЛ, мл
14-17	М	70,19±1,99	114,05±2,17	77,94±1,84	80,13±3,22	100,18±6,91	2080,0
	Ж	66,56±1,44	108,8±0,80	75,6±0,75	72,34±2,04	112,25±5,52	2079,12
18-29	М	72,91±0,86	118,3	78,47	86,49±2,26	109,33±4,35	2350,5
	Ж	72,6±1,06	116,64±1,22	75,03±0,93	84,32±1,60	117,9±3,86	2175
30-39	М	76,02±1,11	122,87±1,07	80,83±0,86	93,31±1,69	110,53±4,67	2270
	Ж	76,15±0,94	116,97±0,91	76,1±0,80	89,08±1,03	121,16±3,51	2075,0
40-49	М	75,17±0,72	126,2±0,48	81,06±0,44	93,18±0,94	112,85±2,69	2232,01
	Ж	76,46±0,28	118,16±0,41	76,44±0,32	90,28±0,49	131,07±0,93	2070,35
50-59	М	75,17±0,83	127,67±0,87	84,5±0,76	96,06±1,34	124,38±4,05	2221,6
	Ж	76,89±2,07	123,56±1,59	81,8±0,93	94,3±3,08	130,36±1,93	2051,58
Старше 60	М	75,6±0,79	139,35±0,81	92,1±0,77	105,58±1,23	135,56±4,16	2056,43
	Ж	79,8±1,22	130,82±1,30	82,73±0,74	103,53±1,48	126,25±0,89	1973,81

Таблица 3. Индекс физического состояния населения северного региона Республики Казахстан, %

Регион	Пол	Уровень здоровья, %				
		Низкий	Ниже среднего	Средний	Выше среднего	Высокий
Астана	М	5,68±2,46	17,0±4,0	45,45±5,33	22,72±4,47	9,09±3,06
	Ж	1,68±1,19	5,88±2,18	15,12±3,32	45,38±4,6	31,93±4,32
Кокшетау	М	11,5±4,42	23,07±5,84	57,69±6,85	3,84±2,66	3,84±2,66
	Ж	4,16±2,88	2,08±2,06	27,08±6,41	29,16±6,56	37,5±6,99
Астраханка	М	10,7±5,84	21,42±7,74	17,85±7,24	3,57±3,5	46,43±9,42
	Ж	10,29±3,8	8,82±3,54	16,18±4,6	14,7±4,43	50,0±6,25
Петропавловск	М	9,61±4,09	32,69±6,5	38,46±6,75	9,61±4,09	9,61±4,09
	Ж	2,77±2,7	5,55±3,9	22,22±1,51	47,22±8,56	22,22±1,51
Бесколь	М	21,31±5,2	6,55±3,1	47,54±6,33	19,67±5,04	4,92±2,75
	Ж	5,88±3,29	3,92±2,72	3,92±2,72	49,0±7,0	37,25±6,77
Павлодар	М	26,47±7,57	38,23±8,33	20,59±6,93	11,76±5,52	2,94±2,9
	Ж	3,08±2,14	4,61±2,6	23,08±5,23	41,54±6,11	27,69±5,55
Заря	М	55,56±8,28	13,88±5,76	22,22±6,93	5,55±3,82	2,78±2,74
	Ж	13,85±4,35	24,61±5,43	29,23±5,73	27,69±5,57	4,61±2,46
Костанай	М	9,09±8,29	45,45±14,37	36,36±13,88	9,09±8,29	-
	Ж	1,25±1,2	8,75±3,18	27,5±5,02	40,0±5,51	22,5±4,7
Убаганское	М	22,72±8,55	31,82±9,51	45,45±10,16	-	-
	Ж	5,55±2,47	14,44±3,79	28,89±4,88	32,22±5,04	18,89±4,22

Таблица 4. Адаптационный потенциал населения северного региона Республики Казахстан, %

Регион	Пол	Адаптационный потенциал, %		
		Низкий	Удовлетворительный	Высокий
Астана	М	1,13±1,1	22,73±4,47	76,14±4,54
	Ж	7,56±2,45	19,34±3,67	73,1±4,11
Кокшетау	М	11,54±4,43	26,92±6,48	61,54±6,75
	Ж	8,34±3,99	33,33±6,8	58,33±7,11
Астраханка	М	10,71±5,84	28,57±8,53	60,71±9,18
	Ж	23,53±5,3	19,12±4,92	57,35±6,18
Петропавловск	М	9,62±4,09	44,23±6,89	46,15±7,27
	Ж	2,78±2,7	41,66±8,45	55,56±8,52
Бесколь	М	22,95±5,34	21,31±5,2	57,38±6,28
	Ж	9,8±4,18	5,9±3,3	84,3±5,09
Павлодар	М	29,41±7,79	35,29±8,19	35,29±8,19
	Ж	6,15±2,98	21,53±5,1	72,3±5,55
Заря	М	44,4±8,28	25,0±7,22	30,55±7,68
	Ж	23,08±5,31	27,69±5,63	49,23±6,29
Костанай	М	-	36,37±13,89	63,63±13,88
	Ж	7,5±2,96	31,25±5,21	61,25±5,48
Убаганское	М	27,27±9,09	27,27±9,09	45,46±10,16
	Ж	15,56±3,91	33,33±5,08	51,11±5,39

Состояние здоровья, прежде всего, определяется способностью организма адаптироваться к условиям окружающей среды, противостоять ее неблагоприятным воздействиям. Непрерывные стрессовые воздействия на организм вызывают изменение уровня функционирования отдельных его систем и напряжение регуляторных механизмов, направленных на адаптацию к этим стрессовым факторам.

Комплексным показателем, отражающим адаптационные возможности организма, является величина адаптационного потенциала.

Значения адаптационного потенциала ниже 2,6 баллов свидетельствуют о хороших функциональных возможностях системы кровообращения и адаптационных возможностях организма. При значениях адаптационного потенциала от 2,6 до 3,09 баллов наблюдается умеренное напряжение регуляторных механизмов при удовлетворительных возможностях системы кровообращения, в то время как значения адаптационного потенциала ниже 3,09 баллов свидетельствуют о ее недостаточных возможностях.

Анализ изменения адаптационного потенциала выявил ухудшение его показателя с возрастом.

Сравнительная оценка адаптационных возможностей у мужчин и женщин достоверных различий не выявила. Наблюдалась несколько более выраженная способность к адаптации среди женщин, 62,7±1,96% из них имели хорошие значения адаптационного потенциала. Среди мужчин высокие адаптационные возможности обнаружены у 55,99±2,5% обследованных.

Анализ адаптационных возможностей населения северных регионов Казахстана по оценке адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы показал более высокие адаптационные возможности среди населения г. Астаны (таблица 4). Более низкие адаптационные возможности выявлены среди жителей сел Заря и Убаганское.

Оценка состояния здоровья населения северного региона Казахстана показала более высокий индекс физического состояния среди женского населения во всех возрастных категориях. Анализ питания, двигательной активности, склонности к вредным привычкам, полученным на основании анкетирования и опроса, причиной чего является не столько генетически обусловленная большая жизнеспособность женского пола, сколько более здоровый образ жизни. Особенно эта зависимость четко прослеживается после 40 лет.

Средние значения индекса физического состояния были выше среди подросткового населения и имели закономерную тенденцию к снижению с возрастом. В 74,4±0,31% случаев это было обусловлено ухудшением функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Жители Астаны отличались более высокими показателями индекса физического состояния (54,56±3,52%), в то время, как его наиболее низкий уровень зарегистрирован среди жителей села Заря (53,95±4,98% - лиц с низким ИФС).

#### Выводы:

Достоверных различий в значениях показателя адаптационного потенциала среди мужчин и женщин не выявлено, однако количество женщин с высокими адаптационными возможностями (62,7±1,96%) было выше, чем мужчин (55,99±2,5%), что еще раз подтверждает факт большей жизнеспособности женского организма.

Сравнительный анализ адаптационных возможностей населения по регионам показал их однонаправленное изменение с индексом физического состояния. Наименьшие значения адаптационного потенциала, свидетельствующие о высокой степени адаптации, имели жители г. Астаны (54,56±3,52%). Наихудшие показатели наблюдались среди жителей сел Заря и Убаганское (53,95±4,98%), что, по всей вероятности, обусловлено различиями в уровнях дохода,

образования, доступности спортивно-оздоровительных учреждений.

Во всех возрастных категориях более высокий уровень физического состояния и адаптационных возможностей выявлен среди лиц женского пола ( $64,15 \pm 1,95\%$ ) в сравнении с мужским ( $20,83 \pm 2,04\%$ ), что обусловлено совокупностью генетических факторов и образа жизни.

Индекс физического состояния и адаптационные возможности были выше среди подросткового населения ( $84,4 \pm 4,05\%$ ) и имели закономерную тенденцию к снижению с возрастом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозологическая диагностика. *Cardiometry*. 2017; (10): 66–76; DOI: 10.12710/cardiometry.2017.6676. Онлайн доступ: [www.cardiometry.net/issues/no10-may-2017/pre-nosology-diagnostics](http://www.cardiometry.net/issues/no10-may-2017/pre-nosology-diagnostics)
2. Прусаков В.М., Прусакова А.В. Динамика риска заболеваемости и адаптационного процесса как показатели воздействия локальных факторов окружающей среды на население. *Гигиена и санитария*. 2018; 97 (2): 124-131.
3. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Кирьянов Д.А., Устинова О.Ю. Методические подходы к оценке и прогнозированию индивидуального риска здоровью при воздействии комплекса разнородных факторов для задач персонализированной профилактики. *Гигиена и санитария*. 2018; 97 (1): 34-43.
4. Апанасенко Г.Л. Эпидемия ХНИЗ: стратегия выживания. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing; 2014: 240.
5. Сливкина Н.В. Донозологическая диагностика в оценке состояния здоровья подростков и молодежи. Астана; 2014: 112.
6. Даленов Е.Д., Сливкина Н.В. О внедрении методов донозологической диагностики в практику массовых обследований учащейся молодежи. Астана медициналык журналы. 2016; (3): 186 – 190.
7. Doszhanova G., Abduldayeva A., Dosmambetova K. Aging Biomarkers for Evaluating the Life Style Quality of Elderly and Senile People. *Iran J Public Health*, Vol. 47, No.5, May 2018, pp.757-758.
8. Сетко Н.П., Булычева Е.В., Валова А.Я. Вегетативный баланс и вариабельность сердечного ритма у учащихся общеобразовательных учреждений в условиях многокомпонентного воздействия факторов окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2018; 97 (3): 234-238.
9. Сливкина Н.В. О возможностях использования методик донозологической диагностики в оценке состояния здоровья призывной и допризывной молодежи. IV международная научно-практическая конференция «Современные концепции научных исследований». Москва; 2014; 4: 162-165.
10. Попов В.И., Скребнева А.В., Есауленко И.Э., Мелихова Е.П. Сравнительная оценка показателей здоровья и образа жизни городского и сельского населения пожилого возраста воронежской области. *Гигиена и санитария*. 2018; 97 (8): 681-685.
11. Baevsky R.M., Berseneva A.P., Baevsky P.A., Master M. Application of principles of space medicine to health monitoring of the aging population. *Cardiometry*. 2015;6:22-9. DOI:10.12710/cardiometry. 2015.6.2229.
12. Апанасенко Г.Л. Планетарная эволюция и здоровье человека. *Историческая психология и социология истории*. 2014; 7 (1): 92-101.

## SUMMARY

### THE HEALTH OF THE POPULATION, ACCORDING TO PRENOSOLOGICAL DIAGNOSTICS

Slivkina N., Abduldayeva A., Tardjibayeva S., Doszhanova G., Kuanyshbayeva G.

*NJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, Kazakhstan*

Traditional methods of medical examination used during medical visits give little information about the adaptive capabilities of the body, which largely determine the body's ability to adapt to changing environmental conditions. Therefore, diagnosis of adaptive capacity of the body, which can be attributed to the form of prenosological diagnosis of the identified changes, is necessary for an objective assessment of health and improving the effectiveness of health measures.

In our work we used the methodology of G. L. Apanasenko, E. A. Pirogova, Berseneva A. B. and Y. P. Suicine. The study involved 1010 people of the population of Astana and Northern regions of Kazakhstan.

In all age categories, the higher level of physical condition was among women ( $64.15 \pm 1.95\%$ ), compared with men ( $20.83 \pm 2.04\%$ ). There were no significant differences in the values of adaptive capacity among men and women, but the number of women with high adaptive capacity ( $62.7 \pm 1.96\%$ ) was higher than that of men ( $55.99 \pm 2.5\%$ ).

The index of physical condition and adaptive capacity were higher among the adolescent population ( $84.4 \pm 4.05\%$ ) and had a natural tendency to decrease with age. In  $74.4 \pm 0.31\%$  of cases it was caused by deterioration of functional parameters of cardiovascular and respiratory systems.

Comparative analysis of the adaptive capacity of the population in the regions showed their unidirectional change with the index of physical condition. The lowest values of adaptive potential, indicating a high degree of adaptation, were residents of Astana ( $54.56 \pm 3.52\%$ ). The worst performance was observed among the villagers Zarja and Ubaganskoe. In our opinion, such differences may be due to differences in income levels, education, as well as the availability of sports and recreation facilities.

**Keywords:** prenosological diagnostics, adaptive capacity, index of physical condition, adaptive potential, health of the population.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Сливкина Н.В., Абдулдаева А.А., Тарджибаева С.К., Досжанова Г.Н., Куанышбаева Г.С.

*НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан*

Традиционные методы медицинского обследования, используемые во время медицинских осмотров, позволяют оценить состояние физического здоровья в статическом состоянии, однако содержат недостаточно сведений об адаптационных возможностях организма. В частности они определяют способность организма приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды.

Диагностику адаптационных возможностей организма можно отнести к форме донозологической диагностики выявленных изменений, так как при этом определяется состояние организма, предшествующее развитию определенных нозологических форм заболеваний

В ходе исследования использованы методики Г.Л.Апанасенко, Е.А.Пироговой, А.Б.Берсеньевой и Ю.П.Зуихина. В исследовании приняли участие 1010 жителей г. Астаны и северных регионов Казахстана.

Во всех возрастных категориях более высокий уровень физического состояния выявлен среди лиц женского пола ( $64,15 \pm 1,95\%$ ) в сравнении с мужским ( $20,83 \pm 2,04\%$ ), что обусловлено совокупностью генетических факторов и образа жизни. Достоверных различий в значениях показателя адаптационного потенциала среди мужчин и женщин не выявлено, однако количество женщин с высокими адапта-

ционными возможностями ( $62,7 \pm 1,96\%$ ) было выше, чем мужчин ( $55,99 \pm 2,5\%$ ). Индекс физического состояния и адаптационные возможности были выше среди подросткового населения ( $84,4 \pm 4,05\%$ ) и имели закономерную тенденцию к снижению с возрастом. В  $74,4 \pm 0,31\%$  случаев это обусловлено ухудшением функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Сравнительный анализ адаптационных возможностей населения по регионам показал их однонаправленное изменение с индексом физического состояния. Наименьшие значения адаптационного потенциала, свидетельствующие о высокой степени адаптации, выявлены среди жители г. Астана ( $54,56 \pm 3,52\%$ ). Наихудшие показатели наблюдались среди жителей сел Заря и Убаганское, что, по всей вероятности, обусловлено различиями в уровнях дохода, образования, а также доступности спортивно-оздоровительных учреждений.

### რეზიუმე

მოსახლეობის ჯანმრთელობის შეფასება ნოზოლოგიამდელი დიაგნოსტიკის მონაცემების მიხედვით

ნ.სელიკინა, ა.აბდულდაევა, ს.ტარდუბაევა, გ.დოსჯანოვა, გ.კუანიშბაევა

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნურ-სულტანი, ყაზახეთი

საექიმო შემოწმების დროს გამოყენებული სამედიცინო კვლევის თანამედროვე მეთოდები მცირე ინფორმაციას იძლევა გარემოს ცვლადი პირობების მიმართ ორგანიზმის ადაპტაციის განმსაზღვრელი შესაძლებლობების შესახებ.

მოსახლეობის ჯანმრთელობის ობიექტური შეფასებისა და გამაჯანსაღებელი ღონისძიებების ეფექტურობის ამაღლებისათვის აუცილებელია ორგანიზმის ადაპტაციური შესაძლებლობების დიაგნოსტიკა, რაც შეიძლება მიეკუთვნოს გამოვლენილი ცვლილებების ნოზოლოგიამდელი დიაგნოსტიკის ფორმას.

კვლევაში გამოყენებულია გ. აპანასენკოს, ე. პიროგოვას, ა. ბერსენიევის და ი. ზუიხინის მეთოდები. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო ქ. ასტანას და ჩრდილოეთ ყაზახეთის რეგიონების 1010 მოსახლემ.

ყველა ასაკობრივ კატეგორიაში ფიზიკური მდგომარეობის უფრო მაღალი დონე გამოვლინდა ქალებში ( $64,15 \pm 1,95\%$ ), მამაკაცებთან შედარებით ( $20,83 \pm 2,04\%$ ), რაც განპირობებულია გენეტიკური ფაქტორების და ცხოვრების წესის მოქმედების ერთობლიობით. ადაპტაციური პოტენციალის მაჩვენებლების სარწმუნო განსხვავებები ქალებსა და მამაკაცებს შორის არ

გამოვლენილა, თუმცა მაღალი ადაპტაციური შესაძლებლობების ქალების რაოდენობა ( $62,7 \pm 1,96\%$ ) იყო მეტი, ვიდრე მამაკაცებისა ( $55,99 \pm 2,5\%$ ).

ფიზიკური მდგომარეობის ინდექსი და ადაპტაციური შესაძლებლობები უფრო მაღალი იყო მოზარდ მოსახლეობაში ( $84,4 \pm 4,05\%$ ), ასაკის მატებასთან ერთად შემცირების კანონზომიერი ტენდენციით. შემთხვევათა  $74,4 \pm 0,31\%$ -ში ეს განპირობებული იყო გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქი სისტემების ფუნქციური მაჩვენებლების გაუარესებით.

რეგიონების მიხედვით მოსახლეობის ადაპტაციური შესაძლებლობების შედარებითმა ანალიზმა აჩვენა მათი ერთგვაროვანი ცვლილებები ფიზიკური მდგომარეობის ინდექსთან მიმართებით. ადაპტაციური პოტენციალის მინიმალური მნიშვნელობები, რაც ადაპტაციის მაღალ ხარისხზე მიუთითებს, გამოვლინდა ასტანას მოსახლეობას შორის ( $54,56 \pm 3,52\%$ ). ყველაზე ცუდი მაჩვენებლები აღინიშნა სოფლების ზარია და უბაგანსკოე მოსახლეობაში, რაც, სავარაუდოდ, გამოწვეულია შემოსავლის და განათლების დონის, ასევე, სპორტულ-გამაჯანსაღებელ დაწესებულებებთან წვდომის განსხვავებით.

## STATE OBLIGATIONS IN PROVISION OF THE PRIMARY PHYSICIAN'S RIGHT TO MEDICAL PRACTICE AS ENTREPRENEURSHIP IN LIGHT OF TRANSFORMATION OF THE HEALTH CARE SYSTEM IN UKRAINE

<sup>1</sup>Deshko L., <sup>2</sup>Bysaga Y., <sup>2</sup>Kalyniuk S., <sup>2</sup>Bysaga Y.

<sup>1</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv; <sup>2</sup>Uzhhorod National University, Ukraine

Radical transformation of the health care system is being conducted nowadays in Ukraine [16]. Its main goal is to provide all Ukrainian citizens with equal access to quality healthcare services [17]. On March 30, 2018, the National Health Service of Ukraine was established as the central executive body that implements basic principle of medical reform namely “money goes after the patient”, so that the State pays for the cost of actually provided medical services. This payment mechanism is gradually replacing payment for every single place model used to exist in Ukraine [15]. The National Health Service of Ukraine enters into contracts with entities providing primary medical aid. They are: communal, private medical institutions, doctors being individual entrepreneurs providing primary medical aid. The National Health Service of Ukraine, on equal rights basis pays for the provision of guaranteed package of primary care services to all the above-mentioned entities having become partners of the Service. For the first four months of functioning the Service paid UAH 1.6 billion for provisions based on a single tariff.

To enter into agreement with the National Health Service of Ukraine and to receive costs from the budget for the provision of primary care to patients who have chosen their doctor are entitled to doctors practicing as individual entrepreneurs [6], implementing their right to this type of business activity in the field of health care as a general medical practice in accordance with the Article #42 of the Constitution of Ukraine [8]. As of April 2019, there are 107 physicians-entrepreneurs who are partners with the National Health Service in Ukraine. Together they provide primary health care services to nearly 100,000 patients, and receive income according the number of declarations signed with patients [6].

Public health and private interests must be respected when conducting business activities in the field of health care on general medical practice.

Thus, the doctor obtains entrepreneurial status and enters into agreement with the National Health Service of Ukraine to receive funds for the provision of primary health care to patients guaranteed by the state. At the same time, the doctor being an entrepreneur, carries out business activity at his own risk and is responsible for his obligations by all his property, including property acquired not in connection with the implementation of entrepreneurial activity. From the Parts 3-4 of the Article #42 of the Constitution of Ukraine it follows that the state must protect competition of business activities in the field of health care. Unlawful restriction of competition and unfair contest are not allowed.

No less important is that the state is to create conditions for effective and accessible health care for all citizens, which corresponds Part 3 of the Article #49 of the Constitution of Ukraine. Health care should be provided free of charge in public and community healthcare facilities. In addition, according to the Article #42 of the Constitution of Ukraine, it goes about that the state is obliged to control the quality of all types of medical services and provisions.

Therefore, in the relationship of the doctor as a sole proprietor who provides primary medical care to the patient and of the

state in the context of transformation of the health care system in Ukraine, where there is a question not only on the rights and duties of doctor and patient, but also being the matter of the state. It is well known, that according to the Article #3 of the Constitution of Ukraine the assertion and protection of human and citizen rights and freedoms is the main responsibility of the state. There is no exception that the state has the obligation to ensure the right of physicians being entrepreneurs providing primary health care. In the context of thorough reform of the health care system in Ukraine, the issue of maintaining fair balance between private and public interests becomes crucial.

The purpose of this article is to identify the responsibilities of the state to ensure the right of a physician-entrepreneur providing primary medical aid to carry out this type of entrepreneurial activity in the field of health care as a general medical practice in the light of the transformation of the health care system in Ukraine.

*Research methods.* The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as concerning those used in legal science: methods of analysis and synthesis, formal logic, comparative law etc.

Currently, under the Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms [7], the right to perform entrepreneurial activity is the structural element of property rights that is attributed to the second generation of universally recognized human rights, therefore being protected unreservedly to its recognition within a particular jurisdiction. In this sense, it was enshrined in the Article #17 of the Universal Declaration of Human Rights in 1948 [2], which corresponds to Parts V and D of the Article #5 of the Convention on Liquidation of All Forms of Racial Discrimination [9]. Within the framework of the European Regional Human Rights Protection System, Article #1 of the Protocol 1 to the Convention on the Protection of Rights and Fundamental Freedoms (1950) can be distinguished. The logic of the provision of this norm is clearly reflected by the European Court of Human Rights in “Sporrong and Lönnrot vs. Sweden”, where the Article contains three separate regulations. The first of general norms proclaims the principle of peaceful possession of property; the second rule refers to cases of deprivation of property and subordinates it to certain conditions being placed into the second sentence of Part one. The third norm recognizes that countries have the right, in particular, to control the use of property in accordance with the common interest by introducing laws which they consider necessary for the purpose; this provision is in the Part two [13].

The main normative indication of the first Clause of the Article under review is the consolidation of substantive law of the possible widest content of the object and subject composition. The second Clause provides procedural safeguards that protect the sphere of freedom of peaceful possession of property, so the first part of the analyzed norm is fully dedicated to defining the subjective right of a person, and finally the third Clause that reflects sovereign right of the state to regulate property relations, i. e. already connected with the actual right, which, however, should not contradict the subjective right of a person for peace-

ful possession of his property. That is why, when applying the second part of the analyzed norms, the key jurisdiction fact to be determined by the European Court of Human Rights is to keep to fair balance between private and public interests.

It is the duty of the state to establish effective regulatory and organizational mechanisms to secure the right of a doctor being individual-entrepreneur providing primary medical care in order to carry out this type of business activity in the field of health care as a general medical practice.

As it is noted above, the right for business activity is enshrined in the Article #42 of the Constitution of Ukraine. The Commercial Code of Ukraine [1] establishes, in accordance with the Constitution of Ukraine, the legal bases of economic activity, which grounds on the diversity of economic entities of different forms of ownership.

The Verkhovna Rada of Ukraine (the Parliament of Ukraine) adopted the Law of Ukraine “On State Registration of Legal Entities, Individuals-Entrepreneurs and Public Formations” dated May 15, 2003 [3]. On the basis of the Constitution of Ukraine and this Law, Ukraine has adopted other normative legal acts that regulate relations that arise in the sphere of state registration. The doctor is supposed submit to the center of administrative services the following documents: passport, individual tax number, application stating the code of economic activities – “General medical practice” (86.21) [4]. Usually, the next day a certificate of entrepreneur on state registration is issued to the doctor. After that, the doctor as an entrepreneur is registered with the tax authorities. The doctor is supposed to be provided with the place for medical practice. It must meet the requirements of the State Building Norms of Ukraine “Buildings and Structures. DBN Healthcare Facilities B.2.2-10-2001” and Established Sanitary Standards. Also, the doctor as an entrepreneur is provided with equipment in accordance with the Model of logistical equipment of health care institutions and entrepreneurs providing primary medical care (Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine dated 26.01.2018 #148).

Article #12 of the Commercial Code of Ukraine establishes the means of state regulation of economic activity, including the sphere of healthcare: state order; licensing, patenting and quotas; technical regulation; application of standards and limits; regulation of prices and tariffs; provision of investment, tax and other privileges; providing grants, compensations, targeted innovations and subsidies. The conditions, volumes, spheres and procedure of application of certain types of state regulation of economic activity in the sphere of healthcare are determined by the Commercial Code of Ukraine, other legislative acts of Ukraine, as well as programs of economic and social development.

According to Article #12 of the Commercial Code of Ukraine, licensing is the means of state regulation in the field of economy aimed at ensuring unified state policy in this sphere and protecting economic and social interests of the state, society and particular consumers. Relationships in regards of licensing of medical practice are regulated by the Law of Ukraine “On Licensing of Certain Types of Business Activities” [5]. Individuals-entrepreneurs who provide primary health care are subject to be licensed.

The Cabinet of Ministers of Ukraine approved the Licensing Conditions for conducting business activities in medical practice (resolution of March 28, 2016 No. 285 [11]). The license conditions set the organizational, personnel and technological requirements for the licensee’s material and technical base, which are obligatory for performing in the course of conducting business

activity in medical practice, and also defines an exhaustive list of documents that are appended to the application for obtaining a license for conducting business activity in medical practice. The license is issued by the Ministry of Healthcare of Ukraine.

Property rights are protected when the property exists. Taking into account comparatively broad interpretation of the concept of “property”, which covers both physical objects and assets, in the case-law of the European Court of Human Rights to delineate the boundaries of the distribution by individuals of their legal requirements for tangible or intangible objects, which is essential to prove “legitimate anticipation” or “legitimate expectation” [10].

The doctor being individual-entrepreneur providing primary medical care is subject to register in the electronic healthcare system. The physician is to select and to install medical information system and register himself as a doctor in this system. Only then the doctor being an individual-entrepreneur can sign declarations with patients. This is to be done on electronic healthcare system. In order to receive costs for the services provided it is necessary to sign contract with the National Health Service. This can be done at any time [15]. The money for the signed declarations under the contract with the National Health Service of Ukraine goes directly to the bank account of the doctor (individual-entrepreneur). Along with it the state is obliged to transfer funds to the doctor. Despite the fact that the concept of “legitimate anticipation” often refers to payments by the state, which may vary depending on economic and social policy in each specific area, nevertheless the European Court of Human Rights gives the following substantiation in support of its position: “when the essence of a person’s claim is related to the property right, the person to whom it is granted may be considered to have “legitimate anticipation”, if there is sufficient basis for such a right is approved in national law. As it is stated in the resolution of the European Court of Human Rights in the case “Kopetsky vs. Slovakia”, the concept of “legitimate anticipation” as it should be more specific than being a mere hope, and of course it should be based on legitimate provision or legal act like a court decision [12].

There are some basic law in Ukraine: Laws of Ukraine “On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Improving Legislation on the Activities of Health Care Institutions” of 06/04/2017 # 2002; “On State Financial Guarantees for the Provision of Medical Services and Medicines” dated 19.10.2017 No. 2168-VIII; “On Improving the Availability and Quality of Health Care in Rural Areas” of 14.11.2017 No. 2206-VIII; «On Amendments to the Budget Code of Ukraine» dated 07.12.2017 № 2233-VIII; Resolutions of the Cabinet of Ministers of Ukraine: “On Approval of the Order of Establishing Hospital Districts” of 9/9/2016 # 932; “Some Issues of Implementation of the Pilot Project on Changing the Financing Mechanism for the Provision of Medical Assistance in Selected Research Institutions of the National Academy of Medical Sciences” of 14.06.2017 #425; “On Approval of the Methodology for Calculating the Cost of Medical Services” dated 27.12.2017 No. 1075; “On the Establishment of the National Health Service of Ukraine” dated 27.12.2017 No. 1101; «On Amendments to Annex 2 to the Licensing Conditions for Conducting Business Activities in Medical Practice» of December 27, 2017 No. 1105; «On Amendments to Annex 1 to the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of April 5, 2014 No. 85» of March 28, 2018 No. 270; “Some Issues of the Public Health Board on the National Health Service” of March 28, 2018 # 271; “On Approving the Procedure of Using the Funds Provided in the State

Budget for the Provision of Primary Health Care to the Population” of March 28, 2018 No. 283; «On approval of requirements to the provider of public health services, with which the main administrative distributive bodies enter into contracts on medical care of the population» of March 28, 2018 No. 391; “On Approval of the Procedure for Implementation of State Guarantees of Public Health Care under the Program of Medical Guarantees for Primary Care for 2018” of April 25, 2018 No. 407; “On Some Issues Regarding Health Care Contracts Under the Health Guarantee Program” of April 25, 2018 # 411; “On Some E-Health Issues” of April 25, 2018, No. 411, and others; Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine “On Approval of the Concept of Health Care Financing Reform” of 30.11.2016 #1013-p; “On Approval of the Concept of Reforming the Mechanisms of Public Procurement of Medicines and Medical Devices” of 23.08.2017 #582-p; “On Approval of the Action Plan for the Implementation of the Healthcare Financing System Reform Concept for the Period up to 2020” dated 15.11.2017 #-p. etc.; Orders of the Ministry of Healthcare of Ukraine: “On testing of components of the electronic system of exchange of medical information necessary for launching a new model of financing at the primary level of providing medical care” dated 07.09.2017 No. 1060; «On Amendments to the Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine of September 7, 2017 #1060» of March 7, 2018 # 461; “On Approval of the Procedure for Choosing Primary Care Doctor and Forms of Declaration on Choosing Primary Care Doctor” dated 19.03.2018 #503; “On Approval of the Procedure for Primary Care Assistance” dated 19.03.2018 #504 and others.

Therefore, the National Health Service of Ukraine is obliged to transfer to the bank account of a physician-entrepreneur providing primary care, funds based on declarations signed with patients in order to provide a guaranteed package of primary medical care services for these patients.

The Ministry of Healthcare of Ukraine has approved the list of medical services that primary care physicians should provide (Order # 504, March 19, 2018). In addition to diagnosis, treatment, taking care after chronic patients and prevention of diseases, this list also includes a certain amount of research, vaccination on the calendar of vaccinations, prescribing for medicines and certificates, including sick leaves.

The doctor being individual-entrepreneur providing primary medical care can enter into an agreement with existing laboratories, to which he pays for the medical analysis. The payment is made from the funds received for the treatment of patients, since these costs are included in the capital rate. Prescription of medicines under the program “Affordable Medicines” can be prescribed by a doctor-entrepreneur providing primary medical care starting from April 1, 2019. The program is administered by the National Health Service of Ukraine. From now on, prescriptions for the program are written by doctors only on the electronic health care system using medical information system installed at the doctor’s office. To perform this there is to be an appropriate module supplied. It doesn’t matter where the patient lives and where the prescription was issued. A physician-entrepreneur providing primary medical care is supposed to be licensed by the Ministry of Healthcare of Ukraine; this doctor is quite the same treating physician as other doctors working at state and public healthcare institutions and, accordingly, has the same rights as others, including issuing sick leaves. The doctor-entrepreneur does not need state accreditation to issue sick leaves. A physician (including doctors-entrepreneurs) may issue a sick leave for the period of up to five calendar days, with a fur-

ther extension on up to ten calendar days. Doctors who provide medical assistance as sole proprietors may also prescribe vaccination. The Order #280 of the Ministry of Health of Ukraine of February 1, 2019 approved the corresponding changes to the “Regulations on the organization and carrying out of preventive vaccinations”. Medicines for preventive vaccinations, purchased at the costs of budget funds, are provided, among others, by individual-entrepreneurs having been licensed for the right to conduct business activities in medical practice and concluded contracts with the National Health Service of Ukraine, in accordance with the Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine, dated 27 February 2019 #473 “On Approval of the Procedure for Distribution and Transfer of Immunobiological Medicines (Vaccines) and Medical Devices Used for Preventive Vaccinations”.

The taxation mode is varying significantly. Instead of the income tax on individual-entrepreneur of the third group usually chosen by doctors, they pay 5% of their total income. That is from any funds debited onto the account of the individual-entrepreneur a single tax is to be paid. The amount of a single social contribution is determined by the doctor-entrepreneur. Its minimum is 22% of the minimal salary. With this single social contribution, a minimum pension is accumulated by the doctor, and the amount of the single social compensation is calculated by the doctor for his being on a sick leave. The minimum single social contribution entails the calculation of sick leave from the minimum salary. If a doctor pays a larger single social contribution, he or she receives larger social protection.

Thus, in the most general form, the positive obligations of the state require from the national authorities introducing and taking up all reasonable and appropriate measures the guarantee of doctor’s right to be in business, its security, protection and implementation promoting in each case [14]. The European Court of Justice emphasizes that it does not matter whether substantive right under the Convention on Human Rights and Fundamental Freedoms is ensured by the positive obligations of the state or requires just non-interference within its implementation [14].

The state also has an obligation to establish legislative framework basis that includes proper court to allow doctors-entrepreneurs who claim that their rights are violated, to effectively assert their rights and exercise them. If the state does not do this, it will not fulfill its duty to defend the rule of law and prevent arbitrariness.

#### Conclusions.

1. It is established that the right to conduct entrepreneurial activity is a structural element of free peaceful possession of property in the meaning of the Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms. The first part of the Article #1 of Protocol 1 to the Convention norms is dedicated to the subjective right of a person; and just the third provision reflects sovereign right of the State to regulate property relations, that is being already linked to objective law. The aforementioned objective right must not be contrary to the subjective right of a person for peaceful possession of his property. It is emphasized because of when applying to the second part of the Article 1, Protocol 1 to the Convention, the key legal fact to be determined by the European Court of Human Rights is to maintain a fair balance between private and public interests.

2. The elements of the mechanism for ensuring the rights of doctors being individuals-entrepreneurs providing primary health care to carry out this type of business activity in the field of health care as a general medical practice have been specified: 1) subject - state; 2) norms of law, the functional purpose of which is the regulation of social relations arising when ex-

exercising general medical practice by a physician-entrepreneur providing primary health care; 3) legal acts, interpretative and legal acts, acts of application of norms of law; 4) legal facts; 5) the legal connection between the subjects of social relations that arise during the implementation of the general medical practice by a physician-entrepreneur providing primary health care; 6) regulatory and organizational and legal guarantees of ensuring the rights of individuals-entrepreneurs providing primary health care to carry out this type of business activity in the field of health care as a general medical practice. It is emphasized that the right of a doctor as individual-entrepreneur providing primary medical aid, that is to carry out general medical practice corresponds to the obligation of the state on effective provision of this right.

The system of state obligations for ensuring the right of doctors being individuals-entrepreneurs, that have become partners of the National Health Service of Ukraine, is to carry out this type of business activity in the field of health care as a general medical practice has been determined. It is grounded that the duty of the state is to provide effective legal and organizational lawful mechanisms to ensure the above-mentioned right of doctor-entrepreneur.

3. The conducted analysis has developed the concept of “legitimate anticipation” or “legitimate expectation” further, which often regards payments made by the state that depend on economic and social policies in each sphere. It is proved that a doctor-entrepreneur having become a partner of the National Health Service of Ukraine has a “legitimate anticipation” in order to be credited by the bank on the grounds of declarations signed with patients to provide package of primary health care services guaranteed to these patients. The state is obliged to provide such payments. If the payments fail to be provided, so the country’s economic, social or healthcare policy cannot be an excuse for the state, because there is sufficient basis for such a doctor’s right in national law, and no disputes as for the proper interpretation and application of national law.

## REFERENCES

1. Господарський кодекс України: Закон України від 16 січня 2003 р. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/436-15>.
2. Загальна декларація прав людини від 10 грудня 1948 р. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_015](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015).
3. Закон України «Про державну реєстрацію юридичних осіб, фізичних осіб - підприємців та громадських формувань» від 15 травня 2003 р. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/755-15>.
4. Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 2 березня 2015 р. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19>.
5. Класифікація видів економічної діяльності ДК 009:2010. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/vb457609-10>.
6. Ковтонюк П. Як відкрити приватну медичну практику лікарю-ФОП [online]. Available at: [https://moz.gov.ua/uploads/2/11945-moz\\_digest\\_15\\_2019.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/11945-moz_digest_15_2019.pdf).
7. Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод 1950 р. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_004](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_004).
8. Конституція України від 28 червня 1996 р. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254к/96-вр>.
9. Міжнародна конвенція про ліквідацію всіх форм расової

дискримінації від 21 грудня 1965 р. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995\\_105](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_105).

10. Міжнародний захист прав людини: Підручник. У 2-х томах. Том 2. / Л.М. Дешко, О. А. Альонкін, Н. А. Буличева та ін.; за заг. ред. Л. М. Дешко. Київ : КНТЕУ, 2020. 460 с.
11. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики» від 2 березня 2016 р. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/285-2016-п>.
12. Рішення Європейського суду з прав людини в справі «Копецький проти Словаччини» («Kopecky v. Slovakia»): Available from: [http://hudoc.echr.coe.int/engpress#{"display":\["1"\], "dmdocnumber":\["800730"\]}](http://hudoc.echr.coe.int/engpress#{).
13. Рішення Європейського суду з прав людини в справі «Спорронг і Лённрот проти Швеції» (Sporrong and Lönnroth v. Sweden) від 23 вересня 1982 р. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/980\\_098](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/980_098).
14. Христова Г. Позитивні обов’язки держави у сфері протидії дискримінації // Вісник Національної академії правових наук України; 2013. № 4 (75): 11-20.
15. Що змінилося за рік після прийняття закону про медичну реформу [online]. Available at: <https://moz.gov.ua/article/reform-plan/scho-zminilosja-za-rik-pislja-prijnjattja-zakonu-pro-medichnu-reformu-->
16. Buletsa S., Dshko L. Comprehensive Reforms of the Health Care System in Different Regions of the World // Medicine and Law; 2018. 37:4: 683-700. Available from: <https://heinonline.org/HOL/LandingPage?handle=hein.journals/mlv37&div=52&id=&page=>
17. Buletsa S., Dshko L., Zaborovskyy V. The peculiarities of changing health care system in Ukraine // Medicine and Law; 2019. 38: 3: 427-442.

## SUMMARY

### STATE OBLIGATIONS IN PROVISION OF THE PRIMARY PHYSICIAN’S RIGHT TO MEDICAL PRACTICE AS ENTREPRENEURSHIP IN LIGHT OF TRANSFORMATION OF THE HEALTH CARE SYSTEM IN UKRAINE

<sup>1</sup>Deshko L., <sup>2</sup>Bysaga Y., <sup>3</sup>Kalyniuk S., <sup>2</sup>Bysaga Y.

<sup>1</sup>Taras Shevchenko National University of Kyiv; <sup>2</sup>Uzhhorod National University, Ukraine

In the article issues of state obligations to ensure the right of a doctor-entrepreneur providing primary medical care to such a type of business activity in the healthcare sector as general medical practice are under study. The attention is focused on the fact that the relevance of the research of this issue is challenged by the lack of comprehensive theoretical investigations, as well as practical necessity in the light of the transformation of the healthcare system of Ukraine. Attention is drawn to the fact that in 2018 the National Health Service of Ukraine was established as the central executive body. The having existed model for paying for every single place in the hospital in Ukraine is being replaced by a new model for financing the health system. The National Health Service of Ukraine being the Budget distributor implements basic principle of the medical reform “*money goes after the patient*”. The commanding-administrative model of relations has been replaced by a contractual one: The National Health Service of Ukraine pays for the provision of guaranteed

package of primary medical care services along with medical institutions and doctors as individual-entrepreneurs having become partners of the Service. The purpose of the article is to identify the obligations of the state to ensure the right of a doctor being individual-entrepreneur providing primary medical care to carry out such a type of business activity in the healthcare sector as general medical practice in the light of the transformation of the Ukrainian healthcare system. The object of the study is social relations that arise when the state ensures the right of doctors-entrepreneurs providing primary medical care. The methodological basis of the study is the general and special methods of scientific knowledge (formal logical method, comparative legal, structural logical). The system of obligations of the state to ensure the right of doctors-entrepreneurs having become partners of the National Health Service of Ukraine carrying out such a type of business activity in the healthcare sector as general medical practice is determined. The legal and organizational mechanisms for ensuring this right are analyzed. The

assessment of their effectiveness is given. Attention is paid on the practice of the European Court of Human Rights, which is the source of law for member-states of the European Council. The concepts of “legitimate anticipation” or “legitimate expectation” are analyzed, which often relate to government payments that depend on economic and social policies in each sphere. It is argued that the doctor-entrepreneur having become a partner of the Service, has a “legal anticipation” so that funds should be transferred to his bank account on the basis of declarations signed with patients to provide them with a package of primary medical care services guaranteed to these patients. The state is obliged to provide such payments. If payments fail to be provided, the county’s economic, social, or health policy cannot be an excuse for the state.

**Keywords:** doctor, general medical practice, primary medical health care, entrepreneurship, the right for entrepreneurship, business activity in the healthcare sector, healthcare system, state obligations.

## РЕЗЮМЕ

### ОБЯЗАННОСТИ ГОСУДАРСТВА ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРАВА НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧОМ, ОКАЗЫВАЮЩИМ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ, В СВЕТЕ ТРАНСФОРМАЦИИ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

<sup>1</sup>Дешко Л.Н., <sup>2</sup>Бысага Ю.М., <sup>2</sup>Калинюк С.С., <sup>2</sup>Бысага Ю.Ю.

<sup>1</sup>Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко; <sup>2</sup>Ужгородский национальный университет, Украина

В статье рассматривается вопрос обязанностей государства по обеспечению права врача – физического лица-предпринимателя, оказывающего первичную медицинскую помощь, на такой вид предпринимательской деятельности в сфере здравоохранения как общая медицинская практика. Акцентируется внимание на том, что актуальность исследования этого вопроса вызвана отсутствием комплекс

ных теоретических разработок, а также практической необходимостью ввиду кардинальной трансформации системы здравоохранения Украины. Обращается внимание на то, что в 2018 году была создана Национальная служба здоровья Украины – центральный орган исполнительной власти. Существующая ранее в Украине модель оплаты койко-мест заменяется новой моделью финансирования системы здравоохранения. Распорядитель бюджетных средств – Национальная служба здоровья Украины – реализует основной принцип медицинской реформы «деньги идут за пациентом». На смену командно-административной модели отношений пришла контрактная: Национальная служба здоровья Украины оплачивает предоставление гарантированного пакета услуг первичной медицинской помощи наряду с медицинскими учреждениями и врачам – физическим лицам-предпринимателям, которые стали партнерами Службы. Цель исследования – определить обязанности государства по обеспечению права врача - физического лица-предпринимателя, который оказывает первичную медицинскую помощь, на осуществление такого вида предпринимательской деятельности в сфере здравоохранения как общая медицинская практика в свете трансформации системы здравоохранения Украины. Объектом исследования являются общественные от-

ношения, возникающие при обеспечении государством права врачей - физических лиц-предпринимателей, оказывающих первичную медицинскую помощь. Методологической основой проведенного исследования являются общие и специальные методы научного познания (формально-логический метод, сравнительно-правовой, структурно-логический). Определена система обязанностей государства по обеспечению права на осуществление такого вида предпринимательской деятельности в сфере здравоохранения, как общая медицинская практика, врачами - физическими лицами-предпринимателями, которые стали партнерами Национальной службы здоровья Украины. Проанализированы нормативно-правовой и организационно-правовой механизмы обеспечения данного права. Дана оценка их эффективности. Акцентируется внимание на практике Европейского суда по правам человека, которая является источником права в государствах-участницах Совета Европы. Проанализированы концепции «законного ожидания» или «правомерного ожидания», которые часто касаются проведения выплат государством, и которые зависят от экономической и социальной политики в каждой сфере. Аргументируется, что врач – физическое лицо-предприниматель, который стал партнером Службы, имеет «законное ожидание» на перечисление ему средств на банковский счет на основании подписанных с пациентами деклараций для предоставления гарантированного этим пациентам пакета услуг первичной медицинской помощи. Государство несет обязанность осуществлять такие выплаты. В случае неосуществления таких выплат – для государства не может служить оправданием государственная экономическая политика, социальная, или политика в сфере здравоохранения.

## რეზიუმე

სახელმწიფოს ვალდებულებები პირველადი სამედიცინო დახმარების გამწევი ექიმის მიერ სამედიცინო პრაქტიკის სამეწარმეო საქმიანობის განხორციელების უფლების დაცვის თვალსაზრისით, უკრაინის ჯანდაცვის სისტემის ტრანსფორმაციის შუქზე

<sup>1</sup>ლ. დეშკო, <sup>2</sup>ი. ბისაგა, <sup>2</sup>ს. კალინიუკი, <sup>2</sup>ი. ბისაგა

<sup>1</sup>ტ. შევჩენკოს სახ. კიევის ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>უეგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია სახელმწიფოს ვალდებულებები ექიმის – ფიზიკური პირი-მეწარმის მიერ პირველადი სამედიცინო დახმარების გაწევის უფლების უზრუნველყოფასთან დაკავშირებით სამეწარმეო საქმიანობის ისეთ სახეობაზე ჯანდაცვაში, როგორცაა ზოგადი სამედიცინო პრაქტიკა. ყურადღება გამახვილებულია იმაზე, რომ ამ საკითხის კვლევის აქტუალობა განპირობებულია კომპლექსური თეორიული დამუშავებების არარსებობით, ასევე, საკითხის პრაქტიკული აუცილებლობით უკრაინის ჯანდაცვის სისტემის კარდინალურ ტრანსფორმაციასთან დაკავშირებით.

ჩატარებული კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენდა სამეცნიერო შემეცნების ზოგადი და სპეციალური მეთოდები (ფორმალურ-ლოგიკური, შედარებით-სამართლებრივი, სტრუქტურულ-ლოგიკური). განსაზღვრულია სახელმწიფოს ვალდებულებების

სისტემა უკრაინის ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის პარტნიორი ექიმების – ფიზიკური პირი-მეწარმეების მიერ პირველადი სამედიცინო დახმარების გაწევის უფლების უზრუნველყოფასთან დაკავშირებით სამეწარმეო საქმიანობის ისეთ სახეობაზე ჯანდაცვაში, როგორცაა ზოგადი სამედიცინო პრაქტიკა. გაანალიზებულია აღნიშნული უფლების უზრუნველყოფის ნორმატიულ-სამართლებრივი და ორგანიზაციულ-სამართლებრივი მექანიზმები. შეფასებულია მათი ეფექტურობა. ყურადღება გამახვილებულია ადამიანის უფლებათა ევროპის სასამართლოს პრაქტიკაზე, რომელიც ევროპის საბჭოს წევრ-ქვეყნებში სამართლის წყაროს წარმოადგენს. გაანალიზებულია “კანონიერი მოლოდინის” ან “სამართლიანი მოლოდინის” კონცეფციები, რომლებიც ხშირად ეხება სახელ-მწიფოს მიერ გადახდების განხორციელებას და დამოკიდებულია ეკონომიკურ და სოციალურ პოლიტიკაზე თითოეულ სფეროში. არგუმენტირებულია, რომ ექიმს – ფიზიკურ პირს-მეწარმეს, რომელიც უკრაინის ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის პარტნიორი გახდა, აქვს “კანონიერი მოლოდინი”, რომ მის საბანკო ანგარიშზე დაირიცხოს სახსრები პაციენტებთან გაფორმებული დეკლარაციის საფუძველზე, რომელიც პაციენტებს პირველადი სამედიცინო დახმარების მომსახურების პაკეტის მიღების გარანტიას აძლევს. სახელმწიფოს აქვს ვალდებულება, განახორციელოს ასეთი გადახდები. აღნიშნულის განუხორციელებლობა არ შეიძლება გამართლებული იქნეს სახელმწიფო ეკონომიკური, სოციალური პოლიტიკით, ან პოლიტიკით ჯანდაცვის სფეროში.

\* \* \*