

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (304-305) Июль-Август 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 7-8 (304-305) 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),
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 Гогешашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Димитрий Кордзаиа, Теймураз Лежава,
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава,
Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; 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), 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, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze,

Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti,

Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board

7 Asatiani Street, 4th Floor

Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91

995 (32) 253-70-58

Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.

3 PINE DRIVE SOUTH

ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

WEBSITE

www.geomednews.org

Phone: +1 (917) 327-7732

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაეიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Kosenkov A., Stoliarchuk E., Belykh E., Sokolov R., Mayorova E., Vinokurov I. RESULTS OF RESECTION METHODS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH GIANT PYLORODUODENAL ULCERS COMPLICATED BY PERFORATION AND BLEEDING	7
Клименко М.В. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TGF- β 1 В ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ	13
Грабский А.М. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ АРМЕНИИ	19
Sklyarova V., Kyshakevych I., Volosovsky P., Sklyarov P., Kupchak I.M. EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH DISORDERS OF REPRODUCTIVE HEALTH.....	27
Центило В.Г., Удод А.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ СУПРАГИОИДНОЙ И СУПРАОМОГИОИДНОЙ ШЕЙНОЙ ДИССЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ.....	32
Virstiuk N., Matkovska N. PARAMETERS OF FIBRINOLYTIC AND ANTIFIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS ASSOCIATED WITH ADIPOSITY	37
Kravchun P., Kadykova O., Narizhnaya A., Tabachenko O., Shaparenko O. ASSOCIATION OF CIRCULATING ADIPONECTIN, RESISTIN, IRISIN, NESFATIN-1, APELIN-12 AND OBESTATIN LEVELS WITH HYPERTENSION AND OBESITY	43
Тарасенко О.М., Кондратюк В.Е., Таранчук В.В., Кармазина Е.М., Кармазин Я.М. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ДОБАВЛЕНИЕМ СИНБИОТИКА НА ДИНАМИКУ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПОДАГРИЧЕСКИМ ПОЛИАРТРИТОМ.....	48
Sokolenko M., Sokolenko L., Honchar H., Sokolenko A., Andrushchak M. THE ADVANCEMENTS IN TREATMENT OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH HERPETIC INFECTION	56
Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N. ASPECTS OF NUTRITION IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE	62
Авагимян А.А., Манукян И.А., Навасардян Г.А., Челидзе К.Л., Рисованный С.И. АТЕРОГЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИСБИОЗА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ (ОБЗОР)	69
Абрамов С.В., Кириченко А.Г., Корнацкий В.М., Огоренко В.В., Томах Н.В. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ УЧАСТНИКА БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ И СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ.....	74
Курмышев М.В., Стасевич Н.Ю., Златкина Н.Е., Романов А.С., Каргон Е.А., Зарецкая Э.Г. ИСТОРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СОЗДАНИЯ «КЛИНИК ПАМЯТИ» В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ.....	80
Труба Я.П., Радченко М.П., Головенко А.С., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С ГИПОПЛАЗИЕЙ ДУГИ АОРТЫ.....	85
Herasymenko O., Klimanskyi R., Zharikov S., Herasymenko V. CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ACUTE LYMPHADENITIS IN CHILDREN	91
Panko N., Tsiura O., Shevchenko N., Zimnytska T. LIVER LESION IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH DIFFERENT DURATION OF METHOTREXATE TREATMENT	95

Усенова О.П., Моренко М.А., Ковзель Е.Ф., Шнайдер К.В., Влащенко К.Г. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ STAT3 GOF, АУТОИММУННОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИНДРОМА	100
Khoroshukha M., Ivashchenko S., Bosenko A., Biletska V., Kovalenchenko V. GENDER-ASSOCIATED EFFECTS OF SEROLOGICAL MARKERS OF BLOOD GROUPS ON THE DEVELOPMENT OF ATTENTION FUNCTION OF YOUNG ADOLESCENT ATHLETES	103
Макалкина Л.Г., Ихамбаева А.Н., Ахмадьяр Н.С., Калиева Ш.С., Кузиков А.М. АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРАХ ЗА 2015-2017 ГГ. В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН.....	111
Безарашвили С.И. ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВИНЦА В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. ТБИЛИСИ.....	117
Yaremenko L., Grabovoi A., Cherkasov V., Lakhtadyr T., Shepelev E. REACTIONS OF ASTROCYTES AND MICROGLIA OF THE SENSORIMOTOR CORTEX AT LIGATION OF THE CAROTID ARTERY, SENSITIZATION OF THE BRAIN ANTIGEN AND THEIR COMBINATION.....	122
Pugovkin A., Erkudov V., Sergeev I., Khananashvili Y. THE PHYSIOLOGICAL BASIS FOR ASSESSMENT OF HAEMODYNAMIC PARAMETERS BY MEANS OF ARTERIAL PRESSURE PULSE WAVEFORM ANALYSIS IN PERIPHERAL ARTERIES	127
Seliukova N., Boyko M., Kustova S., Misiura K., Kamyshan A. PUBERTY GENESIS OF FEMALES-OFFSPRING RATS BORN TO MOTHERS WITH FETOPLENTAL INSUFFICIENCY	135
Васецкая О.П., Зубко Е.С., Проданчук Н.Г., Кравчук А.П., Жминько П.Г. ВЛИЯНИЕ N-ОКСИД-2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ.....	141
Чануквадзе И.М., Кикалишвили Л.А., Джандиери К.Д., Отарашвили Р.Т., Джандиери Л.А. АДАПТАЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПОРТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ХОЛЕСТАЗЕ (ОБЗОР).....	148
Kodanovi L., Jokhadze M., Metreveli M., Berashvili D., Bakuridze A. INTRODUCTION OF AROMATIC PLANTS IN THE BATUMI BOTANICAL GARDEN AND THEIR RESEARCH FOR THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS	153
Chomakhashvili N., Chomakhashvili Z., Zosidze N., Franchuki K. ERGONOMIC PRINCIPLES IN MEDICINE AND DENTISTRY (REVIEW).....	158
Бараташвили З.З., Казахашвили Н.А., Герзмава О.Х. ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА РАБОТЫ СТАЦИОНАРОВ ГРУЗИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID 19 (ОБЗОР).....	163
Слипченко С.А., Шишка А.Р., Булеца С.Б., Шишка Н.В., Слипченко А. С. ПРАВОВОЙ РЕЖИМ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ В МЕЖДУНАРОДНОМ ЧАСТНОМ ПРАВЕ	169
Deshko L., Kostenko Y., Koval I., Mikhailina T., Oliinyk O. THE RIGHT TO HEALTH: UKRAINE'S INTERNATIONAL OBLIGATIONS AND FINANCIAL ACTIVITY OF PUBLIC AUTHORITIES IN THE CONTEXT OF REFORMING THE NATIONAL HEALTHCARE SYSTEM.....	177
Kuntii A., Blahuta R., Stetsyk B., Sichkovska I., Harasym P. USE OF SPECIAL MEDICAL KNOWLEDGE BY A PRACTITIONER DURING INTERACTION WITH INVESTIGATOR IN THE INVESTIGATION OF ILLEGAL MEDICAL ACTIVITY	182
Южно А.А., Емельянов В.П., Павликовский В.И., Калашник Е.Н., Сиваш Е.М. РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ ПО МАТЕРИАЛАМ ПРАКТИКИ ЕВРОПЕЙСКОГО СУДА ПО ПРАВАМ ЧЕЛОВЕКА.....	189
Муляр Г.В., Солоненко О.Н., Покальчук М.Ю., Плетнёва А.Е., Домброван Н.В. ПРАВОВОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В УКРАИНЕ	195

RESULTS OF RESECTION METHODS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH GIANT PYLORODUODENAL ULCERS COMPLICATED BY PERFORATION AND BLEEDING

¹Kosenkov A., ¹Stoliarchuk E., ¹Belykh E., ¹Sokolov R., ²Mayorova E., ¹Vinokurov I.

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Despite significant achievements in the medical treatment of gastric and duodenal ulcer, the number of patients with complicated course of the disease in the Russian Federation does not have a stable downward trend. If in economically developed countries, the urgency of this problem has decreased, according to the Ministry of healthcare of the Russian Federation, in recent years the decline in the number of planned operations in peptic ulcer disease 2 times, the number of emergency operations increased 2-3 times [14,26]. One of the remaining problems in the surgical treatment of peptic ulcer complications is complicated giant ulcers of the stomach and duodenum. Stomach ulcers with a diameter of more than 3 cm and duodenal ulcers with a diameter of more than 2 cm are called «gigantic ulcers» [31]. According to available data, giant ulcers are found in 7.7-24.1% of patients with peptic ulcer disease [10,20,37]. The urgency of the problem of surgical treatment of this category of patients is due to a significant number of complications developing in 20-70% of them, as well as a high overall mortality rate, reaching 10-14 %, and postoperative—40% [1,4,5,16,17,25,29,30,34,38]. In most individuals with giant ulcers, bleeding or perforation is combined with scar-ulcer stenosis of the pyloroduodenal region, as well as penetration into neighboring structures and organs [20,26,29,31,36,37]. Bleeding from giant ulcers is often severe, and endoscopic examination shows signs of ongoing bleeding or unstable hemostasis [22], which is the reason for a high probability of its recurrence [9, 13, 32, 39].

During operations for complications of giant ulcers, surgeons often face the need for atypical suturing of the perforation area or the stump of the duodenum [2,3,7]. These circumstances are the cause of a considerable number of such severe, often fatal complications as failure of sutures, postoperative pancreatitis, and damage to the elements of the hepatoduodenal ligament [7,13,19,24,31]. Many authors consider gastric resection to be the most preferable surgery for complicated giant ulcers [3,4,13, 15,18,19,27,28,31,32,35]. Gastric resection, despite the difficulty of performing it in this category of patients, allows not only to eliminate the source of the complication, but also to minimize the likelihood of relapse of the disease.

The effectiveness of any operation is determined based on the study of its results at various times after completion.

Despite many years of extensive discussion in the literature of the results of surgical treatment of complications of gastric and duodenal ulcer, there are few studies that would give a comparative assessment of surgical methods of treatment at various times after surgery in patients with complicated giant pyloroduodenal ulcers [29]. The available work concerns the assessment of the immediate results of various surgical interventions performed for complications of giant ulcers [6,8,11,15,21,23,33].

Material and methods. Our study is devoted to studying the immediate and long-term results of various methods of stomach resection in individuals with complicated giant pyloroduodenal ulcers. The results of various resection methods of treatment

of 35 patients operated at the S.S. Yudin State Medical Center in Moscow from 2000 to 2019 were analyzed. Of these, 20 (57.1%) were operated on for ulcer perforation and 15 (42.6%) were operated on for ulcerative bleeding. There were 27 (77.2%) males and 8 (22.8%) females. The average age of patients was 48.3±2.3 years.

Ulcerative anamnesis occurred in 24 (68.6%) patients, its duration was, on average, 7.7±2.7 years (from 2 to 18 years). Complications of peptic ulcer disease in the anamnesis occurred in 9 (25.7%) patients: ulcer perforation in 3 and ulcerative bleeding in 6 patients. Previously, 4 (11.4%) patients were operated on: 3 of them for ulcer perforation. All were sutured with a perforated hole, and one person was operated on for ulcerative bleeding, he was stitched bleeding vessels. All 35 patients had two or more complications of peptic ulcer disease. In all cases, there was pyloroduodenal stenosis, mostly compensated or sub-compensated. In another 2 (5.7 %) individuals, along with stenosis of the exit section of the stomach, there was a perforation of the anterior wall ulcer in combination with bleeding from the posterior wall ulcer. Ulcer penetration into adjacent organs or structures was observed in 19 (54.2%) patients.

According to the prevalence of peritonitis in patients with giant ulcer perforation, local peritonitis was observed in 8 cases (40%) with giant ulcer perforation, and in 12 cases (60%) - diffuse peritonitis.

Based on the study of a set of clinical and laboratory data, such as the General condition of patients, hemodynamic parameters, and laboratory data, 12 (80%) of 15 individuals with bleeding had severe or moderate blood loss. In 2 (13.3%) patients, endoscopic examination revealed continued jet bleeding, for which they underwent emergency surgery. For urgent indications, 7 out of 15 (46.7%) patients were operated on due to signs of unstable hemostasis detected during endoscopic examination. Another 6 (40%) patients who were admitted with mild blood loss and no endoscopic signs of unstable hemostasis after stabilization of their condition were performed early planned operations.

Of the 35 patients, 29 (82.8%) had gastric resection performed in the volume of two-thirds, and 6 (17.2%) also had pylorobulbar resection. Of 29 resections in the volume of 2/3 of the stomach, 16 (55.2%) patients underwent Balfour resection with inter-intestinal anastomosis, 8 (27.5%) patients underwent Hofmeister-Finsterer resection, and 5 (17.24%) patients underwent gastric resection in the Roux modification. These gastric resections were performed without vagotomy.

Of the 6 patients who underwent pylorobulbar resection, gastroenteroanastomosis was always formed according to Billroth-I method. In all cases, the operation was supplemented with a bilateral truncal vagotomy. This type of stomach resection was performed as a forced stage of surgery for giant circular pyloroduodenal ulcers, when the surgeon clearly imagined that only suturing the stump of the duodenum was associated with significant technical difficulties, and performing pyloroplasty was impossible.

Table 1. Complications in the early postoperative period in patients after various resection methods of treatment of complicated giant pyloroduodenal ulcers

Complication	Number of patients (rate, %)
Violation of evacuation from the stump of the stomach	8 (36,4%)
Failure of wound healing	2 (5,7%)
Hospital pneumonia	2 (5,7%)
Heart attack	1 (2,6 %)
Pulmonary thromboembolism	2 (5,7%)
Diarrhea	3 (8,6%)

Table 2. Causes of lethality

Cause	Number of patients
Heart attack	1
Pulmonary thromboembolism	2
Cardiovascular failure	2

Results and discussion. We observed that complications in the early postoperative period caused in 18 (51.4 %) patients (Table 1).

The most frequent of them was a clinically significant violation of the evacuation function of the stomach stump, observed in 8 (36.4%) patients. In 4 of them, the cause of gastrostasis was anastomosis (they performed classical gastric resection), and in 4 more patients after pyloroduodenal resection with truncal vagotomy, gastrostasis was caused by parasympathetic denervation of the stump.

Post-vagotomy diarrhea was observed in 3 patients after pyloroduodenal resection: 1 patient has moderate severity, and 2 have mild diarrhea.

Failure of the sutures was observed in 2 (5.7%) patients: one after the Hofmeister-Finsterer resection on the 5th day after the operation, the failure of the anastomosis sutures was diagnosed, and the other also on the 5th day after the Ru resection, the failure of the duodenal stump sutures developed. Complications from the respiratory and cardiovascular systems occurred in 5 patients: nosocomial pneumonia in 2 (9.1%), myocardial infarction in 1 (2.3%), and thromboembolism of the main trunk of the pulmonary artery in 2 (5.7%) patients. 5 (22.7%) patients died after the operation. (Table 2).

The causes of death were myocardial infarction in 1 patient, pulmonary embolism in 2 patients operated for bleeding giant pyloroduodenal ulcers, and increasing cardiovascular failure in 2 patients with suture failure operated for perforated ulcers.

Long-term results were studied in 27 (90.0%) of 30 discharged patients who were examined in stages at least twice: 6-8 months and 2 to 5 years after surgery. When examined 6-8 months after the operation, signs of dumping syndrome were observed in 6 (22.2%) patients: in 4 individuals in a mild degree and in 2 – in a moderate degree of severity. All were resected in the volume of 2/3 of the stomach. Post-vagotomy diarrhea of mild degree occurred in 2 (7.4%) people, they underwent pylorobulbar resection with bilateral truncal vagotomy. Gastrostasis was observed in 3 (11.1%) patients, also after pylorobulbar resection. There are no causes of dumping syndrome in patients after pylorobulbar resection.

In terms of 2 to 5 years, there was a persistent tendency to reduce the number of postoperative complications: dumping syndrome of a mild degree was observed in 4 patients after Hofmeister-Finsterer resection. Post-vagotomy diarrhea and gas-

trostasis phenomena were stopped on the background of medication, and did not occur in the specified period after surgery. None of the individuals examined in the long-term postoperative period had a relapse of the ulcer.

The assessment of the quality of life of patients in the long-term period after surgery was carried out 4.3±0.7 (from 2 to 5 years) years after surgery, and was based on the results of a personal survey using a developed survey map, taking into account the results of instrumental studies conducted in outpatient and inpatient settings. The modified Visick scale [12] was used to evaluate the obtained data. According to this classification, excellent, good, satisfactory and unsatisfactory results were identified:

1. Excellent results: no complaints or symptoms of illness, the person is practically healthy;
2. Good results: the patient is satisfied with the operation, the ability to work is fully preserved, however, a directed survey reveals mild digestive disorders that are easily controlled by the diet;
3. Satisfactory results: mild and moderate digestive disorders that do not have a serious impact on vital activity, but reduce the ability to work, patients need periodic inpatient treatment;
4. Unsatisfactory results: severe disorders that invalidate patients and impair their ability to work. Patients lose weight and need regular treatment, including surgery. This includes all cases of recurrent ulcers and other severe disorders that require repeated operations on the stomach;

All individuals surveyed for 2 to 5 years had excellent (81.4%) and good (18.6%) results (Fig. 1).

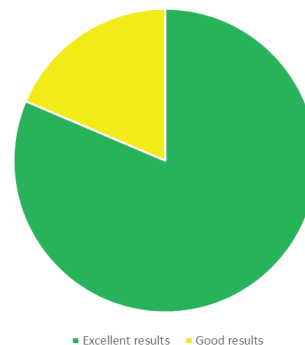


Fig. 1. Assessment of the quality of life of patients in the long term after surgical treatment on the H. Visick scale

These patients, as a rule, did not make complaints, and did not follow a special diet, except for patients with a mild degree of dumping syndrome. The phenomena of dumping were not observed when observing a strict diet consisting in limiting carbohydrates and using food thickeners. No dumping syndrome was observed in patients who underwent pyloroduodenal resection with Billroth-I anastomosis and bilateral truncal vagotomy. There was also no decrease in body weight, gastrostasis, diarrhea, and ulcer recurrence. All operating patients of working age worked in the specialty full-time.

Conclusion. Analysis of available publications on the results of surgical treatment of complicated giant pyloroduodenal ulcers indicates that there is no consensus on the choice of the method of surgery for various complications and their combination, as well as a small number of studies on the comparative evaluation of long-term results of certain interventions [19, 20, 29]. As a rule, the published works discuss the direct results of one, often resection method of surgery in this category of patients. Our work is devoted to evaluating the immediate and long-term results of various resection methods of surgical treatment in patients with perforating and bleeding giant pyloroduodenal ulcers.

We studied the immediate and long-term results of various methods of gastric resection in 35 patients operated at the S. S. Yudin State Medical Center in Moscow from 2000 to 2019. 20 (57.1%) patients were operated on for perforation, and 15 (42.6%) patients underwent surgery for ulcerative bleeding. There were 27 (77.2%) males and 8 (22.8%) females. The average age of patients was 48.3 ± 2.3 years. The diagnosis of peptic ulcer disease was previously made in 24 (68.6%) patients; the duration of the disease was 7.7 ± 2.7 years.

Of the 35 patients, 29 (82.8%) underwent standard gastric resection without vagotomy with Billroth-II anastomosis in various modifications and 6 (17.2%) underwent pylorobulbar resection with Billroth-I anastomosis with bilateral truncal vagotomy.

According to the analysis of the results of surgical interventions, a significant number of early postoperative complications observed in 18 accompanied gastric resection (51.4% of patients): associated with the nature of the operation, 10 and 5 patients had complications from the cardiovascular and respiratory systems.

The most frequent complication due to the nature of surgery was a clinically significant violation of the evacuation function of the stomach stump, which developed in 8 of 35 (22.8%) patients. In 4 patients after pylorobulbar resection, the violation of the evacuation function of the stump was due to its parasympathetic denervation. The remaining 4 patients after standard resection of gastric stasis stump occurred due to maintenance of anastomosis of gastrojejunal anastomosis.

Post-vagotomy diarrhea: observed in 3 out of 6 patients: 1 patient of moderate severity, and 2 patients had a mild degree.

Failure of sutures was observed in 2 out of 35 (5.7%) patients after standard gastric resection: one after resection of Hofmeister-Finsterer and the other after Roux resection.

Complications from the cardiovascular system were observed in 5 (14.3%) patients.

After surgery, 5 (22.7%) patients died: 4 after resection of 2/3 of the stomach and 1 patient after pyloroduodenal resection with truncal vagotomy. All the deceased were operated on urgently: 2 patients for perforation of giant ulcers and 3 patients for continuing profuse bleeding. The causes of death of patients operated on for bleeding were: myocardial infarction in 1 patient, pulmonary embolism in 2 patients. Another

2 patients with duodenal stump suture failure, operated on for perforation of giant ulcers, died from increasing cardiovascular insufficiency.

The analysis of long-term results of surgical interventions showed a persistent decrease in the number of post gastric resection and post-vagotomy disorders (table, diagram), as well as the absence of ulcer recurrence. It should be noted that the phenomena of dumping syndrome observed in patients after standard gastric resection were not severe and were corrected by a lax diet. After pyloroduodenal resection with anastomosis by Billroth-I and truncal vagotomy, manifestations of gastrostasis and diarrhea were stopped in the remote postoperative period.

When assessing the quality of life, there were no unsatisfactory results, all previously operated patients led their usual life, maintained their working capacity, and did not require re-hospitalization.

REFERENCES

1. Castellano, G., et al. The diagnosis of peptic ulcer penetration into the liver by endoscopic biopsy. A report of 2 cases and a review of the literature. // *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 1992; 82(4): 235-238.
2. Chan, Kai Siang, et al. Outcomes of omental patch repair in large or giant perforated peptic ulcer are comparable to gastrectomy. // *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2019; 1-8.
3. Javier, A. et al. Giant duodenal ulcer perforation: a case of innovative repair with an antrum gastric patch. // *REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS* 2012; 104(8): 436-439.
4. Lal, Pawanindra, Anubhav Vindal, N. S. Hadke. Controlled tube duodenostomy in the management of giant duodenal ulcer perforation -a new technique for a surgically challenging condition. // *The American Journal of Surgery* 2009; 198(3): 319-323.
5. Lord, R., et al. Giant gastric ulcers: Malignancy yield and predictors from a 10-year retrospective single centre cohort // *United European Gastroenterology Journal* 2018; 6(7): 1000-1006.
6. Mukhopadhyay, Madhumita, et al. Comparative study between omentopexy and omental plugging in treatment of giant peptic perforation. // *Indian Journal of Surgery* 2011; 73(5): 341-345.
7. Nobori, Chihoko, et al. Giant duodenal ulcers after neurosurgery for brainstem tumors that required reoperation for gastric disconnection: a report of two cases. // *BMC Surgery* 2016; 16(1): 75.
8. Peetsalu, Margot, Ülle Kirsimägi, Ants Peetsalu. Giant Prepyloric Ulcer Haemorrhage: Patient Characteristics, Treatment, and Outcome in 2003–2012 // *Ulcers* 2014.
9. Peetsalu, A., Kirsimägi U., Peetsalu M. Methods of emergency surgery in high-risk stigmata peptic ulcer hemorrhage. // *Minerva chirurgica* 2014; 69(3): 177-184.
10. Raju, Gottumukkala Subba, et al. Giant gastric ulcer: its natural history and outcome in the H2RA era. // *The American Journal of Gastroenterology* 1999; 94(12): 3478-3486.
11. Mukhopadhyay, Madhumita, et al. Comparative study between omentopexy and omental plugging in treatment of giant peptic perforation. // *Indian Journal of Surgery* 2011; 73(5): 341-345.

12. Visick, A. Hedley. A study of the failures after gastrectomy. // Annals of the Royal College of Surgeons of England 1948; 3(5): 266-284.
13. Асадов, С.А. Хирургическое лечение «трудных» и осложненных гастродуоденальных язв. // Хирургия 2002; 11: 64-69.
14. Афендулов, С.А., Журавлев Г.Ю., Смирнов А.Д. Стратегия хирургического лечения язвенной болезни. // Хирургия 2006; 5: 26-30.
15. Базаев, А.В., Королев Б.А., Королев А.С. Современные подходы к лечению гигантских язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Журнал МедиАль 2013; 3(8).
16. Башняк, В.В. Нарушение кровоснабжения культи двенадцатиперстной кишки и его профилактика. // Вестн. хирургии 1984; 134(6): 33-36.
17. Грубник, В.В., Зайчук А.И., Грубник Ю.В. Хирургическое лечение больных с гигантскими язвами желудка. // Клинич. Хирургия 1992; 8: 6-8.
18. Долгушкин, А. Н. Особенности течения и оперативного лечения больных после зашивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки. // Клиническая хирургия 1993; 9-10: 20-21.
19. Жанталинова, Н.А. Выбор хирургической тактики при гигантских язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. // Хирургия 2005; 12: 30-32.
20. Жанталинова Н.А., Андреев Г.Н., Султаналиев Т.А. Большие и гигантские язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – 2006.
21. Жаров, С.В., Нарезкин Д.В., Романенков С.Н. Результаты оперативного лечения пациентов пожилого и старческого возраста с осложненными гигантскими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. // Новости хирургии 2012; 20(2).
22. Жигаев, Г.Ф., Кривигина Е.В., Лудупова Е.Ю. К вопросу о хирургическом лечении осложненных пилородуоденальных и дуоденальных язв. // Acta Biomedica Scientifica 2010; 3.
23. Жигаев, Г.Ф., Кривигина Е.В. Стратегия и тактика при пилородуоденальных и дуоденальных язвах. // Acta Biomedica Scientifica 2011; S4.
24. Коморовский, Ю.Т., Башняк В.В. Сравнительная оценка метода продольного ушивания «трудной» культи двенадцатиперстной кишки. // Клиническая хирургия 1985; 8: 18.
25. Кузин, М.И. Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. // Хирургия 2001; 1: 127-32.
26. Курбонов, К.М., Назаров Б.О. Хирургическая тактика при перфоративных гастродуоденальных язвах, сочетающихся с пенетрацией и стенозом. // Хирургия 2005; 12: 33-35.
27. Курыгин, А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология. СПб.: Питер 2001; 480: 174.
28. Мартиросов, Ю.К. Хирургическое лечение гигантских гастродуоденальных язв, осложненных кровотечениями. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт 1997; 6: 73-75.
29. Нагиев, Эльданиз Шакир оглы. Выбор способа операции при осложненных гигантских пилородуоденальных язвах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Нагиев Эльданиз Шакир оглы; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. - М.: 2012; 25.
30. Никитин, Н. А. «Трудная» дуоденальная культя в ургентной хирургии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. // Хирургия 2001; 5: 36-39.
31. Репин, В.Н. и др. Хирургическая тактика и результаты лечения гигантских гастродуоденальных язв, осложненных кровотечениями. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина 2009; 2.
32. Репин В.Н., Возгомент А.О. Оперативное лечение гигантских гастродуоденальных язв, осложненных кровотечениями: Актуальные аспекты госпитальной хирургии. Ижевск: 2002.
33. Репин, В.Н., и др. Хирургическая тактика и причины летальности при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2010; 3: 27-30.
34. Стойко, Ю. М., и др. Язвенные желудочно-кишечные кровотечения. // Хирургия 2002; 8: 32-35.
35. Стойко, Ю. М., Ал. Левчук. Лечебная тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2008; 3(1).
36. Столярчук Е.В., Антонов А.Н., Антонов О.Н., Соколов Р.А., Белых Е.Н., Канадашвили О.В. Осложнение язвы двенадцатиперстной кишки субкомпенсированным стенозом и формированием дуодено-холедохального свища // Московский хирургический журнал 2019; №2 (66): 29-34.
37. Трошин, А.В., Е.В. Фирсов, А.М. Чухраев. Клинико-рентгенологическая диагностика больших и гигантских язв двенадцатиперстной кишки. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт 2001; 11(6): 79-81.
38. Хараберюш, В. А., Кондратенко П. Г. Хирургическое лечение больных с гигантской кровоточащей язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. // Клинич. хир. 1991; 8: 3-7.
39. Шевченко, Ю.Л., А.А. Корзникова, Ю.М. Стойко. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 11 2006: 18-23.

SUMMARY

RESULTS OF RESECTION METHODS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH GIANT PYLORODUODENAL ULCERS COMPLICATED BY PERFORATION AND BLEEDING

¹Kosenkov A., ¹Stoliarchuk E., ¹Belykh E., ¹Sokolov R., ²Mayorova E., ¹Vinokurov I.

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

We studied the immediate and long-term results of various methods of gastric resection in 35 patients operated at the S.S. Yudin State Medical Center in Moscow from 2000 to 2019.

20 (57.1%) patients were operated on for perforation, and 15 (42.6%) patients underwent surgery for ulcerative bleeding. There were 27 (77.2%) males and 8 (22.8%) females. The aver-

age age of patients was 48.3 ± 2.3 years. The diagnosis of peptic ulcer disease was previously made in 24 (68.6%) patients, the duration of the disease was 7.7 ± 2.7 years. Of the 35 patients, 29 (82.8%) underwent standard gastric resection without vagotomy with Billroth-II anastomosis in various modifications and 6 (17.2%) underwent pylorobulbar resection with Billroth-I anastomosis with bilateral stem vagotomy. According to the analysis of the results of surgical interventions, gastric resection was accompanied by a significant number of early postoperative complications observed in 18 (51.4% of patients): associated with the nature of the operation, 10 and 5 patients had complications from the cardiovascular and respiratory systems. The most frequent complication due to the nature of surgery was a clinically significant violation of the evacuation function of the stomach stump, which developed in 8 of 35 (22.8%) patients. In 4 patients after pylorobulbar resection, the violation of the evacuation function of the stump was due to its parasympathetic denervation. The remaining 4 patients after standard resection of gastric stasis stump occurred due to maintenance of anastomosis of gastrojejunal anastomosis. Post-vagotomic diarrhea: observed in 3 of 6 patients: 1 patient of moderate severity, and 2 patients-mild. Failure of sutures was observed in 2 out of 35 (5.7%) patients after standard gastric resection: one after resection of Hofmeister Finsterer and the other after resection for PY.

Complications from the cardiovascular system were observed in 5 (14.3%) patients. After surgery, 5 (22.7%) patients died: 4 after resection of 2/3 of the stomach and 1 patient after pyloroduodenal resection with stem vagotomy. All the deceased were operated on urgently: 2 patients for perforation of giant ulcers and 3 patients for continuing profuse bleeding. The causes of death of patients operated on for bleeding were: myocardial infarction in 1 patient, pulmonary embolism in 2 patients. Another 2 patients with failure of duodenal stump sutures, operated on for perforation of giant ulcers, died from increasing cardiovascular insufficiency. The analysis of long-term results of surgical interventions showed a steady decrease in the number of post gastric resection and post-vagotomic disorders, as well as the absence of ulcer recurrence. It should be noted that the phenomena of dumping syndrome observed in patients after standard gastric resection were not severe and were corrected by a lax diet. After piloroduodenal resection with anastomosis by Billroth-I and stem vagotomy, manifestations of gastrostasis and diarrhea were stopped in the remote postoperative period. When assessing the quality of life, there were no unsatisfactory results, all previously operated patients led their usual lifestyle, maintained their working capacity, and did not require re-hospitalization.

Keywords: giant ulcers, gastric resection, gastric ulcer, vagotomy, peptic ulcer.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕЗЕКЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИГАНТСКИМИ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ПЕРФОРАЦИЕЙ И КРОВОТЕЧЕНИЕМ

¹Косенков А.Н., ¹Столярчук Е.В., ¹Белых Е.Н.,
¹Соколов Р.А., ²Майорова Е.М., ¹Винокуров И.А.

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва;

²Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
Федерального Медико-биологического Агентства, Москва, Российская Федерация

Изучены ближайшие и отдаленные результаты различных способов резекции желудка у 35 больных, оперированных в ГКБ им. С.С. Юдина г. Москвы с 2000 по 2019 г. По поводу перфорации оперированы 20 (57,1%) больных, 15 (42,6%) больным оперативные вмешательства выполнены в связи с язвенным кровотечением. Мужчин было 27 (77,2%), женщин - 8 (22,8%). Средний возраст больных составил $48,3 \pm 2,3$ лет. Диагноз язвенной болезни ранее был поставлен 24 (68,6%) больным, длительность заболевания составила $7,7 \pm 2,7$ лет. Из 35 больных у 29 (82,8%) выполнена стандартная резекция желудка без ваготомии с анастомозом по Бильрот-II в различных модификациях, у 6 (17,2%) - осуществлена пилоробульбарная резекция с анастомозом по Бильрот-I с двусторонней стволовой ваготомией. Как показал анализ результатов оперативных вмешательств, резекция желудка сопровождалась значительным числом ранних послеоперационных осложнений, наблюдавшихся у 18 (51,4%) больных: связанные с характером операции - у 10, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхательной систем - у 5 больных. Наиболее частым осложнением, обусловленным характером оперативного вмешательства, явилось клинически значимое нарушение эвакуаторной функции культи желудка, развившееся у 8 (22,8%) из 35 больных. У 4 больных после пилоробульбар-

ной резекции нарушение эвакуаторной функции культи обусловлено её парасимпатической денервацией. У остальных 4 больных после стандартной резекции желудка стаз культи возник вследствие анастомозита гастроэюнального соустья. Постваготомическая диарея наблюдалась у 3 из 6 больных: у 1 больного средней степени тяжести, у 2 - легкой степени. Несостоятельность швов отмечена у 2 (5,7%) из 35 больных после стандартной резекции желудка: у одного после резекции по Гофмейгер-Финстереру и у другого - после резекции по Ру. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались у 5 (14,3%) больных. После операции умерли 5 (22,7%) больных: 4 после резекции 2/3 желудка и 1 больная после пилорoduodenальной резекции со стволовой ваготомией. Все умершие оперированы экстренно: 2 больных по поводу перфорации гигантских язв, 3 - по поводу продолжающегося профузного кровотечения. Причинами смерти больных, оперированных по поводу кровотечения, явились: инфаркт миокарда - у 1 больного, тромбоэмболия лёгочной артерии - у 2 больных. Еще 2 больных с несостоятельностью швов культи двенадцатиперстной кишки, оперированных по поводу перфорации гигантских язв, скончались от нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. Анализ отдаленных результатов оперативных вмешательств продемон-

стрировал стойкое снижение количества постгастрорезекционных и постваготомических расстройств, а также отсутствие рецидива язвы. Следует отметить, что явления демпинг-синдрома, наблюдавшиеся у больных после стандартной резекции желудка, были нетяжелыми и корригировались нестрогой диетой. После пилородуоденальной резекции с анастомозом по Бильрот-I и

стволовой ваготомии, в отдалённом послеоперационном периоде были купированы проявления гастростаза и диареи. При оценке качества жизни неудовлетворительных результатов не отмечено, все оперированные ранее больные вели привычный для них образ жизни, сохраняли трудоспособность и не требовали повторной госпитализации.

რეზიუმე

პერფორაციით და სისხლდენით გართულებული გიგანტური პილოროდუოდენური წყლულების რეზექციული მეთოდებით მკურნალობის შედეგები

¹აკოსენკოვი, ¹ე.სტოლიარჩუკი, ¹ე.ბელიხი, ¹რ.სოკოლოვი, ²ე.მაიოროვა, ¹ი.ვინოკუროვი

¹მოსკოვის ი.სენჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სენჩენოვის უნივერსიტეტი); ²ფედერალური სამედიცინო-ბიოლოგიური სააგენტოს ფიზიკო-ქიმიური მედიცინის ფედერალური სამეცნიერო-კლინიკური ცენტრი, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

შესწავლილია სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებით ჩატარებული კუჭის რეზექციის ახლო და შორეული შედეგები 35 პაციენტში. პაციენტები ოპერირებულნი იყვნენ ქ. მოსკოვის ს.იუდინის სახელობის საავადმყოფოში 2000-2019 წწ. პერფორაციის გამო ოპერირებული იყო 20 (57,1%) პაციენტი, 15 (42,6%) კი - წყლულოვანი სისხლდენის გამო; მამაკაცი იყო 27 (77,2%), ქალი - 8 (22,8%), საშუალო ასაკი - 48,3±2,3 წ. წყლულოვანი დაავადება დიაგნოსტირებულია 24 (68,6%) პაციენტთან, დაავადების ხანგრძლივობამ შეადგინა 7,7±2,7 წელი. 35 პაციენტიდან 29-ს (82,8%) ჩაუტარდა კუჭის სტანდარტული რეზექცია ვაგოტომიის გარეშე, ანასტომოზით, ბილროთ-II-ის მიხედვით, სხვადასხვა მოდიფიკაციით; 6 (17,2%) პაციენტს ჩაუტარდა პილორობუღბარული რეზექცია ანასტომოზით ბილროთ-I-ის მიხედვით, ორმხრივი ღეროვანი ვაგოტომიით.

ოპერაციული ჩარევების შედეგების ანალიზით ირკვევა, რომ 18 (51,4%) პაციენტში კუჭის რეზექციას თან ახლდა ადრეული პოსტოპერაციული გართულებების მნიშვნელოვანი რაოდენობა: ოპერაციის ხასიათთან დაკავშირებული - 10-ს, 5-ს კი - გართულებები გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქი სისტემების მხრივ. 4 პაციენტის შემთხვევაში პილორობუღბარული რეზექციის შემდეგ ევაკუაციური ფუნქციის დაქვეითება პირობადებული იყო მისი პარასიმპათიკური დენერვაციით. 4 პაციენტში კუჭის სტანდარტული რეზექციის შემდეგ ტაკვის სტაზი განვითარდა გასტროეინური შესართავის ანასტომოზიტის გამო. პოსტვაგოტომიური დიარეა აღინიშნა 3 პაციენტში 6-დან: ერთს - საშუალო სიმძიმის, 2-ს - მსუბუქი ხარისხის. ნაკერების უკმარისობა კუჭის სტანდარტული რეზექციის შემდეგ აღინიშნა 2 პაციენტს 35-დან (5,7%):

ერთს - რეზექციის შემდეგ გოფმესტერ-ფინსტერის მიხედვით, მეორეს - რეზექციის შემდეგ რუს მიხედვით. გართულებები გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ აღინიშნა 5 (14,3%) პაციენტთან. ოპერაციის შემდეგ გარდაიცვალა 5 (22,7%) პაციენტი: 4 - კუჭის 2/3-ის რეზექციის შემდეგ, 1 - პილოროდუოდენური რეზექციის შემდეგ ღეროვანი ვაგოტომიით. ყველა გარდაცვლილი ნაოპერაციები იყო გადაუდებლად: 2 - გიგანტური წყლულის პერფორაციის გამო, 3 - პროფუზული სისხლდენის გამო, მათგან 1-ის სიკვდილის მიზეზი იყო მიოკარდიუმის ინფარქტი, 2-ის - ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია. გიგანტური წყლულის პერფორაციის გამო ნაოპერაციები კიდევ ორი პაციენტი გარდაიცვალა მზარდი გულ-სისხლძარღვოვანი უკმარისობის გამო.

ოპერაციული ჩარევების შორეული შედეგების ანალიზით გამოვლინდა პოსტგასტრორეზექციული და პოსტვაგოტომიური დარღვევების რაოდენობის მყარი დაქვეითება, ასევე, წყლულის რეციდივების არარსებობა. აღსანიშნავია, რომ დემპინგ-სინდრომის მოვლენები პაციენტებში კუჭის სტანდარტული რეზექციის შემდეგ არ იყო მძიმე და კორევირდებოდა არამკაცრი დიეტით. პილოროდუოდენური რეზექციის შემდეგ ანასტომოზით ბილროთ-I-ით და ღეროვანი ვაგოტომიით შორეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში კუპირებულ იქნა გასტროსტაზის და დიარეის გამოვლინებები. სიცოცხლის ხარისხის შეფასების თვალსაზრისით არადაამაკყოფილებელი შედეგები არ აღინიშნა; ყველა ნაოპერაციევი პირი აგრძელებდა ცხოვრების ჩვეულ წესს, ინარჩუნებდა შრომისუნარიანობას და არ საჭიროებდა განმეორებით პოსტიტალიზაციას.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TGF- β 1 В ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Клименко М.В.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования,
кафедра торакоабдоминальной хирургии, Украина*

Современные данные по менеджменту острого панкреатита (ОП) в ведущих хирургических клиниках указывают на высокое количество послеоперационных осложнений, что диктует необходимость перспективного усовершенствования ранней диагностики и хирургической тактики [9,12]. В неотложной панкреатологии приоритетным является поиск объективных и доступных критериев тяжести ОП и инфицированных форм панкреонекроза [1,6,11]. Несмотря на то, что наиболее значимым патогенетическим фактором ОП является воспаление, работ по изучению иммунологических процессов в urgentной хирургии немного. Для выбора лечебной тактики у пациентов с ОП важна ранняя диагностика инфицированной формы панкреонекроза, поскольку определяет необходимость неотложного хирургического лечения [3,6,8]. Диагностическое значение трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) - одного из самых универсальных маркеров, влияющего на кооперацию клеток воспаления в поджелудочной железе (ПЖ) и процессы инициации пролиферации фибробластов, при ОП изучены недостаточно [5,8,13]. Практически не исследована взаимосвязь между уровнем TGF- β 1 в крови и иммуноморфологическими детерминантами воспаления в аутопсийном материале поджелудочной железы у больных инфицированной и стерильной формами панкреонекроза [1,2,7]. Для разработки выбора эффективной тактики оперативного вмешательства в неотложной панкреатологии изучение неизвестных иммуно-морфологических детерминант действия плейотропных цитокинов имеет перспективное значение [1,11,13].

Цель исследования - обосновать выбор хирургической тактики пациентов с острым панкреатитом путем использования уровней трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) в диагностике тяжести, дифференциальной диагностики стерильной и инфицированной форм панкреонекроза.

Материал и методы. Проанализированы результаты комплексного клинично-инструментального обследования 94 пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести: легкой - 20; средней - 12; тяжелой - 62 (34 с инфицированной и 28 со стерильной формой панкреонекроза), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Харьковской ГКБСНМП им. проф. А.И. Мещанинова. Пациенты в группах были репрезентативны по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям. Для определения тактики лечения использовали современные стандарты ведения пациентов: трипсиноген-анионный тест, показатели шкал Ranson, APACHE II, KT-индекса Balthazar, индекса ядерного сдвига (ИЯС), уровни прокальцитонина (ПКТ), IL-6, IL-8, С-реактивный белок (СРБ) [2,4,5,8,12]. Показатели TGF- β 1 в сыворотке крови определялись иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «TGF- β 1 ELISA» (EIA-1864, «DRG» Германия) в первые двое суток и 7-10 сутки го-

спитализации. Для определения патогенетического значения TGF- β 1, особенностей динамики патоморфологической трансформации зон некроза в ПЖ, изучения характера воспалительного процесса, фиброгенеза при разных формах панкреонекроза проведено морфологическое изучение 45 случаев в лаборатории кафедры патологической анатомии ХМАПО: 7 из них получены в результате оперативного вмешательства путем биопсии, 23 - секционный материал, взятый у умерших пациентов с тяжелыми осложнениями ОП, 10 образцов ткани неизменной ПЖ и 5 образцов аутопсийного материала лиц с хроническим панкреатитом. Выделение клинично-морфологических форм деструктивного панкреатита проводилось в соответствии с классификацией В.С. Савельева с соавт. [7].

Для выявления особенностей иммунных клеточных реакций в зонах воспалительного процесса использовались первичные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы ДАКО (Дания), Rada-to-Use. Иммуногистохимическим (ИГХ) методом выявляли экспрессию Т- и В-клеточных кластеров дифференцировки (CD3, CD20), маркера плазматических клеток (CD38), маркера макрофагов (CD68). Экспрессию TGF- β 1 определяли с использованием кроличьих поликлональных антител (ПКАТ) к TGF- β 1(V) Antibody (Santa Cruz Biotechnology, UK). Тенденцию к коллагенообразованию в исследуемых образцах изучали с помощью ПКАТ к Collagen I antibody и COL3A1 antibody [C2C3], C-term (коллагены I, III типов) фирмы GeneTex (Германия), мышинных МКАТ к Collagen IV (CIV22) (коллаген IV типа). Особенности васкуляризации в ткани ПЖ изучались по экспрессии маркера эндотелиальных клеток (CD31 JC 70A) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF - VG1) Rada-to-Use (МКАТ фирма ДАКО, Дания).

Наряду с параметрическим критерием t-Стьюдента, применялся непараметрический критерий ϕ -Фишера. Системный анализ интеркорреляций между различными показателями проводился с использованием методов корреляционных структур, максимального корреляционного пути и линейной корреляции Пирсона. Использован нормированный показатель t-критерия, а для определения диагностических порогов уровня TGF- β 1 в группах больных применялся метод характеристических интервалов по В.С. Генесу (1967). Прогностическая значимость показателей определялась алгоритмами неоднородной последовательной процедурой Вальда-Генкина, с определением прогностических коэффициентов (ПК) и информативности (I) градации показателей.

Результаты и обсуждение. Для выяснения патогенетически значимых пороговых значений TGF- β 1 при различных степенях острого панкреатита проведено сопоставление значений TGF- β 1 с тяжестью ОП в динамике патологического процесса (таблица 1). Анализ данных позволяет утверждать о том, что величины TGF- β 1 в первые 48 часов поступления в стационар, коррелируют со степенью тяжести ОП.

Таблица 1. Показатели трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у пациентов с острым панкреатитом различных степеней тяжести в первые 10 суток госпитализации ($M \pm m$)

Показатель	ОП легкой ст. (n=20)	ОП средней тяжести (n=12)	ОП тяжелой ст. (n=62)
TGF- $\beta 1$ (нг/мл) 24-48 час	40,2 \pm 9,3	80,9 \pm 12,2	155,1 \pm 24,6
P		p<0,001	p<0,001 p1<0,01
TGF- $\beta 1$ (нг/мл) 7-10 сутки	23,8 \pm 4,2	51,6 \pm 14,4	133,8 \pm 18,3
P		p<0,001	p<0,001 p1<0,001

примечание: p – по отношению к легкой степени тяжести ОП; p1 – по отношению к средней степени тяжести ОП

Таблица 2. Показатели трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при стерильных и инфицированных формах панкреонекроза в первые 10 суток госпитализации ($M \pm m$)

Формы панкреонекроза	TGF- $\beta 1$ (нг/мл) 24-48 часов	TGF- $\beta 1$ (нг/мл) 7-10 сутки
Инфицированные формы	186,2 \pm 18,1	163,1 \pm 16,2
Формы (n=34) -выжившие	187,0 \pm 27,8	192,3 \pm 23,5
-летальный исход	173,1 \pm 22,28	133, \pm 12,2
Стерильные формы (n=28)	130,2 \pm 14,3	104,4 \pm 12,8
P	P<0,05	P<0,01 P1<0,05

примечания: p – по отношению между стерильным и инфицированным панкреонекрозом в первые 24-48 часов госпитализации; p1 – по отношению между выжившими и умершими с инфицированным панкреонекрозом в 7-10 суток госпитализации

Таблица 3. Уровни TGF- $\beta 1$, показатели КТ - индекса Balthazar и шкалы APACHE II при различных формах панкреонекрозов в первые сутки госпитализации

Формы панкреонекроза	APACHE II	TGF- $\beta 1$ (нг/мл)	КТ- индекс Balthazar
Стерильные формы (n=28)	9,6 \pm 2,3	130,2 \pm 14,3	5,4 \pm 1,6
Инфицированные формы (n=34)	11,8 \pm 2,2	186,2 \pm 18,1	7,7 \pm 1,4

При определении степени отклонения от норматива уровня TGF- $\beta 1$ у больных ОП различных степеней тяжести с помощью нормированного показателя – t-критерия установлено, что у больных легкой степени имело место незначительное ($t=1,99$; $p<0,05$) увеличение уровня противовоспалительного цитокина. У больных ОП средней тяжести отмечено умеренное ($t=4,78$; $p<0,001$) повышенное содержание TGF- $\beta 1$, а при тяжелой степени близкое к выраженному ($t=5,42$; $p<0,001$) увеличение его уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ОП отмечается прямая корреляция между уровнем TGF- $\beta 1$ и тяжестью заболевания.

Содержание TGF- $\beta 1$ у пациентов с тяжелым ОП представлены в таблице 2, из которой следует, что наличие инфицированного панкреонекроза уже в первые двое суток было на 30 % выше уровня TGF- $\beta 1$ в сравнении с больными со стерильной формой ($p<0,05$). В случае инфицированной формы, как выживших, так и умерших в последующем, различий в величинах TGF- $\beta 1$ не выявлено ($p>0,05$). Анализ распределений уровня TGF- $\beta 1$ у пациентов с инфицированной и стерильной формами панкреонекроза в первые 48 часов показал, что значение TGF- $\beta 1 \leq 150,0$ нг/мл было характерным для стерильного

ОП. Уровень TGF- $\beta 1 \geq 160,0$ нг/мл был более специфичным для инфицированного панкреонекроза ($p<0,001$). Эти данные являются доказательством возможности использования TGF- $\beta 1$ с целью дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза в первые сутки госпитализации.

У пациентов с инфицированным панкреонекрозом достоверно отмечалось две закономерности к 7-10 суткам: у прооперированных выживших TGF- $\beta 1$ оставался по-прежнему высоким-192,3 \pm 23,5(нг/мл), а у умерших в динамике был ниже - 133,6 \pm 12,2 (нг/мл) ($P<0,05$). Выявленная различная степень динамики снижения TGF- $\beta 1$ трактована как принципиально различная адаптивность и реактивность противовоспалительного звена иммунитета при тяжелом ОП. Все это позволяет использовать уровень и динамику TGF- $\beta 1$ у пациентов с тяжелым ОП для ранней дифференциальной диагностики инфицированного и стерильного панкреонекроза. А различия вероятности летального исхода доказывает прогностическое значение уровня цитокина TGF- $\beta 1$ на 7-10 сутки госпитализации.

Учитывая важность параллелей иммунологических и клинично-инструментальных данных, проведен анализ результатов, что представлено в таблица 3.

Средние значения шкалы APACHE II при стерильных и инфицированных формах панкреонекроза различались на 2,2 балла. Согласно значений КТ-индекса Balthazar у всех больных с тяжелым ОП был диагностирован некроз ПЖ. При стерильных формах среднее значение КТ-индекса Balthazar соответствовало $5,4 \pm 1,6$ балла, что расценено как некроз ПЖ около 30 – 50%. При этом среднее значение TGF- β 1 - $130,2 \pm 14,3$ нг/мл предполагало стерильность зон некроза ПЖ. Наоборот, в группе больных с инфицированными формами среднее значение КТ-индекса Balthazar равно $7,7 \pm 1,4$ балла, что указывает на наличие некроза более 50% ПЖ, со средним значением TGF- β 1 - $186,1 \pm 25,1$ нг/мл, указывают на наличие гнойных осложнений. Доказано, что сравнение значений шкалы APACHE II, КТ-индекса Balthazar и уровня TGF- β 1 статистически значимо ($p < 0,05$). А определение коэффициента линейной корреляции Пирсона выявила наличие прямой достоверной корреляции между всеми рассматриваемыми показателями: APACHE II и TGF- β 1 ($r = 0,40$; $p < 0,05$); КТ индексом Balthazar и TGF- β 1 ($r = 0,46$; $p < 0,05$); APACHE II и КТ индексом Balthazar ($r = 0,74$; $p < 0,001$).

Изучение патогенетического значения TGF- β 1 в динамике патоморфологической трансформации зон некроза в ПЖ с учетом характера воспалительного процесса и фиброгенеза в аутопсийном материале поджелудочной железы иммуногистохимическим методом позволило установить нарастание экспрессии TGF- β 1 в ткани по мере прогрессирования тяжести деструктивного панкреатита от стерильных форм к инфицированным. Так распределение TGF- β 1 при стерильных панкреонекрозах в стромах местами было комковатым, в виде крупных гранул, в других участках реакция была пылевидной. Стойкая умеренная позитивная реакция выявлялась и в единичных фибробластах стромы, и в клетках эндотелия сосудов (рис. 1).

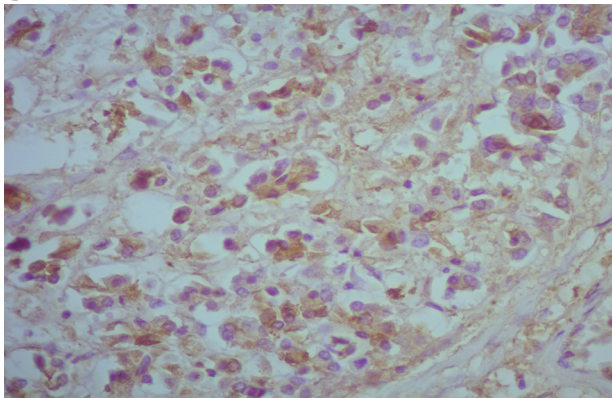


Рис. 1. Умеренная неравномерная экспрессия TGF- β 1 в стромах и ацинарных эпителиоцитах при стерильном панкреонекрозе. Реакция с ПККАТ TGF- β 1 (V) Antibody, $\times 400$

ИГХ-реакция с антителами к TGF- β 1 при инфицированном ПН была выраженной, интенсивной (+++), диффузной. Если при стерильных ПН мы расценивали ее, как умеренную и наблюдали в волокнах стромы ПЖ и цитоплазме ацинарных клеток, то в данной группе экспрессия TGF- β 1 отмечалась в сохранившихся фрагментах паренхимы железы, в стромах органа, эндотелии сосудов, а также в клетках воспалительного инфильтрата – нейтрофилах, макрофагах. Фокусы позитивного окрашивания выявлялись даже в некротизированных тканях (рис. 2 и 3).

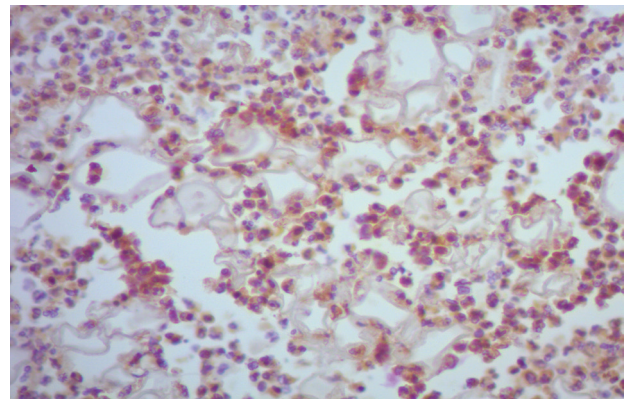


Рис. 2. Экспрессия TGF- β 1 в активированных лимфоцитах, нейтрофилах и макрофагах при инфицированном панкреонекрозе. Реакция с ПККАТ TGF- β 1 (V) Antibody, $\times 400$

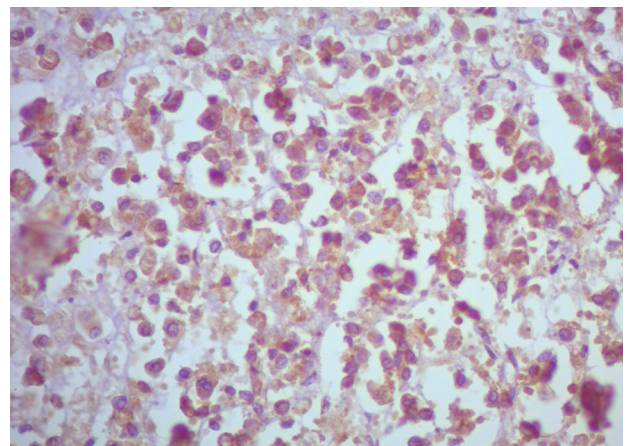


Рис. 3. Выраженная экспрессия TGF- β 1 в ацинарных клетках поджелудочной железы при инфицированном панкреонекрозе. Реакция с ПККАТ TGF- β 1 (V) Antibody, $\times 400$

Экспрессия TGF- β 1 нарастала по мере прогрессирования тяжести деструктивного панкреатита от стерильных форм к инфицированным. В неизменной ткани ПЖ она выявлялась лишь в стромах. При стерильном панкреонекрозе была умеренной не только в интерстиции, а и в цитоплазме ацинарных клеток, в единичных лимфоцитах зон ПЖ, граничащих с некрозом. В образцах ткани ПЖ с инфекционными осложнениями экспрессия данного маркера была максимальной, выявлялась практически во всех ацинарных клетках, клетках эндотелия, макрофагах и полях некроза.

Количественное увеличение TGF- β 1 в ткани железы при смене форм-фаз деструктивного ОП, способствовало накоплению коллагенов I и III типов на периферии зон некрозов и усилению реакции с коллагеном IV типа не только в базальных мембранах сосудов и выводных протоков, но и в волокнах сохранившейся стромы органа. Синхронно с TGF- β 1 появлялась и нарастала экспрессия VEGF. Необходимо отметить, что нарастание экспрессии TGF- β 1 в ткани ПЖ свидетельствовало о снижении активности иммунной системы пациентов, что подтверждалось отсутствием иммунореактивных Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате и предрасполагало к развитию гнойно-деструктивных форм панкреонекроза.

Таблица 4. Результаты выполненных хирургических вмешательств в группах больных с тяжелым острым панкреатитом

Этап лечения	Метод лечения	II группа (n=20)		I группа (n=42)	
		Число вмешательств (%)	Средние сроки операций (сутки)	Число вмешательств (%)	Средние сроки операций (сутки)
I этап	1	1 (5%)	11,0	11 (26,2%) P< 0,05	7,5±4,5
	2	15 (75%)	1,8±1,0	12 (28,6%) P< 0,001	1,7±1,5
	3	4 (20%)	4,9±4,0	19 (45,2%) P< 0,05	2,3±1,8
Итого на I этапе:		20 в т.ч. 2 ЭПСТ	2,7±2,1	42 в т.ч. 1 ЭПСТ	3,5±1,6
II этап	1	1 (5%)	16,0	13 (31,0%) P< 0,01	13,6±5,0
	2	0	–	1 (2,4%) P> 0,05	7,5
	3	4 (20%)	8,7±4,5	6 (14,3%) P> 0,05	11,4±9,5
Итого на II этапе:		5 (25%)	10,4±5,5	20 (47,6%) P< 0,05	12,3±7,7
Всего:		25 в т.ч. 2 ЭПСТ		62 в т.ч. 1 ЭПСТ P< 0,001	

Оценка выбора хирургической тактики пациентов с острым тяжелым панкреатитом была проведена в I (n=42) и II (n=20) группах. В I группу вошли 42 пациента с тяжелым ОП ведение которых соответствовало современным протоколам [11,12], группу II составили 20 пациентов с ОП тяжелой степени, у которых, для определения тактики хирургического лечения дополнительно использовали уровень TGF-β1 в диагностике тяжести, дифференциальной диагностики стерильной и инфицированной форм панкреонекроза.

Алгоритм определения тяжести ОП и формы панкреонекроза предполагал следующую трактовку: оценка состояния по Ranson <3 и APACHE II <9 баллов подтверждали «легкое» течение ОП (отечный панкреатит, мелкоочаговый ПН); при оценке Ranson ≥ 3 баллам и APACHE II ≥ 9 баллов диагностировали тяжелый ОП. Следующим этапом выполнялась СКТ и определяется КТ – индекс Balthazar. КТ – индекс от 0 до 3 баллов соответствовал категориям А, В, С по Balthazar и указывал на некроз от 0 до 30% ПЖ; КТ – индекс от 4 до 6 баллов соответствовало категориям С, D по Balthazar и некрозу ПЖ от 30 до 50%. В случае КТ – индекса от 7 до 10 баллов пациент относился к категориям D, E по Balthazar с некрозом ПЖ более 50%. При КТ – индексе Balthazar ≤ 3 баллам, то есть при отечной форме ОП или мелкоочаговом ПН больному показано проведение интенсивной терапии. Хирургическое лечение в данном случае не показано, так как некроз ПЖ отсутствует, или не превышает 30% и нет признаков инфицирования зоны некроза. В дальнейшем состояние больного ежедневно оценивалось по шкале APACHE II. В случае ухудшения состояния пациента в виде роста значений шкалы APACHE II ≥ 9 баллам, предполагали нарастание системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, и повторно выполнялись СКТ и вычислялся КТ – индекс Balthazar. При КТ – индексе Balthazar от 4 до 6 баллов и уровне прокальцитонина (ПКТ) <2 нг/мл, TGF-β1 <80,0 нг/мл применяли первый метод ле-

чения (дренирование отдельных скоплений жидкости под контролем УЗИ). В случае не изменяющихся значениях КТ – индекса Balthazar и ПКТ ≥ 2 нг/мл, а TGF-β1 ≥ 80,0 <120,0 нг/мл, как правило, применяли первый и/или второй метод лечения. Лапароскопическое вмешательство в этом случае оправдано при остром деструктивном холецистите, а применение пункционных методов лечения под контролем УЗИ может выполняться как первый этап перед выполнением «полуоткрытых» и «открытых» дренирующих операций.

В случаях, когда КТ - индекс Balthazar соответствовал 7-10 баллам, TGF-β1 в пределах ≥ 120,0 <150,0 нг/мл и ПКТ принимал значения менее 2 нг/мл первым этапом выполняли первый и/или второй метод лечения. При КТ - индекс Balthazar 7- 10 баллов и уровня TGF-β1 >150,0 нг/мл, ПКТ >2 нг/мл, осуществляли третий метод лечения.

Уменьшение значений шкалы APACHE II расценивали как положительный результат лечения. В случае ухудшения состояния пациента после первого этапа хирургического лечения, то есть в течение последующих суток наблюдения значения шкалы APACHE II повышались на 4 балла, то выполнялась контрольная СКТ, определение уровней TGF-β1, ПКТ и ИЯС. Если значение КТ- индекса Balthazar повышалось на 2 – 3 балла, то проводился второй этап хирургического лечения, при котором использовались первый или третий методы.

Результаты выполненных вмешательств в группах на разных этапах хирургического лечения (количество, средние сроки операций, летальность, осложнения, сроки госпитализации) изложены в таблице 4.

Хирургическое лечение пациентов с ОП предполагало с определенными методами дренирующих вмешательств. Первую группу составили: дренирование острых жидкостных скоплений под контролем УЗ исследования (при наличии изолированных острых скоплений жидкости, абсцесса ПЖ, парапанкреатической клетчатки (ППК), сальниковой сумки, брюшной полости и только при отсутствии призна-

ков перитонита или флегмоны забрюшинной клетчатки (ЗК). Вторую - лапароскопия, санация и дренирование брюшной полости (мелко- и крупноочаговые формы стерильного ПН в сочетании с деструктивными формами острого холецистита). Третью - «полуоткрытые» и «открытые» дренирующие операции (при инфицированном крупноочаговом панкреонекрозе, абсцессах, бактериальном перитоните, флегмоне ЗК). Различия в этапах лечения состояла в том, что метод лечения каждого больного изменялся в зависимости от тяжести его состояния, объема поражения ПЖ и ЗК, а так же в зависимости от наличия гнойных осложнений и их локализации в динамике лечения. «Закрытые» виды операций включали следующие варианты: лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки; люмбоскопия; дренирование забрюшинной клетчатки трубчатыми дренажами; чрескожное дренирование панкреатогенных абсцессов, постнекротических кист под УЗИ и КТ контролем. «Полуоткрытые»: минилапаротомии; лапаротомия, некрсеквестрэктомия, санация и дренирование зон некроза и инфицирования ПЖ и ЗК, с установкой силиконовых трубчатых активных дренажей с налаживанием промывных систем. «Открытые» включали: лапаростомию; панкреатооментобурсостомию; люмботомию. По нашему мнению, нецелесообразно объединять эти виды дренирования в одну группу, так как они различны по способам визуализации очагов некроза ПЖ и значительно отличаются по степени инвазивности.

Анализ данных указывает на положительный эффект внедренного подхода: во II-ой группе средние сроки выполнения операций на первом этапе лечения выполнены в среднем на 0,8 суток раньше, на втором этапе лечения выполнено хирургических вмешательств в 1,9 меньше по сравнению со I-ой группой и в 4 раза меньше ($p < 0,05$), чем на первом этапе. Следовательно, во II группе второй этап лечения потребовался 25,0% пациентам (а в I-ой 47,6 %), что подтверждает снижение необходимости повторных операций во II-ой группе. Второй этап лечения в I-ой группе был выполнен в среднем на 1,9 суток позже ($p < 0,05$). Сравнение послеоперационной летальности показал более низкие показатели во II-ой группе-15,0%, а в I-ой группе - 21,4%.

Выводы. 1. У пациентов с тяжелым ОП уровень и динамика TGF- β 1 является клинически значимыми для ранней диагностики инфицированного панкреонекроза и тяжести ОП. Значения шкалы APACHE II, концентрации TGF- β 1 и КТ – индекса Balthazar в группе больных с инфицированным ПН достоверно выше, чем в группе с его стерильными формами в первые 48 часов госпитализации.

2. Сопоставление клинико-диагностического значения TGF- β 1 в определении характера, объема панкреонекроза и морфологических особенностей в поджелудочной железе при стерильных и инфицированных формах тяжелого ОП методом иммуногистохимии подтвердили патогенетическую роль цитокина в степени воспаления, деструкции, характера фиброза и пролиферации фибробластов. При патоморфологическом исследовании ПЖ методом иммуногистохимии экспрессия TGF- β 1 нарастала по мере прогрессирования тяжести деструктивного панкреатита от стерильного панкреонекроза к инфицированным формам и сопровождалось отсутствием иммунореактивных Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате, накоплением коллагенов I и III типов на периферии зон некрозов.

3. Положительные результаты хирургической тактики при тяжелом остром панкреатите объясняются ранней

диагностикой степени тяжести острого панкреатита, инфицированного характера панкреонекроза за счет учета в комплексной диагностике уровня TGF- β 1. Оптимизировать подходы к выбору хирургического вмешательства позволяет уменьшить количество повторных вмешательств, снизить послеоперационную летальность на 6,4 % и сократить сроки госпитализации в 1,3 раза.

Результаты настоящей работы и накопленные исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего развития данного направления [1, 5, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белорусец ВН, Карпицкий АС, Летковская ТА. Первый опыт применения иммуногистохимических методов исследования забрюшинной клетчатки в ранней фазе острого некротизирующего панкреатита. Гепатология и гастроэнтерология. 2019; 3(2): 197-205. <http://elib.grsmu.by/handle/files/14707>; <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-197-205>.
2. Велигоцкий НН, Клименко МВ. Значение реактивности противовоспалительного цитокинового звена при остром и хроническом панкреатитах. Світ медицини та біології. 2015; 2(50): 18-22. http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2015_2_5.
3. Велигоцкий Н.Н., Клименко М.В., Тесленко И.В. Клинико-диагностическая и прогностическая значимость цитокина TGF- β 1 при инфицированном панкреонекрозе Харківська хірургічна школа.-2015. -№ 5(74). – С.163-166. ISSN 2308-7005
4. Велигоцкий НН, Арутюнов СЭ, Клименко МВ, Алексанян КА. Гнойно-септические осложнения тяжелых некротизирующих форм острого панкреатита. Сучасні медичні технології. 2019; 3: 37-40. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.9)
5. Клименко МВ. Клиническое значение трансформирующего фактора роста β 1 в диагностике тяжести острого панкреатита. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2015; 3/4(8): 9-13. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/text_2015_3\(4\)_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/text_2015_3(4)_3); <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.38849>
6. Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю. Метод открытой некрэктомии в комплексном лечении острого тяжелого панкреатит /Медицинские новости Грузии. 2020; 1 (298) :7-11. ISSN 1520-0112.
7. Савельев ВС, Филимонов МИ, Бурневич СЗ. Панкреонекрозы. Москва: ООО «Мед. информ. агентство»; 2008. 264 с. ISBN 5-89481-623-8.
8. Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Kozarek RA, Lerch MM, Neoptolemos JP, Shiratori K, Whitcomb DC, Rau BM. The Pancreas : An integrated textbook of basic science, medicine, and surgery. 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Publ.; 2008. 1006 p. ISBN 978-1-405-14664-7.
9. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. The Lancet. 2015 Jul; 386: 85-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60649-8).
10. Liu X, Yu M, Chen Y, Zhang J. Galunisertib (LY2157299), a transforming growth factor- β receptor I kinase inhibitor, attenuates acute pancreatitis in rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2016 Aug; 49(9): e5388. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20165388>.
11. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics. 2017 Feb; 8(1): 10-25. <https://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v8.i1.10>
12. Vege SS, Whitcomb DC, Grover S. Management of acute pancreatitis. Literature review current through: Jun 2018. | This topic last updated: Apr; 12, 2018.

13. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. The Journal of Pathology. 2008 Jan; 214(2): 199-210. <https://doi.org/10.1002/path.2277>.

SUMMARY

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF THE ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINE TGF- β 1 IN THE CHOICE OF SURGICAL TACTICS IN ACUTE PANCREATITIS

Klymenko M.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Thoracoabdominal Surgery, Ukraine

Objective - to present the rationale for the choice of surgical tactics for patients with acute pancreatitis by using the levels of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in the diagnosis of severity and differential diagnosis of sterile and infected forms of pancreatic necrosis.

The data on the study of a comprehensive clinical and instrumental examination of 94 patients with acute pancreatitis of varying severity were analyzed: mild - 20; average - 12; severe - 62 (34 with the infected and 28 with the sterile form of pancreatic necrosis), some features of the content of TGF- β 1 in the blood serum depending on the severity of acute pancreatitis and the form of pancreatic necrosis. Morphological studies of the pancreas (45 cases) in those operated on with severe acute pancreatitis were carried out by immunohistochemistry.

The algorithm for early differential diagnosis of sterile and infected forms of pancreatic necrosis was improved based on the use of the diagnostic coefficient (DK) and the informative (I) significance of indicators: TGF- β 1, ARACNE II, CT-index Balthazar, which made it possible to optimize approaches to the choice of surgical intervention. An immunohistochemical method in the autopsy material of the pancreas revealed an increase in the expression of TGF- β 1 in the tissue as the severity of destructive pancreatitis progresses from sterile to infected forms.

Taking into account the levels of TGF- β 1 in the diagnosis of the severity of acute pancreatitis, differential diagnosis of sterile and infected forms of pancreatic necrosis allows differentiated and timely changes in the strategy of surgical intervention - the choice between "closed", "half-open" and "open" types of surgical operations, reduce the number of repeated interventions and reduce postoperative mortality.

Keywords: acute pancreatitis, transforming growth factor β 1, infected pancreatic necrosis, diagnosis, immunohistochemistry, surgical tactics.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА TGF- β 1 В ВЫБОРЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Клименко М.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра торакоабдоминальной хирургии, Украина

Цель исследования - обоснование выбора хирургической тактики путем использования уровней трансформирующего

фактора роста β 1 (TGF- β 1) в определении тяжести, дифференциальной диагностике стерильной и инфицированной форм панкреонекроза у пациентов с острым панкреатитом.

Проанализированы данные по изучению комплексного клинико-инструментального обследования 94 пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести: легкой - 20; средней - 12; тяжелой - 62 (34 с инфицированной и 28 со стерильной формой панкреонекроза) и особенностей содержания TGF- β 1 в сыворотке крови в зависимости от тяжести острого панкреатита и формы панкреонекроза. Морфологические исследования поджелудочной железы у 45 оперированных с тяжелым острым панкреатитом проведены методом иммуногистохимии.

Усовершенствован алгоритм ранней дифференциальной диагностики стерильной и инфицированной форм панкреонекроза на основании использования диагностического коэффициента и информативной значимости показателей: TGF- β 1, АРАСНЕ II, КТ-индекса Balthazar, что позволило оптимизировать подходы к выбору хирургического вмешательства. Иммуногистохимическим методом в аутопсийном материале поджелудочной железы установлено нарастание экспрессии TGF- β 1 в ткани по мере прогрессирования панкреонекроза от стерильных форм к инфицированным.

Учет уровня TGF- β 1 в определении тяжести острого панкреатита и стерильной и инфицированной форм панкреонекроза позволяет своевременно менять стратегию хирургического вмешательства (выбор между «закрытыми», «полуоткрытыми» и «открытыми» видами хирургических операций), уменьшить количество повторных вмешательств и снизить послеоперационную летальность.

რეზიუმე

ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინ TGF- β 1-ის სადიანოსტიკო და პროგნოზული მნიშვნელობა ქირურგიული ტაქტიკის შერჩევისას მწვავე პანკრეატიტის დროს

მ.კლიმენკო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, თორაკოაბდომინური ქირურგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქირურგიული ტაქტიკის შერჩევის დასაბუთება მატრანსფორმირებელი ზრდის ფაქტორის β 1 (TGF- β 1) დონის გამოყენებით პანკრეონეკროზის სტერილური და ინფიცირებული ფორმების დიფერენციული დიანოსტიკისა და დავადების სიმძიმის ხარისხის განსაზღვრისათვის პაციენტებში მწვავე პანკრეატიტით.

გაანალიზდა სხვადასხვა სიმძიმის მწვავე პანკრეატიტის მქონე 94 პაციენტის კომპლექსური კლინიკური ინსტრუმენტული კვლევების მონაცემები (მსუბუქი - 20; საშუალო სიმძიმის - 12; მძიმე - 62, მათგან 34 - ინფიცირებული, 28 - სტერილური პანკრეონეკროზით), ასევე, სისხლის შრატში TGF- β 1-ის შემცველობის თავისებურებები მწვავე პანკრეატიტის სიმძიმესა და პანკრეონეკროზის ფორმაზე გათვალისწინებით. პანკრეასის მორფოლოგიური კვლევა მწვავე პანკრეატიტის მქონე 45 ნაოპერაციებ პაციენტში ჩატარდა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით.

პანკრეონეკროზის სტერილური და ინფიცირებული ფორმების ადრეული დიფერენციული დიაგნოსტიკის ალგორითმის სრულყოფა განხორციელდა დიაგნოსტიკური კოეფიციენტის და TGF-β1, APACHE II, Balthazar-ის ინდექსის მანევრებლების ინფორმაციული მნიშვნელობის გამოყენების საფუძველზე, რამაც შესაძლებელი გახადა მიდგომების ოპტიმიზება ქირურგიული ჩარევის მეთოდების შერჩევისათვის.

იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით პანკრეასის აუტოფსიურ მასალაზე დადგენილია ქსოვილში TGF-β1-ის ექსპრესიის ზრდა პანკრეონეკროზის პროგრესირების

შესაბამისად - სტერილურიდან ინფიცირებულ ფორმებად.

TGF-β1-ის დონის გათვალისწინება მწვავე პანკრეატიტის სიმძიმის დადგენისა და პანკრეონეკროზის სტერილური და ინფიცირებული ფორმების დიფერენციული დიაგნოსტიკის დროს იძლევა ქირურგიული ჩარევის სტრატეგიის დიფერენციულად და დროულად შეცვლის (არჩევანი “დახურულ”, “ნახევრად ღია” და “ღია” ქირურგიულ ოპერაციებს შორის), განმეორებითი ჩარევებისა და პოსტოპერაციული ლეტალობის შემცირების საშუალებას.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ АРМЕНИИ

Грабский А.М.

*Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци;
Клиника урологии медицинского центра «Измирлян», Ереван, Армения*

Мочекаменная болезнь (МКБ) одно из наиболее распространенных и древнейших заболеваний человека. При продолжительности жизни в пределах 70 лет более чем у 15% популяции имеется риск образования камней почек. На возможность развития данного заболевания не влияют ни возраст, ни страна, ни этническая принадлежность. У большинства пациентов, хотя бы один раз имевших камни, могут образоваться новые. В современных условиях от МКБ погибает очень малое число больных, однако все еще высокая заболеваемость связана с выраженной болью, инфекцией мочевого тракта и обструктивной уропатией [1,2].

Географическое распределение уролитиаза, как правило, взаимосвязано с экологическими факторами риска; высокая распространенность болезни встречается в местах с жарким или сухим климатом (горы, пустыни или тропические районы). Однако генетические факторы и диетические предпочтения усугубляют и превосходят влияние географии. Finlayson В. анализируя имеющиеся географические исследования по изучаемому вопросу выявил распространенность МКБ по странам: США, Британские острова, Скандинавия и Средиземноморье, Северная Индия и Пакистан, Северная Австралия, Центральная Европа, части Малайского полуострова и Китай [2-5]. Страны Ближнего Востока и Закавказья, в том числе и Армения, входят в аридную зону МКБ, что подтверждает актуальность исследуемой проблемы [6].

Заболеваемость по мочекаменной болезни в Армении проявляет стойкую тенденцию роста, что связано не только с улучшением диагностики. Так, в период с 2000 по 2014 гг. впервые диагностированная заболеваемость мочекаменной болезнью увеличилась с 52,2 до 196,2 на 100 000 населения (в 3,8 раза). Общая заболеваемость за тот же промежуток времени увеличилась с 208,9 до 519,6 на 100 000 населения (в 2,5 раза). Таким образом, установлено, что в Армении с

2000 по 2014 гг. наблюдается неуклонный рост показателей как заболеваемости, так и распространенности мочекаменной болезни.

Целью настоящего исследования явилось определение некоторых клинико-эпидемиологических аспектов мочекаменной болезни в Армении.

Мотивом явились следующие основные предпосылки: наблюдающаяся в Армении устойчивая тенденция роста заболеваемости мочекаменной болезнью, не обусловленная лишь повышением качества диагностики; отсутствие систематизированных популяционных исследований в указанной области, хотя республика входит в аридную зону мочекаменной болезни; значительное многообразие климатогеографических достаточно контрастных особенностей Армении, имеющей относительно небольшую территорию; прогнозируемые последствия глобального потепления климата на планете; современные тенденции рассмотрения проблемы уролитиаза с учетом расовых и генетических особенностей; наличие необходимой для анализа информационной базы данных, в основу которой легли результаты собственных клинико-эпидемиологических исследований.

Материал и методы. Для изучения распространенности мочевых камней по регионам Армении согласно химическому составу камня проанализированы данные 793 пациентов, обратившихся на обследование и лечение по поводу мочекаменной болезни с 2006 по 2013 гг. Удаление камней осуществлено как путем медикаментозной терапии, так и хирургическими методами, такими как дистанционная литотрипсия, уретероскопия, перкутанная нефролитотомия, лапароскопическая или открытая хирургия.

Определение химического состава камней производили как методом инфракрасной спектроскопии с помощью спектрометров фирмы «PERKIN ELMER» (Германия) и ALPHA II Kidney Stone Analyzer Bruker Optik GmbH (Германия),

так и обычного химического анализа. Полученные кривые интерпретировали с помощью “Атласа инфракрасной спектроскопии для анализа мочевых камней” [7] и классифицировали по химическому составу в соответствии с рекомендациями EAU Guidelines on Urolithiasis [8].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в изучаемой выборке пациентов с мочекаменной болезнью (г. Ереван и различные регионы Армении) соотношение мужчин и женщин составляет 2:1, что находится в соответствии с данными, полученными рядом исследователей [9,10]. Возраст больных колеблется в пределах от 3 до 74 лет, причем среднее значение нормального распределения Гаусса ($M = 41,7 \pm 1,03$) находится в пределах возрастной группы 40-49 лет, что свидетельствует о преобладании больных наиболее трудоспособного возраста (рис. 1).

Длительность симптомов заболевания к моменту поступления больных колебалась от нескольких часов до 5 лет и более.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов распределения частоты обращаемости пациентов за медицинской помощью по месяцам свидетельствует о том, что первый пик обращаемости находится в пределах с декабря по май, второй пик приходится на август (рис. 2).

Подобное распределение, по всей вероятности, следует объяснить влиянием холодного времени года на обострение хронических воспалительных заболеваний мочевого тракта, в том числе и калькулезного пиелонефрита, в результате чего возрастает число обращений больных за врачебной помощью. Выявлена также корреляция между температурой окружающей среды и сезонной частотой мочекаменной болезни. Установлено, что риск образования мочевых камней более высок в летние месяцы, в большинстве случаев пик

заболеваемости уролитиазом приходится на июль, август и сентябрь [11,12]. Максимально высокие показатели распространенности и частоты новых случаев уролитиаза зарегистрированы спустя 1-2 месяца после достижения максимальной годовой температуры в изучаемой зоне. При длительном пребывании в неблагоприятных микроклиматических условиях с постоянным напряжением терморегуляции возможны стойкие изменения физиологических функций организма, нарушения водно-солевого обмена со значительной потерей жидкости за счет повышенного потоотделения. В условиях метеорологического комфорта теплоотдача испарением пота составляет до 29%. В условиях повышенной температуры среды теплоотдача увеличивается за счет испарения, что и приводит к высокой концентрации мочи и, следовательно, к повышению кристаллизации. Hallson P, Rose G. [13] установили, что в течение летних месяцев у больных МКБ усиливается кристаллурия. У пациентов с тенденцией к образованию мочекаменных или цистиновых камней в вышеуказанных условиях имеется дополнительный риск, так как pH концентрированной мочи становится кислой, а при кислой pH мочи намного ухудшается растворимость мочевой кислоты или цистина.

Результаты сравнительного анализа данных показали, что в Армении процент выявления камня в почке среди пациентов из Еревана и различных регионов достаточно варьирует, при этом значительно выше у больных мужского пола, составляя у мужчин 66,7%, у женщин – 34,6%. Наиболее высокий процент случаев с почечной локализацией камня выявлен среди мужчин следующих областей республики: Сюник – 77,5%, Ширак – 75,5%, Котайк – 70,2%; среди женщин по данному показателю лидирующими являются Арагацотн – 50,0% и Тавуш – 45,0% (рис. 3).

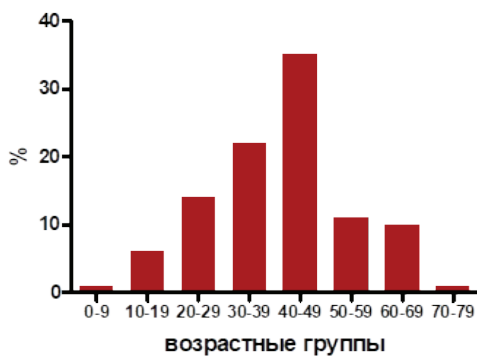


Рис. 1. Гистограмма распределения пациентов по возрасту

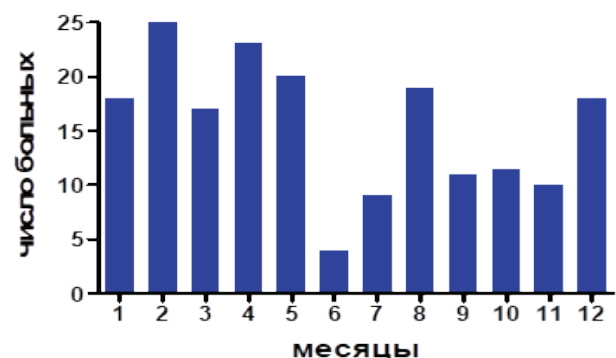


Рис. 2. Диаграмма распределения частоты обращаемости больных по месяцам

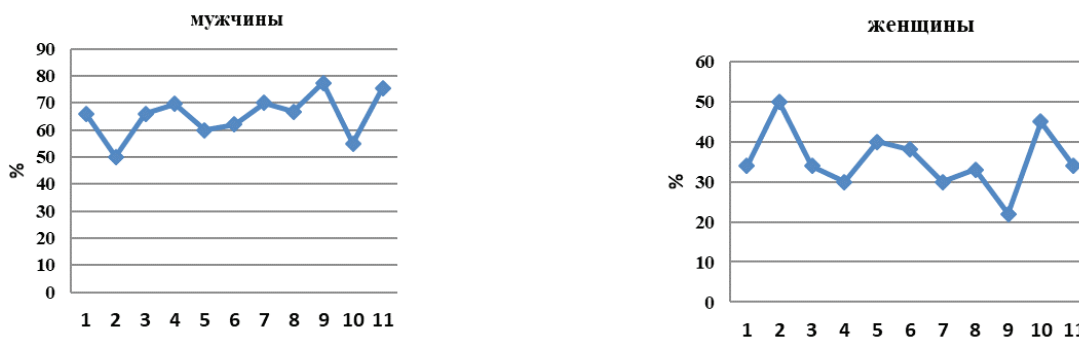


Рис. 3. Сравнительная оценка показателя частоты выявления мочевых камней (в %) у исследованных пациентов.

Обозначения: 1 – Ереван, 2 – Арагацотн, 3 – Арарат, 4 – Армавир, 5 – Вайоц-Дзор, 6 – Гехаркуник, 7 – Котайк, 8 – Лори, 9 – Сюник, 10 – Тавуш, 11 – Ширак

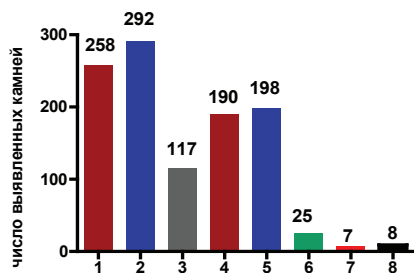


Рис. 4. Диаграмма сравнительной характеристики локализации мочевых камней в общей выборке пациентов (n=793). Обозначения: 1 – правая почка, 2 – левая почка, 3 – обе почки, 4 – правый мочеточник, 5 – левый мочеточник, 6 – мочевого пузыря, 7 – правая почка и мочеточник, 8 – левая почка и мочеточник

В клинико-эпидемиологическом плане существенный интерес представляют данные, касающиеся локализации камней у обратившихся пациентов с мочекаменной болезнью. Установлено, что в наибольшем проценте случаев мочевые камни выявлены в почках, причем почти в равном проценте случаев в правой (23,6%) и левой (26,6%) почке, при этом одновременное наличие камней в обеих почках у 10,6% пациентов. Примерно у одинакового числа пациентов обнаружены камни в правом и левом мочеточниках - 17,3% и 18,1%, соответственно (рис. 4).

Как свидетельствуют изученные данные, существенных гендерных различий в характере локализации мочевых камней у пациентов, обратившихся для оказания медицинской помощи, не выявлено. Однако выявлено резкое преобладание числа мужчин с камнями мочевого пузыря в сравнении с женщинами (24 случая к 1), что свидетельствует о решающем факторе инфравезикальной обструкции в патогенезе камней данной локализации.

В настоящем исследовании применена модель множественного анализа и, в частности, показатели эпидемиологических характеристик риска, среди которых следует особо выделить такие показатели, как отношение шансов (Odds Ratio, OR) и относительный риск (Relative Risk, RR), в основе которых заложен принцип логистической регрессии [14]. Исходя из указанных подходов доказательной медицины, с целью сравнительной оценки уровня риска образования камней среди обратившихся пациентов определены показате-

тели отношения шансов (OR). Установлено, что среди регионов республики наиболее низкий показатель риска камнеобразования (OR<1,0) отмечен в Лори (OR=0,845) и Ереване (OR=0,898), а наиболее высокий у пациентов, проживающих в Гехаркунике (OR=1,437), далее Сюник (OR=1,343) и Ширак (OR=1,334), рис. 5.

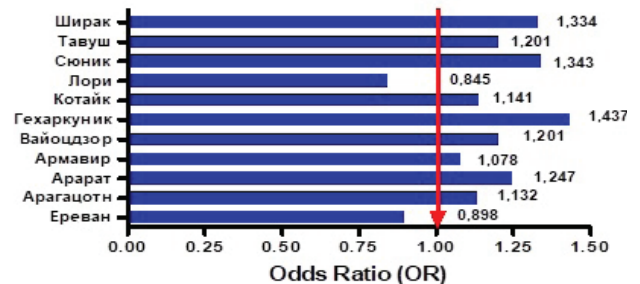


Рис. 5. Гистограмма сравнительной характеристики показателя соотношения шансов относительного риска (OR) камнеобразования у пациентов различных регионов РА

Изучение состава камней, показало, что в исследуемой выборке пациентов доминируют кальций-оксалатные камни (CaOx), ураты (UA) и смешанные камни (MIX). У пациентов из Еревана, которые составили большинство исследуемых – 60%, наиболее часто встречаются оксалатные камни - 52,3%, далее смешанные - 40,3%, затем и камни мочевой кислоты - 5,9%. В целом, наибольший процент CaOx выявлен в Армавирском регионе 58,4%, Котайке (58,3%) и Ереване (52,3%). Самый высокий процент уратных камней обнаружен у пациентов из Тавушского и Сюникского регионов 25% и 17,6%, соответственно. Смешанные камни в наибольшем проценте случаев выявлены среди пациентов из Лорийского (57,1%), Вайоцдорского (53,8%) и Арагацотнского (50%) регионов республики (таблица 1).

Известно, что популяция, проживающая в южных областях имеет повышенный шанс образования мочевых камней. Высокая среднегодовая температура приводит к повышенной потере жидкости и уменьшению объема мочи, в дополнение к чему сильная солнечная радиация ведет к стимулированию эндогенной продукции витамина D и как результат - усилению абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта. Вышеизложенное является одной из причин гиперкальциемии и образования кальций-оксалатных камней.

Таблица 1. Распределение больных по регионам согласно составу камней (n=739)

Регион	Абс. (%)	CaOx	UA	CaCO ₃	CaP	Cys	MIX
Ереван	476 (60,0%)	249 (52,3%)	28 (5,9%)	5 (1,2%)	2 (0,4%)	0	192 (40,3%)
Арагацотн	16 (2,0%)	7 (43,7%)	1 (6,2%)	0	0	0	8 (50,0%)
Арарат	34 (4,3%)	15 (37,5%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)	0	0	14 (41,2%)
Армавир	36 (4,5 %)	21 (58,4 %)	2 (5,5 %)	0	0	0	13 (36,1%)
Вайоц-Дзор	13 (1,6%)	5 (38,5%)	1 (7,7 %)	0	0	0	7 (53,8%)
Гегаркуник	43 (5,4%)	20 (46,5%)	3 (6,9%)	0	1 (2,3%)	0	19 (44,1%)
Котайк	36 (4,5%)	21 (58,3%)	1 (2,7%)	0	0	0	14 (38,9%)
Лори	21 (2,6%)	7 (33,3%)	1 (4,8%)	0	0	1 (4,8%)	12 (57,1%)
Сюник	51 (6,4%)	20 (39,2%)	9 (17,6%)	0	0	0	22 (43,1%)
Тавуш	16 (2,1%)	5 (31,3%)	4 (25,0 %)	0	0	0	7 (43,7%)
Ширак	51 (6,4%)	23 (45,0%)	4 (7,8%)	0	0	0	24 (47,0%)
Всего	793 (100%)	393 (49,6%)	57 (7,2%)	6 (0,8%)	3 (0,4%)	1 (0,3%)	332 (41,8%)

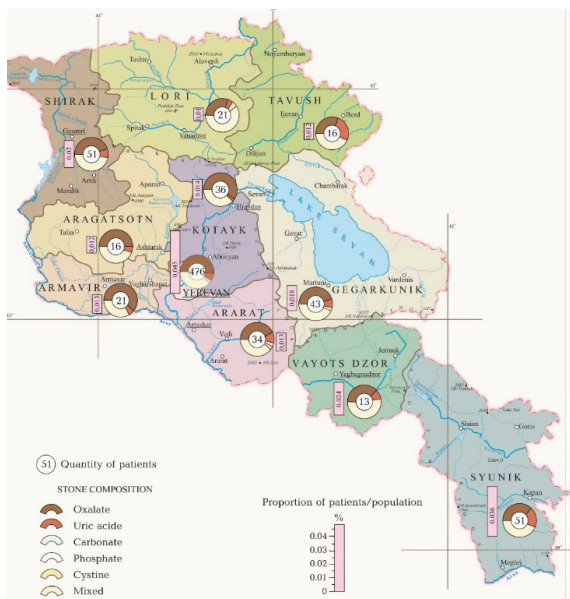


Рис. 6. Карта распределения больных МКБ по регионам Армении в зависимости от химического состава камней

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют, что в Ереване, где урбанизация очень населенные мало находятся под открытым солнцем в сравнении с сельским населением - риск камнеобразования меньше, чем в высокогорных районах с большим количеством сол-

нечных дней в году. Наибольший риск камнеобразования (OR=1,437) обнаружен у жителей Гехаркуникской области, которая находится на высоте почти 2000 м над уровнем моря, а высокий процент содержания оксалата кальция в камнях наблюдался в Армавирском регионе - 58,4%, где наблюдается самая высокая среднегодовая температура и число солнечных дней в году (более 3000 часов) [15,16].

На основе данного исследования состава камней у пациентов различных регионов с использованием картографических программ и оригинальной методики составлена карта распределения пациентов с МКБ по регионам Республики Армения в зависимости от химического состава удалённых у них мочевых камней (рис. 6).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что кальций-оксалатные камни являются одними из самых распространенных камней по регионам Армении. Необходимо подчеркнуть, что важнейшими факторами камнеобразования у данной категории больных являются перенасыщение кальций-оксалатом и низкий pH моч, что, в свою очередь, диктует необходимость принятия мер по снижению риска осаждения или роста CaOx на поверхность идиопатических кристаллов фосфата кальция [17,18]. Примечательно, что частота обнаружения кальций-оксалатных камней в регионах республики варьирует в пределах от 31,3 до 58,3% случаев, а содержание ионов только кальция в различных камнях обнаружено в значительно большем количестве случаев - от 65 до 89,3%. Вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что метаболизм кальция и его содержание в моче играют решающую роль в патогенезе мочекаменной болезни в изучаемом регионе (рис. 7).

Таблица 2. Относительный риск образования кальций-оксалатных камней у пациентов из различных регионов РА

Регионы	OR CI- 95%	RR CI- 95%	SS CI- 95%	SP CI- 95%
Ереван	1,116 0,889÷1,402	1,056 0,944÷1,179	0,387 0,350÷0,426	0,638 0,599÷0,675
Арагацотн	0,791 0,291÷2,147	0,882 0,504÷1,546	0,017 0,007÷0,035	0,978 0,958÷0,989
Арагат	0,803 0,402÷1,604	0,890 0,605÷1,308	0,036 0,020÷0,059	0,954 0,930÷0,972
Армавир	1,425 0,723÷2,805	1,177 0,885÷1,565	0,050 0,031÷0,076	0,963 0,941÷0,979
Вайоц-Дзор	0,636 0,206÷1,962	0,776 0,388÷1,549	0,012 0,004÷0,029	0,980 0,961÷0,991
Гехаркуник	0,885 0,478÷1,638	0,938 0,675÷1,303	0,048 0,029÷0,073	0,945 0,919÷0,965
Котайк	1,425 0,723÷2,805	1,177 0,885÷1,565	0,050 0,031÷0,076	0,963 0,941÷0,979
Лори	0,508 0,203÷1,275	0,672 0,365÷1,237	0,017 0,007÷0,035	0,966 0,943÷0,981
Сюник	0,656 0,367÷1,172	0,791 0,558÷1,122	0,048 0,029÷0,073	0,928 0,899÷0,950
Тавуш	0,462 0,159÷1,344	0,630 0,303÷1,309	0,012 0,004÷0,029	0,973 0,952÷0,986
Ширак	0,836 0,473÷1,477	0,910 0,666÷1,242	0,055 0,035÷0,081	0,934 0,906÷0,956

OR- Odds ratio, RR-Relative Risk, SS- Sensitivity, SP- Specificity, 95% CI- 95% confidence interval

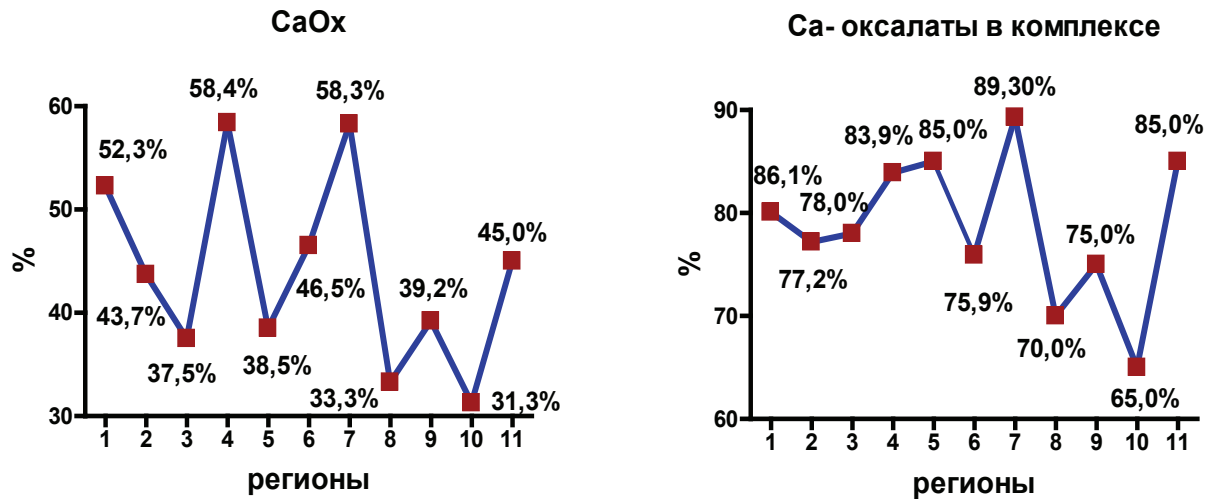


Рис. 7. Частота выявления кальций-оксалатных и кальцийсодержащих камней в регионах. Обозначения: 1 – Ереван, 2 – Арагацотн, 3 – Арарат, 4 – Армавир, 5 – Вайоц-Дзор, 6 – Гехаркуник, 7 – Котайк, 8 – Лори, 9 – Сюник, 10 – Тавуш, 11 – Ширак

Таблица 3. Относительный риск образования уратных камней у пациентов различных регионов РА

Регионы	OR CI- 95%	RR CI- 95%	SS CI- 95%	SP CI- 95%
Ереван	0,807 0,505÷1,288	0,818 0,528÷1,268	0,329 0,231÷0,439	0,621 0,593÷0,649
Арагацотн	0,860 0,111÷6,637	0,869 0,128÷1,546	0,017 0,004÷0,092	0,980 0,958÷0,989
Арарат	1,250 0,370÷4,214	1,228 0,404÷3,722	0,050 0,010÷0,139	0,959 0,943÷0,972
Армавир	0,759 0,117÷3,243	0,772 0,196÷3,042	0,033 0,004÷0,117	0,955 0,938÷0,991
Вайоц Дзор	1,076 0,137÷8,427	1,070 0,160÷7,056	0,017 0,004÷0,092	0,972 0,961÷0,991
Гехаркуник	0,968 0,290÷3,228	0,970 0,316÷2,975	0,050 0,010÷0,139	0,948 0,930÷0,962
Котайк	0,368 0,049÷2,744	0,386 0,055÷2,714	0,017 0,004÷0,092	0,954 0,937÷0,968
Лори	0,645 0,085÷4,900	0,662 0,096÷4,562	0,017 0,004÷0,092	0,973 0,954÷0,983
Сюник	2,767 1,283÷5,969	2,455 1,290÷4,673	0,136 0,064÷0,243	0,946 0,927÷0,960
Тавуш	4,304 1,345÷13,78	3,478 1,435÷8,427	0,065 0,018÷0,159	0,984 0,972÷0,991
Ширак	1,099 0,473÷1,477	0,910 0,382÷3,159	0,065 0,018÷0,159	0,940 0,921÷0,955

Учитывая значимую роль оксалата кальция в процессах литогенеза, диктуется необходимость проведения исследований по изучению степени риска образования оксалатных камней у пациентов различных регионов Армении. Как следует из представленных в таблице 2 данных, показатели отношения шансов и относительного риска высокие у пациентов из областей Армавир и Котайк (OR=1,425, RR=1,177) и Еревана (OR=1,116, RR=1,056), что подтверждается абсолютными числами обнаружения кальций оксалатных камней в данных регионах.

Переходя ко второй по частоте встречаемости категории больных с уратными камнями, следует отметить, что, по данным различных авторов [19], камни мочевой кислоты составляют 8-10% от всех почечных камней в мире. Они непропорционально высоко распространены у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью — двумя главными компонентами метаболического синдрома. В отличие от кальциевых камней, основной причиной, ответственной за образование камней мочевой кислоты, признано резкое повышение кислотности мочи (pH<5,5). В дополнение к не-

растворимости мочевой кислоты при снижении pH мочи и дегидратации, с формированием камней мочевой кислоты связаны условия, приводящие к ее избыточной экскреции — гиперурикозурии. Результаты изучения распространенности МКБ в различных регионах Армении выявили в 7,2 % случаях камни из мочевой кислоты (таблица 1), а показатели отношения шансов и относительного риска оказались исключительно высоки у пациентов из Тавуша (OR=4,304 RR=3,478) и Сюника (OR=2,767, RR=2,455), таблица 3.

Подобные высокие уровни могут быть обусловлены избытком пуриновых оснований в употребляемой пище или эндогенной гиперпродукцией мочевой кислоты, как в случаях подагры. Повышенный катаболизм пуринов, наблюдаемый при ряде патологий, как и использование препаратов,

препятствующих почечной реабсорбции мочевой кислоты, также являются предрасполагающими факторами [20-22]. И действительно преобладание уратных камней наблюдается в Тавушском – 25,0% и Сюникском регионе – 17,6% случаев, которые отличаются высоким уровнем развития животноводства и соответственного высокого потребления населения мяса и белков растительного происхождения ввиду особенностей местных пищевых традиций.

Согласно данным изучения распространенности смешанных камней среди пациентов различных регионов Армении, показатели отношения шансов и относительного риска более высокие у пациентов из Лори (OR=1,851, RR=1,194), Вайоцдзора (OR=1,620, RR=1,286) и Арагацотна (OR=1,389, RR=1,194) таблица 4, рис. 8.

Таблица 4. Относительный риск образования смешанных камней у пациентов различных регионов РА

Регионы	OR CI- 95%	RR CI- 95%	SS CI- 95%	SP CI- 95%
Ереван	0,938 0,744÷1,183	0,963 0,840÷1,105	0,366 0,325÷0,409	0,619 0,582÷0,653
Арагацотн	1,389 0,515÷3,738	1,194 0,725÷1,963	0,023 0,010÷0,045	0,982 0,966÷0,992
Арарат	0,972 0,483÷1,953	0,983 0,652÷1,482	0,040 0,022÷0,066	0,958 0,936÷0,974
Армавир	0,784 0,391÷1,572	0,862 0,554÷1,342	0,037 0,020÷0,063	0,952 0,929÷0,969
Вайоц-Дзор	1,620 0,539÷4,866	1,286 0,772÷2,142	0,020 0,008÷0,042	0,987 0,972÷0,995
Гегаркуник	1,099 0,592÷2,040	1,055 0,746÷1,492	0,054 0,032÷0,083	0,950 0,927÷0,968
Котайк	0,883 0,445÷1,753	0,928 0,611÷1,411	0,040 0,022÷0,066	0,954 0,931÷0,971
Лори	1,851 0,771÷4,445	1,365 0,933÷1,995	0,034 0,018÷0,060	0,980 0,964÷0,991
Сюник	1,053 0,594÷1,866	1,030 0,744÷1,427	0,062 0,039÷0,092	0,940 0,916÷0,960
Тавуш	1,080 0,398÷2,930	1,045 0,595÷1,833	0,020 0,008÷0,042	0,980 0,964÷0,991
Ширак	1,234 0,699÷2,178	1,124 0,830÷1,521	0,067 0,043÷0,098	0,944 0,920÷0,963

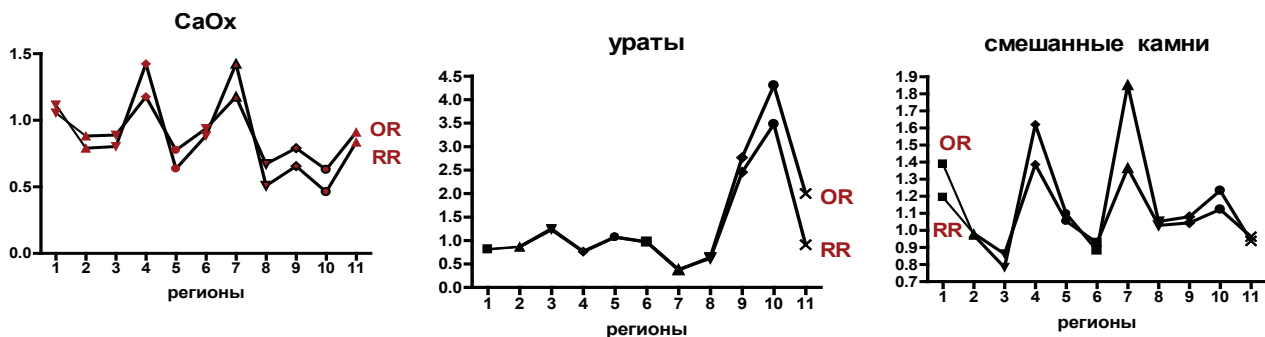


Рис. 8. Сравнительная характеристика риска камнеобразования наиболее часто встречающихся мочевых камней по показателям OR и RR. Обозначения: 1 – Ереван, 2 – Арагацотн, 3 – Арарат, 4 – Армавир, 5 – Вайоц-дзор, 6 – Гегаркуник, 7 – Котайк, 8 – Лори, 9 – Сюник, 10 – Тавуш, 11 – Ширак

Число смешанных камней в Лорийской и Вайоцзорском регионах превосходит другие регионы, что следует объяснить схожими природными и географическими условиями проживания и питания населения: густо заселены как низменности вдоль рек, так и плоскогорья с перепадами высот 1000 и более метров; одинаково развито как животноводство, так и земледелие. Эти регионы богаты множеством родниковых источников питьевой воды, которые различаются по дебиту, степени газонасыщенности, общей минерализации, содержанию макрокомпонентов, биологически активных компонентов и микроэлементов, что играет немаловажную роль в патогенезе мочекаменной болезни.

Таким образом, в такой небольшой стране как Армения, МКБ является одним из распространенных заболеваний, а различие состава камней зависит от географических особенностей региона, так как ландшафт страны при площади около 30 000 км² колеблется от 380 м до 4100 м над уровнем моря, а свыше 90% территории находится на высоте более 1000 м над уровнем моря. Несмотря на ограниченную территорию, Армения отличается сложными геологическими, природными, климатическими и ландшафтными условиями. Гидроминеральные ресурсы обладают большим разнообразием химического состава и физических свойств вод, обусловленных многообразием геологических причин их формирования. В свою очередь, особенности географического положения и большие перепады высот обуславливают разнообразие климатических условий. Вышеизложенное и множество других факторов риска влияет не только на распространенность МКБ по регионам Армении, но и на выявленные в данном исследовании различия в химическом составе мочевых камней.

ЛИТЕРАТУРА

- Hesse A., Tiselius H.-G, Jahnen A. Urinary Stones. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence. 3rd revised and enlarged edition. 2009.
- Finlayson B. Renal lithiasis in review. Urol Clin North Am 1974; 1:181-212.
- Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. Minerva Urol Nefrol. 2018;70(4):393-400.
- Arrabal-Polo MA, Cano-García Mdel C, Arrabal-Martin M. Re: Jodi A. Antonelli, Naim M. Maalouf, Margaret S. Pearle, Yair Lotan. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030. Eur Urol. 2015;67(5):e96.
- Wang W, Fan J, Huang G, et al. Prevalence of kidney stones in mainland China: A systematic review. Sci Rep. 2017;7:41630. Published 2017 Jan 31.
- Baatiah NY, Alhazmi RB, Albathi FA, Albogami EG, Mohammedkhalil AK, Alsaywid BS. Urolithiasis: Prevalence, risk factors, and public awareness regarding dietary and lifestyle habits in Jeddah, Saudi Arabia in 2017. Urol Ann. 2020;12(1):57-62
- Hesse A., Sanders G. Atlas of infrared spectra for the analysis of urinary concretions. Thieme, 1988.
- Türk C., A. Neisius, A. Petrik, C. Seitz, A. Skolarikos, A. Tepeler, K. Thomas Guidelines Associates: S. Dabestani, T. Drake, N. Grivas, Y. Ruhayel Urolithiasis European Association of Urology 2020.
- Lieske J.C., de la Vega L.S., Gettman M.T. et al. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. Am J Kidney Dis. 2006;48(6):897-904.
- Scales C.D., Curtis L.H., Norris R.D. et al. Changing gender prevalence of stone disease. J Urol. 2007;177(3):979-982.
- Prince CL, Scardino PL, Wolan TC: The effect of temperature, humidity, and dehydration on the formation of renal calculi. J Urol 1956; 75:209.
- Fakheri RJ, Goldfarb DS. Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. Kidney Int. 2011;79(11):1178-1185.
- Hallson PC, Rose GA: Seasonal variations in urinary crystals. Br J Urol 1977; 49:227-284.
- Rothman K.J., Lanes S., Sacks S.T. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004; 13(8):519-523.
- Арутюнян Б.Н. Климат и природные, лечебно-оздоровительные ресурсы Армении. Атлас.; 136 стр. Ереван 2010.
- Tiselius H.G. A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades. Urol Res. 2011; 39:231-243.
- Evan A.P., Worcester E.M., Coe F.L. et al. Mechanisms of human kidney stone formation. Urolithiasis. 2015;43(Suppl 1):19-32.
- Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. J Nephrol 2014;27(3): 241-245.
- Grases F., Villacampa A.I., Costa-Bauzá A., Sönnel O. Uric acid calculi: types, etiology and mechanisms of formation. Clin Chim Acta. 2000; 302:89-104.
- Trinchieri A, Croppi E, Montanari E. Obesity and urolithiasis: evidence of regional influences. Urolithiasis. 2017;45(3):271-278.
- Zeng J, Wang S, Zhong L, et al. A Retrospective Study of Kidney Stone Recurrence in Adults. J Clin Med Res. 2019;11(3):208-212.

SUMMARY

RETROSPECTIVE CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF PREVALENCE OF URINARY STONE DISEASE IN THE REGIONS OF ARMENIA

Grabsky A.

Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi; "Izmirlyan" Medical Center, Yerevan, Armenia

Morbidity of USD is constantly rising in Armenia as well as in the world and this tendency is rising on its own. The prevalence for 100,000 of population has grown from 252,1 in 1990 to 519.6 in 2014. If in 1990 the incidence of USD was 52.6 new cases per 100,000 of population, in 2014 the incidence grew to 196.2 new cases.

We have analyzed data of 793 patients, who were examined and treated at "Izmirlyan" Medical Center from 2006 to 2013 with the diagnosis of USD. The stones were removed by a medical expulsion technique as well as surgically by ESWL, URS, PNL, laparoscopy or open surgery.

Chemical analysis of stone shows that 49,56% patients had calcium oxalate stones, 7,19% - uric acid stones, 0,76% - carbonate stones, 0,38% - phosphate stones, 0,26% - cystine stone and 41,6% - Mixed stones. The stone distribution by chemical composition in patients from Yerevan is the following: 52,3% - calcium oxalate stones, 5,9% - uric acid stones, 1,05% - carbonate stones, 0,42% - phosphate stones, 40,33% - mixed stones. The stone type largest percentage by regions of Armenia: oxalate stones in Armavir region of Armenia - 58,4%; uric acid

stones in Tavush and Sunik regions – 25% and 17,6%; mixed stones in Lori and Vayots-Dzor regions.

In conclusion we can say that in a small country like Armenia USD is one of the most widespread diseases with different stone composition, depending on the region, as far as the landscape of the country varies from 380 to 4100 m above sea level and climate ranges from hot subtropical to cold high-land. CaOx stones are seen most frequently throughout Armenia, the percentage of these stone ranged from 31,25% to 58,4%, with a medium value of 49,56%. Next largest group is represented by mixed stones, which mostly consist of CaOx again and uric acid stones, which, of interest, constitutes more stone burden in absolute figures compared to pure uric acid stones.

Keywords: urolithiasis prevalence in Armenia, chemical compositions of urinary stones, epidemiology of urinary stones, urinary stone map.

РЕЗЮМЕ

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ АРМЕНИИ

Грабский А.М.

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци; Клиника урологии медицинского центра «Измирлян», Ереван, Армения

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических аспектов мочекаменной болезни в Армении.

С 2006 по 2013 гг. проанализирован химический состав камня почки у 793 пациентов. Исходя из подходов доказательной медицины, с применением модели множественного анализа показателей эпидемиологических характеристик риска с принципом логистической регрессии, установлено, что наиболее низкий показатель риска камнеобразования (OR<1,0) отмечен в области Лори (OR=0,845) и Ереване (OR=0,898), а наиболее высокий у пациентов, проживающих в Гехаркунике (OR=1,437), затем в Сюник (OR=1,343) и Шираке (OR=1,334). У пациентов из Еревана наиболее часто встречаются оксалатные камни - 52,3%, затем смешанные - 40,3% и камни из мочевой кислоты - 5,9%. Наибольший процент оксалата кальция выявлен в Армавирском регионе 58,4%, Котайке (58,3%) и Ереване (52,3%). Самый высокий процент уратных камней обнаружен у пациентов, проживающих в Тавушском и Сюникском регионах - 25% и 17,6%, соответственно. Смешанные камни в большинстве случаев выявлены у жителей Лорийского (57,1%), Вайоцдзорского (53,8%) и Арагаотнского (50%) регионов Армении.

Таким образом, в такой небольшой стране как Армения, мочекаменная болезнь является одним из распространенных заболеваний, а различие состава камней зависит от

географических особенностей региона. На основе исследования с использованием картографических программ и оригинальной методики составлена карта распределения пациентов с мочекаменной болезнью по регионам Республики Армения в зависимости от химического состава удаленных у них мочевых камней.

რეზიუმე

შარდკენჭოვანი დაავადების გავრცელების რეტროსპექტიული კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური ანალიზი სომხეთის სხვადასხვა რეგიონში

აგრაბსკი

ერევნის მკერაცის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; სამედიცინო ცენტრ “იზმირლიანის” უროლოგიის კლინიკა, ერევანი, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შარდკენჭოვანი დაავადების კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური ასპექტების ანალიზი სომხეთის რესპუბლიკაში.

2006-2013 წწ. გაანალიზებულია 793 პაციენტის თირკმლის კენჭის ქიმიური შემადგენლობა. მტკიცებითი მედიცინის მიდგომებიდან გამომდინარე, რისკის ეპიდემიოლოგიური მახასიათებლების მახვევებებით მრავლობითი ანალიზის მოდელის გამოყენებით ლოგისტიკურ რეგრესიასთან ერთად, დადგენილია, რომ კენჭის წარმოქმნის ყველაზე დაბალი რისკი (OR<1,0) აღინიშნა ლორის ოლქსა (OR=0,845) და ერევანში (OR=0,898), ყველაზე მაღალი კი - გეხარკუნიკში მცხოვრებ პაციენტებში (OR=1,437), შემდეგ - სიუნიკსა (OR=1,343) და შირაკში (OR=1,334). ერევანში მცხოვრებ პაციენტებში ყველაზე ხშირი იყო ოქსალატური კენჭები - 53,3%, შემდეგ შერეული - 40,3% და შარდმჟავას შემცველი კენჭები - 5,9%. კალციუმის ოქსალატის ყველაზე მაღალი პროცენტი აღინიშნა არმავირის რეგიონში (58,4%), კოტაიკსა (58,3) და ერევანში (53,3%). ურატული კენჭების ყველაზე მაღალი პროცენტი აღინიშნა ტაეუშის და სიუნიკის რეგიონებში მცხოვრებთ შორის, შესაბამისად, 25% და 17,6%. შერეული კენჭები უმეტესწილად გამოვლინდა ლორის (57,1%), ვაიოცზორის (53,8%) და არაგაცოტნის (50%) რეგიონებში მცხოვრებთა შორის.

ამრიგად, ისეთ არც თუ დიდ ქვეყანაში, როგორც სომხეთი, შარდკენჭოვანი დაავადება ერთ-ერთ გავრცელებულ დაავადებას წარმოადგენს; განსხვავება კენჭების შემადგენლობას შორის კი რეგიონის გეოგრაფიულ თავისებურებებზე დამოკიდებული. კარტოგრაფიული პროგრამების და ორიგინალური მეთოდის გამოყენებით შედგენილია შარდკენჭოვანი დაავადებით პაციენტების განაწილების რუკა სომხეთის რესპუბლიკის რეგიონების მიხედვით და ამოღებული თირკმლის კენჭების ქიმიურ შემადგენლობის გათვალისწინებით.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH DISORDERS OF REPRODUCTIVE HEALTH

^{1,3}Sklyarova V., ²Kyshakevych I., ²Volosovsky P., ¹Sklyarov P., ²Kupchak I.M.

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; ²Ivano-Frankivsk National Medical University;
³Lviv City Center for Family Planning and Human Reproduction, Ukraine

The relevance of chronic endometritis (CE) in reproductive age women with reproductive health disorders is of medical and social importance [15,16]. Among the risk factors are chronic inflammatory processes of the lower and upper genital tract, intrauterine interventions and inflammatory complications after them [4,5,21]. Persistence of infectious agents in the endometrium in chronic endometritis leads to marked changes in the structure and function of the tissue, causes proliferative disorders, as well as pathology of cyclic endometrial transformation [8,14,22]. The greatest aggression for a woman's reproductive system is the retention of these changes in the endometrium even after curable infectious agents, which leads to ineffective treatment of infertility, unsuccessful attempts at extracorporeal fertilization, habitual loss of pregnancy [12,24].

Timely diagnosis of CE is the most relevant in women with infertility and habitual miscarriage. It is based on the ultrasound criteria for changes in the structure of the endometrium and Doppler blood vessels, specific hysteroscopic features and the "gold standard" for the diagnosis of chronic endometritis is pathomorphological and immunohistochemical examination of the endometrium [1,3,19].

The epidemiology of the prevalence of chronic endometritis in Ukraine is insufficiently covered, as the financial side of the examination is entirely up to the patients. The detection rate is approximately 10% in the population of women undergoing surgical treatment for benign gynecological diseases and 0.2-46% in women with infertility [13,18]. According to the literature, in patients with infertility CE is found in 60-72-90% and in 64-76-86% with the usual miscarriage [9,10]. Treatment tactics are standardized and alternative, but obtaining a healthy endometrium capable of implanting an embryo is not always possible after various treatments [2,20,23].

The purpose of this study is to analyze the incidence of chronic endometritis in women of reproductive age with reproductive health disorders.

Material and methods. Women were surveyed at the Lviv City Family Planning Center and the Carpathian Center for Human Reproduction in Ivano-Frankivsk, west part of Ukraine. 113 women were surveyed to achieve their goals and objectives. The surveyed patients were divided into groups according to the research objectives, of which 30 patients (1st group) who addressed the purpose of the examination in the planning of pregnancy with recurrent pregnancy loss (RPL) (N96); Group II - 47 women with primary infertility (PI) within 1-20 years (Z31,6, N97, excluded N 97.4); Group III - 36 women who applied for a pregnancy planning examination who had a polyp or endometrial polyps (PE) (Z31, N84.1) detected during routine ultrasound. The control group included 20 women between the ages of 18 and 40 with one or two children without reproductive losses, no obstetric and gynecological and somatic anamnesis (refer for the purpose of prophylactic examination, who was advised to have an uterine cavity pipeline before IUD) , Z30).

At the stage of pregravid examination in patients of group I in the analysis of anamnestic anamnesis, the condition, clinical

course of previous pregnancies, childbirth, postpartum period and condition of newborns were further studied; frequency and structure of reproductive losses are determined. In women of group II, the duration of infertility, the nature of previous treatment and diagnostic procedures, the number of assisted reproductive technologies in history were taken into account. In the presence of extragenital pathology, consultations were carried out by a dermatologist, gastroenterologist, endocrinologist, nephrologist, mammologist, and together with specialists, a plan of subsequent treatment was worked out.

By the stage of inclusion in this survey, all patients were examined for infectious agents of the reproductive system and research according to clinical protocols before surgery, patients of I and II groups for hormonal parameters, the presence of parasites.

Diagnosis of chlamydia, trichomoniasis, herpes I and II types, bacquinosi and CMV was performed by PCR. The diagnosis of genital mycoplasmosis, ureaplasmosis was made when the pathogen was detected in the amount of 10⁴ CFU/ml or more. Genital candidiasis was diagnosed in the presence of clinical manifestations and in the case of detection of colonies of fungi in the amount of 10⁴ CFU/ml or more (Sinevo, Esculab).

The levels of thyrotropic, luteinizing and follicle-stimulating hormones, free and total testosterone, cortisol, estradiol, insulin were determined in the blood plasma; the presence of antibodies to thyroid peroxidase and antibodies to thyroglobulin; titers of IgG immunoglobulins to ascarides, lamblia, toxocar, TORCH pathogens (Sinevo, Esculab).

In case of detection of vaginal and intestinal microbiocenosis disorders, presence of infectious agents of the reproductive system or hormonal or parasitic pathologies, correction of the detected changes was carried out before inclusion in this study. Exclusion criteria were: age less than 18 years and over 40 years, hormonal medication at the time of the study, malignancies in the anamnesis, body mass index over 30, external genital endometriosis, corticosteroid therapy, antiphospholipid syndrome. All patients who participated in the study signed a voluntary informed consent.

Examination for chronic endometritis in patients of I, II and III groups was performed for 7-9 days of the menstrual cycle by hysteroscopy with taking biopsy material - endometrial tissue from altered areas for immunohistochemical and pathomorphological examination.

Patients in the control group were piped for endometrial biopsy for 5-7 days using a ProfiCombi aspiration curette (Simurg, Belarus).

Hysteroscopic interventions were performed in the first phase of MC using hysteroscopic equipment, racks and instruments from Stryker (USA) and Karl Storz (Germany) according to conventional methods.

Pathomorphological and immunohistochemical examinations for CD 138 were performed in the CSD laboratory (Kyiv).

Statistical methods for processing the results were performed using SPSS 7.0 and Microsoft Excel 2000. The initial

processing of the results included determining the distribution of the obtained data according to the normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Quantitative parameters subject to normal distribution were processed according to parametric criteria and given in the form of the average value of the studied parameter (M), standard error of the arithmetic mean (m); the frequency of manifestation (%) and its standard error (m%) were calculated to evaluate the qualitative characteristics; performed correlation analysis (r); Pearson consistency criterion (χ^2) was used to compare qualitative traits; estimation of the degree of influence of factor traits was performed by the ratio of chances (HSS); the range of change in the indicator was determined at a confidence interval (CI) with a confidence level of 95% (CI 95%). Probability between groups was assessed using the Student's t test. The difference between the arithmetic mean values was considered significant at the significance level $p < 0.05$. Data processing was performed using the software package «Statistica», 8.0. [17].

Results and discussion. In all groups, the most represented age range was from 21 to 35 years. With regard to the social structure of the surveyed women, the patients were approximately the same in all groups, with the vast majority of patients having higher and secondary professional education. Almost half (57%) of the surveyed women had permanent employment. From 37% to 43% of women were employees, housewives made up from 17% to 21%, 17% -24% were workers, the group «others» included temporarily unemployed patients, female students and women temporarily working abroad 10% -19 %.

The majority of patients lived in Lviv and Ivano-Frankivsk, however, from 21% to 47% of women sought help from the Lviv and Ivano-Frankivsk regions.

Noteworthy are the data on the residence and pathology of the reproductive system of women who have sought help. Thus, infertility was addressed by 60% of women living in the area, which may be explained by the greater availability of specialized medical care to city residents. In assessing the structure of treatment of women with polyps in pre-gravid preparation, it should also be noted that up to 64% of patients surveyed were from areas of both regions. In the group of women with a history of reproductive losses, treatment with residents of the region and the city was almost the same.

Regular gynecological examination and treatment among women of group I were conducted by 24 (80%) women, among groups II and III - 36 (76%) and 21 (58%), respectively. However, no significant difference was found between seeking medical assistance from city or village residents. More active in seeking medical help for students and employees (up to 50%), given the active use of the Internet, these patient groups are active in

studying the pathology of the disease, possible treatments, conscious in the execution of appointments.

In patients with RPL benign ovarian lesions were more frequently present in the anamnesis ($\chi^2=5.0$, OR=3.4, CI=1.0-12.3, $p=0.03$), as opposed to patients of II (8.5±2.8%, $\chi^2=1.4$ OR=2.0, $p = 0.23$) and group III (5.5±2.3%, $\chi^2=0.5$, OR=1.6, $p=0.47$). (Table 1). Chronic pelvic inflammatory diseases were found in 10±3% ($\chi^2=0.2$, OR=1.25, $p=0.6$) of women in group I, in 14.9±3.6% ($\chi^2=2.3$, OR=2.0, $p=0.13$) II and 16.7±3.7% ($\chi^2=3.4$, OR=2.3, $p=0.07$) of the III groups.

Recurrent inflammatory diseases of the lower genital tract in women of group I were found in 13.3±3.4% ($\chi^2=3.5$, OR=2.6, $p=0.06$), candidiasis of the lower genital tract was present in 6,7,5%, CI=1.8-11.6 ($\chi^2=0.05$, $p=0.81$, OR=0.5), bacterial vaginosis - in 15 ± 3.7% of women ($\chi^2=6.1$, OR=3.4, CI=1.0-10.8, $p<0.01$). In patients with PI, pathology data were ascertained at 27.6±4.5% ($\chi^2=17.5$, OR=6.4, CI=2.5-16.2, $p<0.01$); 8.5±2.8, CI=3.0-14, ($\chi^2=0.07$, $p=0.8$, OR=1.1); 34±4.7% ($\chi^2=25.4$, OR=8.6 CI=3.5-21.4, $p<0.01$), respectively.

In the surveyed women, when planning pregnancy and endometrial polyps, recurrent inflammatory diseases of the lower genital tract were present - in 22,2±4,2% ($\chi^2=11,5$, OR=4,8, CI=1,7-13,5, $p<0.01$), candidiasis - 8.3±2.8 CI=2.9-13.8, ($\chi^2=0.04$, $p=0.83$, OR=1.1), bacterial vaginosis - at 30.5±4.6% ($\chi^2=21$, OR=7.4, CI=2.8-19.6 $p<0.01$)

When evaluating extragenital pathology in women with PI, pathology of the gastrointestinal tract was found in (31.9±4.7%) ($\chi^2=24.1$, $p<0.01$) (95% CI = 22.8–41.1) significantly exceeding ($p=0.05$) the detection of this pathology in patients with RPL (20.0±4.0%) ($\chi^2=10.3$, $p<0.01$) (95% CI=12,2–27,7).

Pathology of the urinary system was significantly more frequently detected in the surveyed group II (19.1±3.4%) ($\chi^2=11.7$, $p<0.01$) (95% CI=11.4–26.9) as opposed to I, III and control group ($p < 0.01$).

The presence of acne in PI patients was 12.8±3.3% ($\chi^2=6.35$, $p<0.01$) (95% CI=6.23–19.3). Changes from the mammary gland were significantly more frequently detected in patients with PI (42.5±4.9%) ($\chi^2=18.5$, $p<0.01$) (95% CI=32.9–52.2) and RPL (30.5±4.6%) ($\chi^2 = 6.88$, $p<0.01$) (95% CI=21.5–39,6).

In the study of infectious agents of the lower parts of the genitourinary system, it should be noted the high frequency of detection of agents of nonspecific inflammatory processes. Thus, in patients from clinical group I, ureoplasmic infection was found in 23 out of 30 (77%), in women with PI in 66%, in group III - 44% ($p<0.01$). Mycoplasma hominis and genitalium group II by sowing and PCR were present at 8.5 ±%, which was higher than the detection rate in all other groups ($p < 0.05$). The group of infections of Enterococcus faecalis, Esherichia coli, Proteus

Table 1. Structure of gynecological diseases in the surveyed women

Gynecological pathology / group	Patients with recurrent pregnancy loss (n=30)		Patients with primary infertility (n=47)		Patients with endometrial polyps (n=36)	
	n	%	n	%	n	%
Chronic pelvic inflammatory diseases (95% CI)	3	10±3 CI=4,2-15,9	7	14,9±3,6* CI=7,9-21,9	6	16,7±3,7* CI=9,4-24
Cervical ectopy (95% CI)	6	20±4 CI=12,2-27,8	9	19,1±3,9 CI=11,4-26,9	8	22,2±4,2 CI=14,1-30,4
Uterine fibroids (95 % CI)	1	3,3±1,8 CI=-0,2-6,9	3	6,4±2,4 CI=1,6-11,2	2	5,5±2,3 CI=1,1-10,1
Ovarian dysfunction (95 % CI)	4	13,3±3,4 CI=6,7-20	4	8,5±2,8* CI=3,0-14	2	5,5±2,3 CI=1,1-10,1

note: * - a significant difference ($p < 0.05$) between the surveyed women and the control group

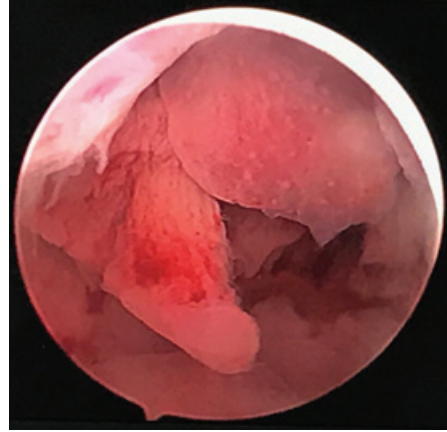
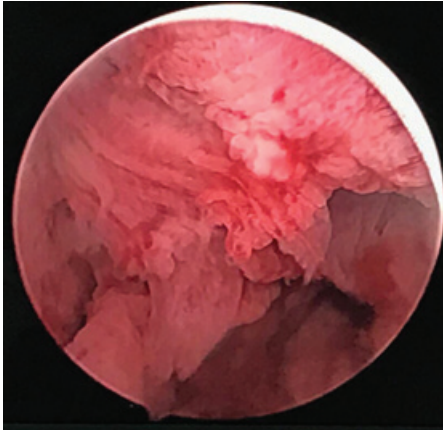


Fig. 1. Characteristic hysteroscopic changes in chronic endometritis in women with habitual miscarriage

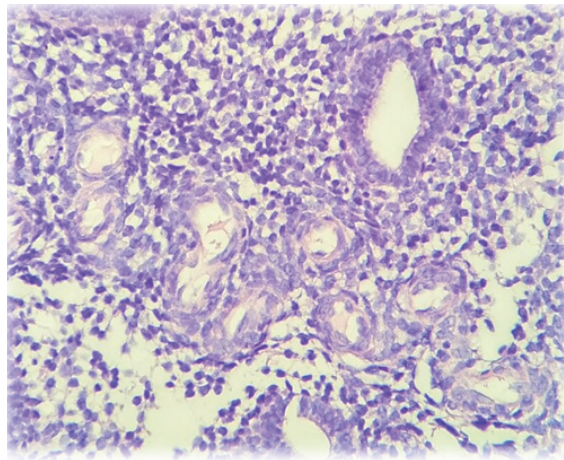


Fig. 2. Characteristic pathomorphological changes in chronic endometritis in women with habitual miscarriage

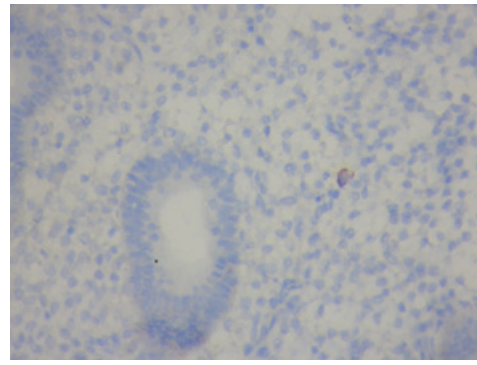
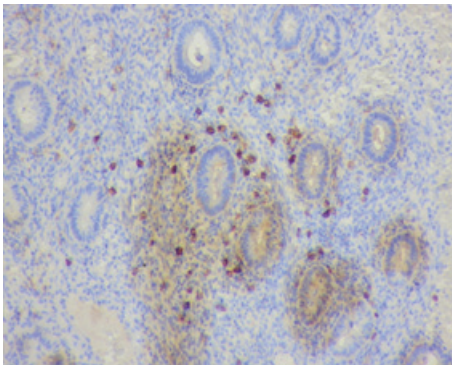


Fig. 3. Characteristic immunohistochemical changes in chronic endometritis in women with habitual miscarriage

sp, Klebsiella sp, S. aureus, agalactiae in the groups I, II and III examined was 63%, 45% and 47%, respectively, which significantly exceeds the detection of these infections in the control group ($p < 0.05$).

Detection of chronic endometritis in women with recurrent pregnancy losses.

A total of 30 patients of reproductive age with recurrent pregnancy losses were examined. During hysteroscopy, 12 (40%) patients showed uneven thickness of the endometrium, polypoid growths and stromal edema (Fig. 1), local or diffuse hyperemia was noted in 5 (17%), mild endometrial hemorrhage was 10% (3%). incomplete uterine section was established, 3 (10%) had endometrial polyps, and 2 (7%) had uterine adenomyosis.

© GMN

At pathomorphologic conclusion, the presence of vascular tangles and irregularly distributed variomorphous glands with impaired spatial orientation, diffuse moderate lymphohistioplasmocytic infiltration with clearly defined plasmatic cells, endometrial fragments.

In immunohistochemical examination of endometrium for diabetes mellitus 138, chronic endometritis was diagnosed in 80% of patients in group I, in contrast to the control group 5%. Single and multiple CD-138 positive cells (plasmocytes) are presented in Figs. 3.

Detection of chronic endometritis in women with primary infertility. During hysteroscopy, 47 patients of reproductive age with primary infertility in 21 (45%) revealed changes characteristic of

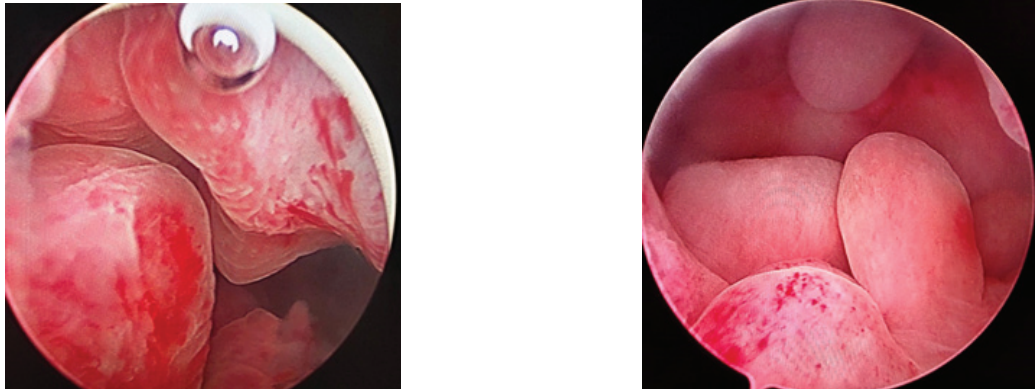


Fig. 4. Characteristic hysteroscopic changes in women endometrial polyps

chronic endometritis in 1 woman (2%) - incomplete uterine section, 4 (8%) - obturation or severe narrowing of the fallopian tubes, 3 (6%) - endometrial polyps, 5 (11%) - signs of adenomyosis.

In immunohistochemical examination of endometrium for diabetes mellitus 138, chronic endometritis was diagnosed in 26 (55%) patients of group I, as opposed to the control group 5% ($p>0.05$). We noted that in women with polycystic ovary syndrome, no CE ($p>0.05$) was detected. In all patients with benign hysteroscopic changes in the endometrium, narrowing or obturation of the fallopian tubes, uterine adenomyosis revealed a positive CD-138 ($p>0.05$).

Detection of chronic endometritis in women when planning pregnancy and endometrial polyps. 36 patients with pregnancy planning and endometrial polyps, after pre-gravid examination, were performed hysteroscopy with pathomorphological and immunohistochemical studies of the endometrium Figs. 4.

Hysteroscopic findings, along with endometrial polyps, were accompanied by 5 (14%) patients with adenomyosis, and 3 (8%) by the endocervical polyp.

Immunohistochemical examination of endometrium CE was diagnosed in 22 (61%), which makes it possible to recommend the determination of diabetes mellitus 138 not only for patients with infertility or habitual miscarriage, but also for women in the planning of pregnancy and polyps of the endometrium.

The feasibility of a chronic endometritis examination is not in doubt in women with reproductive losses, primary infertility, IVF failures [6,7,11]. However, patients with endometrial polyps are not included in the mandatory examination for CD-138, and when recurrent polyps with CE are a re-operative treatment group. In Ukraine, hysteroscopy, research on CD138, treatment of reproductive pathologies are patients' financial costs. Therefore, in our opinion, it is advisable to recommend an CD-138 examination in women with endometrial polyps without expecting infertility or pregnancy loss.

Conclusions. 1. In patients with habitual miscarriage, primary infertility, and women in the planning of pregnancy and endometrial polyps, a high frequency of bacterial vaginosis and recurrent inflammatory diseases of the lower parts of the reproductive system was noted ($p>0.01$).

2. In the study of infectious agents of the lower parts of the reproductive system of patients of all groups found in the pathological growth of ureoplasmic infection and a group of non-specific infections (*Enterococcus faecalis*, *Esherichia coli*, *Proteus* sp, *Klebsiella* sp, *S. aureus*, *agactactia*) ($p>0.05$).

3. Hysteroscopic changes in endometrial pathology were present in 57% of women with habitual miscarriage and primary infertility ($p>0.05$).

4. In immunohistochemical examination of the endometrium, chronic endometritis was diagnosed in 80% of patients with habitual miscarriage, in 55% of women with primary infertility and in 61% of women when planning pregnancy and polyps of the endometrium ($p>0.01$).

Acknowledgment to Professor Markin L.B., MD, (Danylo Halytskyi Lviv National Medical University) and Dr. Kozytska V.G. (Lviv City Center for Family Planning and Human Reproduction).

REFERENCES

1. Alonso L, Carugno J. Chronic Endometritis: Three-dimensional Ultrasound and Hysteroscopy Correlation. // J Minim Invasive Gynecol. 2019;3.
2. Bos-Mikich A., Ferreira M.O., Oliveira R., Frantz N. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity? // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2019;36:613–620.
3. Cakiroglu Y, Tiras B. Determining diagnostic criteria and cause of recurrent implantation failure. // Curr Opin Obstet Gynecol. 2020;3.
4. Chen YQ, Fang RL, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. // BMC Womens Health. 2016;16(1):60.
5. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. // Am J Reprod Immunol. 2018;79(1).
6. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. // Fertil Steril. 2017;108(2):289-295.
7. Coksuer H., Akdemir Y., Barut M.U. Improved in vitro fertilization success and pregnancy outcome with autologous platelet-rich plasma treatment in unexplained infertility patients that had repeated implantation failure history. // Gynecological Endocrinology 2019;35:9.
8. Fransiak JM. Chronic endometritis is associated with an altered microbiome, but what about treatment and clinical outcomes? // Fertil Steril. 2019;112(4):649-650.
9. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. // J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(5):951-960.
10. Krasnopolsky VI, Logutova LS, Zaro-centsseva NV, Dub NV. et al. Pregravid preparation of women with miscarriage and chronic endometritis. St. Petersburg, 2014:31 p.

11. Kosei N, Zakharenko N, Herman D. Endometrial polyps in women of reproductive age: clinical and pathogenetic variations. // Georgian Med News. 2017;(273):16-22.//
12. McQueen, D. B. Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. // Fertil. Steril. 2014;4(101):1026-1030.
13. Młodzik N, Lukaszuk K, Sieg W, Jakiel G, Smolarczyk R. Endometrial microbiota - do they mean more than we have expected? // Ginekol Pol. 2020;91(1):45-48.
14. Ovcharuk E.A. Chronic autoimmune endometritis as one of the main causes of impaired reproductive function (literature review). // Bulletin of New Medical Technologies. 2013;1.
15. Puente E, Alonso L, Laganà A.S. et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. // Int J Fertil Steril. 2020;13(4):250-256.
16. Rebrova O.Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh danykh. Primenenie prikladnykh programm Statistica. Moskva, RF: Media Sfera; 2002. 512 p. (in Russ.).
17. Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. // Gynecology. 2018;20(6):53-59.
18. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, Xiao Y. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. // Fertil Steril. 2019;111(4):772-779.
19. Samy A., Abbas A.M., Elmoursi A., Elsayed M., Hussein R.S. Effect of autologous platelet-rich plasma transfusion in the treatment of infertile women with thin endometrium and its implications in IVF cycles: a literature review. // Middle East Fertility Society Journal 2020;25(5):368.
20. Sklyarova VA Treatment of mixed urogenital infection in women of reproductive age with parasitic lesions. // Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Medical Standardization. - 2014 - Vol.3-4 (24-25). - P.112-115.
21. Sklyarova V. O. Vaginal microbiocinosis in women with infertility and parasite invasion. // International STD Research & Reviews. 2015;3:123-130.
22. Sklyarova V.O., Treatment of chronic endometritis in infertility in patients with a transmitted parasitic lesion. Internet presentation of posters of the 4th SEUD Congress. Florence, Italy. 26-28 April 2018. 217. URL: <http://seud.org/217-sklyarova/>.
23. Yang R., Du X., Wang Y. [et al.] The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. // Arch Gynecol Obstet. 2014;289(6):1363-9.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH DISORDERS OF REPRODUCTIVE HEALTH.

^{1,3}Sklyarova V., ²Kyshakevych I., ²Volosovsky P.,
¹Sklyarov P., ²Kupchak I.M.

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; ²Ivano-Frankivsk National Medical University; ³Lviv City Center for Family Planning and Human Reproduction, Ukraine

Chronic endometritis is a medical and social problem that leads to impaired reproductive health of women. Even after elimination of the causative agent of inflammation detect changes in the endometrium by determining immunohistochemical markers (CD 138).

The purpose of this study is to analyze the incidence of chronic endometritis in women of reproductive age with reproductive health disorders.

We performed hysteroscopy and determination CD 138 30 patients with recurrent pregnancy loss, 47 women with primary infertility and 36 women who applied for a pregnancy planning examination and endometrial polyps detected during routine ultrasound.

In patients with habitual miscarriage, primary infertility, and women in the planning of pregnancy and endometrial polyps, a high frequency of bacterial vaginosis and recurrent inflammatory diseases of the lower parts of the reproductive system was noted ($p>0.01$). In the study of infectious agents of the lower parts of the reproductive system of patients of all groups found in the pathological growth of ureoplasmic infection and a group of non-specific infections (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus* sp, *Klebsiella* sp, *S. aureus*, *agactactia*) ($p>0.05$). Hysteroscopic changes in endometrial pathology were present in 57% of women with habitual miscarriage and primary infertility ($p>0.05$). In immunohistochemical examination of the endometrium, chronic endometritis was diagnosed in 80% of patients with habitual miscarriage, in 55% of women with primary infertility and in 61% of women when planning pregnancy and polyps of the endometrium ($p>0.01$).

Keywords: chronic endometritis, infertility, recurrent pregnancy loss.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

^{1,3}Склярова В.О., ²Кышакевич И.Т., ²Волосовский П.Р.,
¹Скляров П.О., ²Купчак И.М.

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; ²Ивано-Франковский национальный медицинский университет; ³Львовский городской центр планирования семьи и репродукции человека, Украина

Хронический эндометрит - это медицинская и социальная проблема, которая приводит к ухудшению репродуктивного здоровья женщин. Даже после устранения возбудителя воспаления выявляют изменения в эндометрии путем определения иммуногистохимических маркеров (CD 138).

Целью исследования является анализ заболеваемости хроническим эндометритом у женщин репродуктивного возраста с нарушениями репродуктивного здоровья.

Наблюдались 30 женщин с привычным выкидышем, 47 женщин с первичным бесплодием и 36 женщин, обратившихся для обследования по планированию беременности и по поводу полипов эндометрия, обнаруженных во время планового УЗИ. Всем пациенткам выполнена гистероскопия и определение иммуногистохимического маркера CD 138.

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности, первичным бесплодием и у женщин с планированием беременности и полипами в эндометрии отмечена высокая частота бактериального вагиноза и рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних отделов репродуктивной системы ($p>0,01$). Исследование возбудителей ин-

фекционных заболеваний нижних отделов репродуктивной системы у женщин всех групп выявило патологический рост уреоплазматической и неспецифической инфекций (*Enterococcus faecalis*, *Esherichia coli*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp*, *S. aureus*, *agactactia*, $p>0,05$). Гистероскопические изменения патологии эндометрия наблюдались у 57% женщин с привычным невынашиванием беременности и первичным бесплодием ($p>0,05$). Иммуногистохимическое исследование эндометрия выявило хронический эндометрит у 24 (80%) пациенток с привычным невынашиванием беременности, у 26 (55%) с первичным бесплодием и у 22 (61%) женщин с планированием беременности и полипами в эндометрии ($p>0,01$).

რეზიუმე

ქრონიკული ენდომეტრიტის ეპიდემიოლოგიური თავისებურებები რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დარღვევების მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

¹კ. სკლიაროვა, ²ი. კიშაკეიანი, ²პ. ვოლოსოვსკი,
¹პ. სკლიაროვი, ²ი. კუპჩაიკი

¹ღვთის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ღვთის ოჯახის დაგეგმვისა და ადამიანის რეპროდუქციის საქალაქო ცენტრი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული ენდომეტრიტით ავადობის ანალიზი რეპროდუქციული

ჯანმრთელობის დარღვევებით რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 30 ქალი მუცლის პირველადი მოშლით, 47 ქალი პირველადი უნაყოფობით და 36 ქალი, რომლებმაც დაწესებულებას მიმართეს გამოკვლევისათვის ორსულობის დაგეგმვასთან დაკავშირებით და გეგმიური ულტრაბგერითი კვლევისას გამოვლენილი პოლიპების გამო ენდომეტრიუმში. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ჰისტეროსკოპია და CD138 მარკერის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა.

გამოვლინდა, რომ პაციენტებს ორსულობის ჩვეული მიუტანლობით, პირველადი უნაყოფობით, ასევე, ორსულობის დაგეგმვით და პოლიპებით ენდომეტრიუმში აღენიშნათ ბაქტერიული ვაგინოზის და რეპროდუქციული სისტემის ქვედა განყოფილებების მორეციდივე ანთებითი დაავადებების მაღალი სიხშირე ($p>0,01$).

ქალების ყველა ჯგუფში რეპროდუქციული სისტემის ქვედა განყოფილებების ინფექციური დაავადებების გამომწვევების კვლევით გამოვლინდა ურეოპლაზმური და არასპეციფიკური ინფექციების პათოლოგიური მატება (*Enterococcus faecalis*, *Esherichia coli*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp*, *S. aureus*, *agactactia*, $p>0,05$). ენდომეტრიუმის პათოლოგიის ჰისტეროსკოპიური ცვლილებები ქალებში ორსულობის ბოლომდე მიუტანლობით და პირველადი უნაყოფობით აღინიშნა 57%-ში ($p>0,05$). ენდომეტრიუმის იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით ქრონიკული ენდომეტრიტი დაუდგინდა 24 (80%) პაციენტს ორსულობის ბოლომდე მიუტანლობით, 26 (55%) პაციენტს პირველადი უნაყოფობით და 22 (61%) ქალს ორსულობის დაგეგმვით და პოლიპებით ენდომეტრიუმში ($p>0,01$).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ СУПРАГИОИДНОЙ И СУПРАОМОГИОИДНОЙ ШЕЙНОЙ ДИСЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Центило В.Г., Удод А.А.

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ежегодно в Украине регистрируется более 2400 новых случаев диагностированного рака слизистой оболочки полости рта, причем заболеваемость раком этой локализации постоянно растет и за последние 25 лет увеличилась в 4,5 раза у мужчин и в 2 раза у женщин [2,4].

Значимым фактором в определении тактики лечения и исхода у больных с выявленным раком слизистой оболочки полости рта, а также со злокачественными опухолями головы и шеи является состояние шейных лимфатических узлов. Метастазирование в лимфатические узлы ухудшает общую и безрецидивную выживаемость, около 40% пациентов погибают на первом году после установления диагноза [5]. В комплексной терапии больных раком челюстно-лицевой области (ЧЛО) лечение регионарных метастазов определяет прогноз эффективности всех лечебных мероприятий, при этом ведущим в лечении является оперативное вмешательство [9,17].

Регионарные рецидивы после выполнения супрагиоидной и супраомогиоидной шейной диссекции по традиционным методикам даже у больных с непальпируемыми лимфатическими узлами отмечены в диапазоне от 4,5% до 9% [13,15], а у больных с подвижными лимфатическими узлами – от 13,3% до 43% случаев [3,11].

В работах ряда авторов содержатся указания на то, что для метастазирования злокачественных опухолей ЧЛО регионарными являются лимфатические узлы надподъязычной области, верхние и средние узлы яремной цепи [1,16]. Что касается лимфатических узлов нижней яремной цепи, то в них реализуются отдаленные метастазы через яремный ствол или грудной лимфатический проток.

Такой подход позволяет ставить вопрос о возможности применения супрагиоидной и супраомогиоидной шейной диссекции для оперативного лечения регионарных метаста-

зов всех первичных опухолей ЧЛО. Усовершенствование операций указанного плана представляется осуществимым на основе анатомических исследований, результаты которых доказали возможность формирования блоков тканей, содержащих лимфатические узлы с лимфатическими сосудами и окружающей их клетчаткой, для удаления их в неповрежденных фасциальных футлярах.

Цель исследования – оптимизация результатов оперативных методов лечения регионарных метастазов рака челюстно-лицевой области путем усовершенствования технологии операций супрагиоидной и супраомогиоидной шейной диссекции с ее вариантами и обоснование возможности их применения у больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области.

Материал и методы. За 2003-2014 гг. в клинике кафедры стоматологии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета проведено оперативное лечение 104 пациентов в возрасте от 7 до 86 лет с различной локализацией первичной злокачественной опухоли в ЧЛО с применением усовершенствованных методов шейной диссекции. Операции усовершенствованной шейной диссекции проведены одновременно с иссечением злокачественных опухолей слюнных желез или в качестве второго этапа лечения в случае удаления первичной опухоли слизистой оболочки полости рта или нижней губы. Среди прооперированных больных было 75 (72,1%) мужчин и 29 (27,9%) женщин. Опухоли чаще наблюдались у лиц в возрасте от 41 до 70 лет, таких больных было 88 (84,6%). У самого юного пациента диагностирован рак околоушной слюнной железы и прооперирован в возрасте 7 лет, самому пожилому больному, у которого был выявлен рак языка, было 86 лет.

Первичные опухоли локализовались в области слизистой оболочки полости рта у 68 (65,4%) пациентов, опухоли слюнных желез диагностированы у 21 (20,2%) больного, опухоли нижней губы – у 15 (14,4%) пациентов.

У обследованных больных пальпаторно выявлено 187 увеличенных лимфатических узлов, в том числе 91 (48,7%) поднижнечелюстной узел, 53 (28,3%) средних яремных узла, 23 (12,3%) верхних яремных узла, 12 (6,4%) подподбородочных, 6 (3,2%) узлов около добавочного нерва и 2 (1,1%) околоушных узла.

Основными критериями, определяющими выбор метода усовершенствованной шейной диссекции, являлись локализация и характер изменений регионарных лимфатических узлов. В зоне прямого воздействия усовершенствованной шейной диссекции с ее вариантами находились все увеличенные лимфатические узлы.

Разработанное нами усовершенствование супрагиоидной и супраомогиоидной шейной диссекции заключается в иссечении блока тканей переднего треугольника шеи в замкнутом фасциальном футляре выше верхнего брюшка лопаточно-подъязычной мышцы в очерченных границах [7], а в случае расширенной супраомогиоидной шейной диссекции указанный блок тканей удалялся вместе с клетчаткой заднего треугольника шеи вокруг добавочного нерва [8].

Операции усовершенствованной шейной диссекции выполняли после проведенного больным курса лучевой терапии на зону первичной опухоли и регионарных метастазов.

От больных получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.), и Кон-

венции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997 г.) и в соответствии с нормативными положениями ВОЗ, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики и законодательства Украины, что полностью исключает ограничение интересов больного и нанесение вреда его здоровью.

Анализ результатов исследования проводили с использованием пакетов «Medstat» и «2MedCalc 15.6» [6]. Для качественных признаков рассчитывалась частота встречаемости либо 95% доверительный интервал (95% ДИ). При оценке отдаленных результатов применяли метод построения кривых выживаемости, сравнение которых проводили с использованием лорангового критерия. Влияние факторов риска на выживаемость больных выявляли с помощью построения моделей пропорциональных интенсивностей Кокса, степень влияния оценивали по показателю отношения рисков (ОР) и его 95% ДИ. В качестве критерия для сравнения полученных результатов с литературными данными использовали показатель снижения абсолютного риска (САР) и его 95% ДИ. Для обобщения в случае гомогенности результатов применяли модель «с фиксированными эффектами», в случае гетерогенности – модель «со случайными эффектами».

Результаты и обсуждение. После резекции нижней губы, которая проведена по поводу рака у 15 больных (14,4% от общего количества обследованных), у 14 из них (92,8% от числа пациентов с раком данной локализации), несмотря на применение предоперационной лучевой терапии, выявлены клетки первичной опухоли. При изучении блока удаленных тканей после проведенной усовершенствованной супрагиоидной шейной диссекции регионарные метастазы отмечены у 7 (46,6%) больных. В сроки наблюдения от 1 до 10 лет выживаемость составила 80% (12 больных из 15). Причины смерти 3 (20%) больных не связаны с регионарными рецидивами.

За указанный период у 7 (46,7%) больных, у которых гистологически обнаружены метастазы, регионарные рецидивы не выявлены. Полученные результаты сопоставлены с результатами, которые приведены в работах других исследователей [10,18], и представлены в виде форест-диаграммы показателя снижения риска (рис. 1).

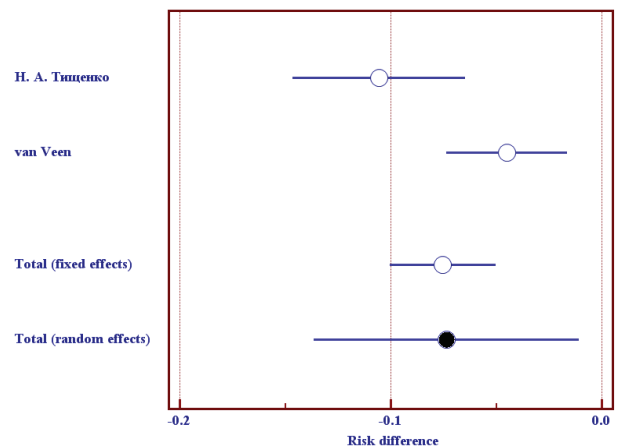


Рис. 1. Форест-диаграмма сравнения риска регионарных рецидивов у больных раком нижней губы по литературным данным и полученным результатам (приведено значение САР и 95% ДИ)

Проверка гомогенности результатов по литературным источникам показала статистически значимое их различие ($p=0,01$), в связи с чем, для проведения оценки использо-

вали результат, полученный для случайного эффекта. Выявлено, что риск регионарных рецидивов, установленный в исследовании, статистически значимо ($p=0,02$) ниже показателей, указанных в литературе, $SAP=7,4\%$ (95% ДИ 1,1%-13,7%). Влияние наличия регионарных метастазов на риск смерти от регионарных рецидивов не установлено ($p>0,05$).

Из 68 прооперированных больных (65,4% от всего количества обследованных пациентов) с различной локализацией рака слизистой оболочки полости рта первичная опухоль обнаружена у 63 (92,6% от числа больных с данной патологией), при этом перед оперативным вмешательством больным проведена лучевая и химиолучевая терапия. Регионарные метастазы в блоках удаленных тканей верифицированы у 27 (39,7%) пациентов, в том числе экстранодальное распространение регионарных метастазов отмечено у 12 (17,6%) больных, внутрисосудистое их нахождение – у 2 (3%).

За период наблюдения от 1 до 7 лет после операции усовершенствованной супраомогионидной шейной диссекции умерли 16 (23,5%) больных, из них у 8 (11,8%) в блоках удаленных тканей верифицированы регионарные метастазы, у 8 (11,8%) пациентов метастазы не верифицированы. Причины смерти у всех 16 больных не связаны с регионарными рецидивами. Результат лечения 1 (1,5%) больного проследить не удалось. Остальные больные, в частности, 51 (75%) пациент были живы в сроки наблюдения до 7 лет.

В процессе анализа результатов на первом его этапе изучена общая выживаемость пациентов, прооперированных по поводу рака слизистой оболочки полости рта, после выполненной усовершенствованной супраомогионидной шейной диссекции. Установлены причины смерти: продолжение роста первичной опухоли, сопутствующие заболевания, регионарный рецидив, проведение операции не в полном

объеме, отдаленные метастазы. По результатам анализа построены кумулятивные кривые выживаемости для больных, у которых выявлен рак слизистой оболочки полости рта, при отсутствии и при наличии регионарных метастазов (рис. 2).

Общая выживаемость больных с указанной локализацией рака после проведенного оперативного вмешательства при наличии регионарных метастазов была статистически значимо ($p=0,02$, логранговский критерий) ниже, чем выживаемость больных при их отсутствии, что вполне объяснимо. Медиана общей выживаемости больных с регионарными метастазами составила 36 месяцев (95% ДИ 16-36 месяцев), у пациентов без метастазов медиана выживаемости за период наблюдения не достигнута. Общая однолетняя выживаемость пациентов при наличии у них регионарных метастазов составила $69,4\pm 9,0\%$, трехлетняя выживаемость – $48,6\pm 11,0\%$. У пациентов без выявленных метастазов, в противоположность приведенным данным, общая однолетняя выживаемость была значительно выше и составила $87,8\pm 5,1\%$, трехлетняя выживаемость – $81,5\pm 6,4\%$.

Для определения факторов, влияющих на риск смерти больных с выявленным раком слизистой оболочки полости рта, построена модель пропорциональных интенсивностей Кокса. В этой модели в качестве факторных признаков использованы такие показатели, как возраст и пол пациента, объем проведенной операции, наличие регионарных метастазов. Построенная модель адекватна ($p=0,04$ по критерию Хи-квадрат), на ее основе проведена оценка значений соответствующих коэффициентов (таблица).

В ходе оценки установлено, что для больных раком слизистой оболочки полости рта общий риск смерти связан ($p=0,01$) с наличием регионарных метастазов, в то же время, связь общего риска смерти с возрастом и полом пациента, а

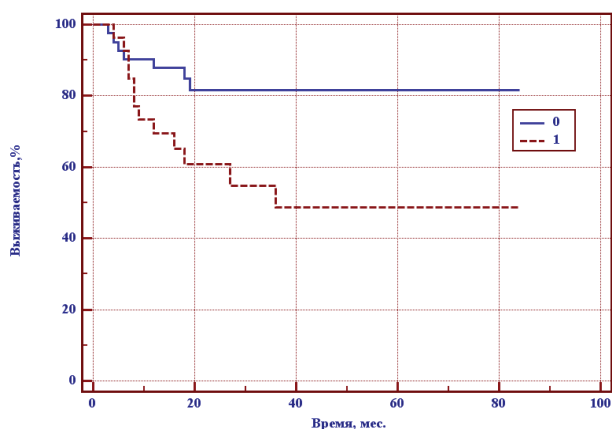


Рис. 2. Кумулятивные кривые общей выживаемости больных раком слизистой оболочки полости рта: 0 – при отсутствии регионарных метастазов; 1 – при наличии регионарных метастазов

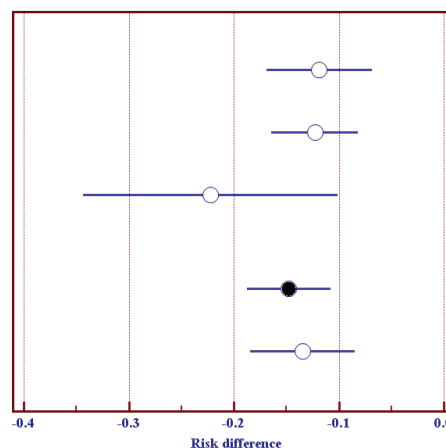


Рис. 3. Форест-диаграмма сравнения регионарных рецидивов у больных раком слизистой оболочки полости рта по литературным данным и полученным результатам (приведено значение SAP и 95% ДИ)

Таблица. Оценка значений коэффициентов четырехфакторной модели пропорциональных интенсивностей Кокса для прогнозирования выживаемости пациентов с выявленным раком слизистой оболочки полости рта

Факторный признак	Значение коэффициента, $b\pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0	ОР (95% ДИ)
Возраст больного	0,011 \pm 0,017	0,52	–
Пол больного	-0,14 \pm 0,48	0,76	–
Объем операции	-0,59 \pm 0,54	0,27	–
Наличие регионарных метастазов	1,14 \pm 0,45	0,01*	3,1 (1,3-7,5)

также с объемом оперативного вмешательства не выявлена. Необходимо отметить, что при наличии у пациента регионарных метастазов общий риск смерти статистически значимо ($p=0,01$) повышается, ОР=3,1 (95% ДИ 1,3-7,5).

На втором этапе анализа результатов изучен риск смерти больных с диагностированным раком слизистой оболочки полости рта от регионарного рецидива. Однако за весь период наблюдения регионарные рецидивы не были ни у больных без регионарных метастазов (95% ДИ 0% – 4,6%), ни с их наличием (95% ДИ 0% – 6,8%), различие не является статистически значимым ($p>0,05$). Это позволяет судить, что при применении усовершенствованной супраомогионной шейной диссекции в комплексном лечении больных с выявленным раком слизистой оболочки полости рта риск смерти от регионарного рецидива не связан ($p>0,05$) с наличием регионарных метастазов.

Результаты наблюдения за весь период показали, что у 27 (39,7%) прооперированных по поводу рака слизистой оболочки полости рта больных, у которых гистологически обнаружены метастазы, регионарные рецидивы ни в одном случае не выявлены. Полученные данные сопоставлены с результатами, представленными Brugère J.M. с соавт. [12], Leemans C.R. с соавт. [14] и Wanebo H. с соавт. [19], и приведены в виде форест-диаграммы показателя снижения риска (рис. 3).

Проверка гомогенности литературных данных статистически значимого различия не выявила ($p=0,13$), поэтому для оценки использовали результат, полученный для фиксированного эффекта (fixed effects). Установлено, что риск регионарных рецидивов, полученный по результатам исследования, статистически значимо ($p<0,001$) ниже показателей, приведенных в литературных источниках, САР=14,8% (95% ДИ 10,8-18,8%).

Операции усовершенствованной супраомогионной и расширенной супраомогионной шейной диссекции в блоке с околоушной или поднижнечелюстной слюнными железами выполнены у 21 (20,2%) больного злокачественными опухолями слюнных желез после полученного курса телегамматерапии с включением в дозное поле первичной опухоли и регионарно зависимых лимфатических узлов.

Из 10 больных раком околоушной слюнной железы (47,6% от числа больных опухолями слюнных желез) первичная опухоль верифицирована в 9 (90%) случаях, регионарные метастазы – в 6 (60%). После оперативного вмешательства 2 (20%) пациента умерли - один спустя 1,5 года от продолженного роста первичной опухоли, второй - без регионарных метастазов, спустя 2,5 года от инфаркта миокарда; 8 (80%) больных без рецидивов первичной опухоли и регионарных рецидивов были живы от 1 года до 6 лет.

У 11 больных раком поднижнечелюстной слюнной железы (52,4% от числа пациентов с опухолями слюнных желез) первичная опухоль верифицирована в 6 (54,5%) случаях, регионарные метастазы – в 3 (27,3%). 1 (9,1%) больной без признаков рецидива первичной опухоли и регионарных метастазов умер спустя 1,5 года после операции от инфаркта миокарда, 10 (90,9%) больных выжили в сроки от 1 до 8 лет без регионарных рецидивов.

На первом этапе анализа результатов данного фрагмента изучена общая выживаемость больных с выявленным раком слюнных желез после усовершенствованной и расширенной супраомогионной шейной диссекции, для чего были построены кумулятивные кривые выживаемости при отсутствии и наличии регионарных метастазов (рис. 4).

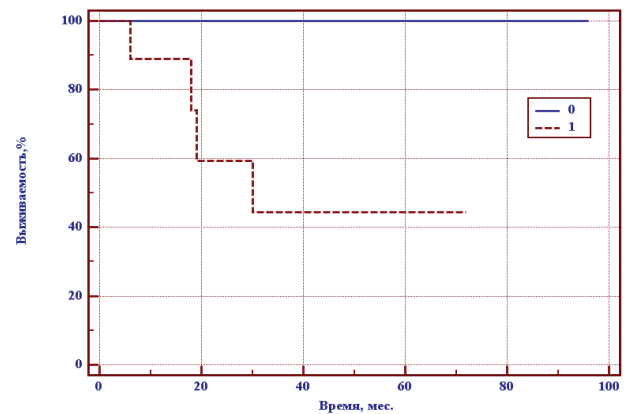


Рис. 4. Кумулятивные кривые общей выживаемости больных раком слюнных желез: 0 – при отсутствии регионарных метастазов; 1 – при наличии регионарных метастазов

Сравнение выявило, что общая выживаемость больных с диагностированным раком слюнных желез при наличии у них регионарных метастазов была статистически значимо ($p=0,01$, логранговый критерий) ниже, чем у пациентов без метастазов. Так, при их наличии медиана общей выживаемости составила 30 месяцев (95% ДИ 18!36 месяцев), а в случае отсутствия регионарных метастазов за время наблюдения медиана выживаемости не достигнута. Общая однолетняя выживаемость у больных с регионарными метастазами составила $88,9\pm 10,5\%$, трехлетняя выживаемость – $44,4\pm 18,9\%$.

В ходе дальнейшего анализа на втором этапе изучен риск смерти у прооперированных по поводу рака слюнных желез больных от регионарного рецидива. У больных без регионарных метастазов рецидивов не наблюдалось (95% ДИ 0-13,6%), также как и у пациентов с наличием регионарных метастазов, прооперированных в полном объеме (95% ДИ 0% – 24,3%), различие не является статистически значимым ($p>0,05$).

Таким образом, при использовании в комплексном лечении больных с выявленным раком слюнных желез усовершенствованной и расширенной супраомогионной шейной диссекции риск смерти от регионарного рецидива не связан с наличием регионарных метастазов.

Известно, что больные раком любой локализации с регионарными метастазами живут, как правило, меньше, чем пациенты с первичными опухолями аналогичной локализации без регионарных метастазов, причем вне зависимости от проводимого лечения. У прооперированных и наблюдавшихся длительное время больных с регионарными метастазами выявлены также тяжелые заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени и почек, которые представляли собой определенный патофизиологический фон, отягощенный, в свою очередь, раковой интоксикацией, чем следует объяснить меньшую продолжительность жизни больных с регионарными метастазами и больший общий риск смерти.

Выводы.

1. Усовершенствованная супраомогионная шейная диссекция является эффективным способом оперативного лечения регионарных метастазов рака нижней губы, который позволяет статистически значимо ($p=0,02$) снизить риск регионарных рецидивов.

2. Применение усовершенствованной супраомогионной шейной диссекции, гарантированно включающей в блок

удаляемых тканей коллекторные и интегральные лимфатические узлы шеи, показано при лечении регионарных метастазов рака слизистой оболочки полости рта, поскольку после выполненных операций риск регионарных рецидивов статистически значимо ($p < 0,001$) снижается.

3. Предложенная усовершенствованная супраомогиоидная шейная диссекция и ее расширенный вариант высокоэффективны также для лечения регионарных метастазов у больных, соответственно, раком поднижнечелюстной слюнной железы и раком околоушной слюнной железы.

4. У прооперированных с помощью усовершенствованной супрагиоидной и супраомогиоидной шейной диссекции больных связь риска регионарных рецидивов с наличием регионарных метастазов не установлена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алымов Е. Ю. К вопросу о селективных шейных лимфодиссекциях в терапии рака слизистой оболочки полости рта / Е. Ю. Алымов, С. О. Подвизников., А. М. Мудунов // Современная онкология. – 2016. №1, Том 18. – С. 75-79.
2. Децик О. З. Аналіз захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень губи і ротової порожнини в Україні та Івано-Франківській області за 2007–2016 рр. / О. З. Децик, І. В. Рудко // Україна. Здоров'я нації. - 2017. - № 3. - С. 95-100.
3. Карпенко А. В. Онкологические результаты эффективности хирургического лечения рака ротовой полости I и II стадий / А. В. Карпенко, Р. Р. Сибгатуллин, А. А. Бойко, Н. С. Чуманихина, М. Г. Костова, О. М. Николаева, Л. Д. Роман // Опухоли головы и шеи. – 2017. - №2, Том 7, вып. 7. – С. 30-36.
4. Керецман А. О. Особливості епідеміології злоякісних новоутворень органів травлення населення Закарпатської області та України за статтю та окремими нозологіями в динаміці за 2009-2014 рр. / А. О. Керецман, Н. О. Рингач // Український журнал медицини, біології та спорту 2015; 2(12): 99–105.
5. Козлов В. А. Проблема реабилитации больных раком органов полости рта / В. А. Козлов, А. А. Матчин // Институт стоматологии. – 2014. – № 1 (62). – С. 34-36.
6. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н. и др. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Д.: Папакица Е. К., 2006. – 214 с.
7. Пат. 41425 Україна, МПК (2009) А61В 17/00. Спосіб виконання супрагіоїдної та супраомогиоїдної шийної дисекції / Центіло В. Г., Крайнікова Е. В.; заявник та володар патенту Донецький мед. ун-т. - у 200813818; заявл. 01.12.08, опубл. 25.05.2009 р. Бюл. №10.
8. Пат. 51325 Україна, МПК (2009) А61В 17/00. Спосіб виконання розширеної супраомогиоїдної шийної дисекції / Центіло В. Г., Крайнікова Е. В.; заявник та володар патенту Донецький мед. ун-т. - у 2010 00796; заявл. 27.01.10, опубл. 12.07.2010 р. Бюл. № 13.
9. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи: клиническое руководство / А. И. Пачес. М.: Практическая медицина, 2013; 278 с.
10. Раков А. И., Вагнер Р. И. Радикальные операции на шее при метастазах рака. – Л., 1969 -191 с.
11. Agulnik M. Head and neck cancer. A Multidisciplinary Approach, third ediction, section II: site-specific principles of management of head and neck cancer. Chapter 30. Systemic Targeted for Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancer. 2012: 834-850.
12. Brugyere J.M., Mosseri V.F., Mamelle G. et al. Nodal fail-

ures in patients with NO N+ oral squamous cell carcinoma without capsular rupture. // Head Neck. 1996; 18 (2): 133–137.

13. Carvalho A.L., Kowalski L.P., Borges J.A. Ipsilateral neck cancer recurrences after elective supraomohyoid neck dissection. // Arch. Otolaryngol. Head Neck. 2000; 126 (3): 410-412.
14. Leemans C.R., Tiwari R., Nauta J.J. Recurrence of the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor // Cancer. 1994; 73 (1): 187–190.
15. Peng K., Chu A., Lai C. et al. Is there a role for neck dissection in T1 oral tongue squamous cell carcinoma? The UCLA experience. Am J Otolaryngol. 2014; 35(6):741–6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2014.06.019. PMID: 25091179.
16. Rodrigo J.P, Grilli G, Shah J.P. et al. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: Systematic review. // Eur J Surg Oncol. 2018 Apr; 44(4):395-403. doi: 10.1016/j.ejso.2018.01.003. Epub 2018 Jan 11.
17. Shanti R.M., O'Malley B.W. Surgical Management of Oral Cancer. // Jr Dent Clin North Am. 2018 Jan; 62(1):77-86. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.005. Epub 2017 Oct 16.
18. Veen A., Roodenburg J., Nauta J. The Elective Supra-Omohyoid NeckDissection in the Treatment of Patients with Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. 14th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (Washington DC, USA 24-29 April 1999) // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 1999; 28 (1): 118.
19. Wanebo H., Chougule P., Ready N. Surgical Resection Is Necessary To Maximize Tumor Control in Function-Preserving, Aggressive Chemoradiation Protocols for Advanced Squamous Cancer of the Head and Neck (Stage III and IV) // Annals of Surgical Oncology. 2001; 8 (8): 644-650.

SUMMARY

THE RESULTS OF APPLICATION OF THE ADVANCED SUPRAGIOID AND SUPRAOMOGIOID NECK DISSECTION IN THE TREATMENT OF REGIONAL METASTASES OF MAXILLOFACIAL AREA CANCER

Tsentilo V., Udod A.

Donetsk National Medical University, Ukraine

The goal of research is to optimize the results of surgical treatment of the regional metastases of the maxillofacial area cancer by improving the technique of supragioid and supraomogioid neck dissection with its variants and substantiate the possibility of their application to the patients with malignant tumors of the maxillofacial area.

104 patients aged 7 to 86 years with malignant tumors of the maxillofacial area were examined, including cancer of the lower lip, oral mucosa, and salivary glands. The patients revealed 187 enlarged regional lymph nodes, which were removed in the course of surgery using advanced methods of supragioid and supraomogioid neck dissection. The proposed advanced neck dissection demonstrated high efficiency against regional metastases. In patients who have undergone surgery, the connection of the risk of regional recurrences with the presence of regional metastases has not been established.

Keywords: maxillofacial area cancer, regional metastases, advanced supragioid and supraomogioid neck dissection.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ СУПРАГИОИДНОЙ И СУПРАОМОГИОИДНОЙ ШЕЙНОЙ ДИСЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Центило В.Г., Удод А.А.

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования – оптимизация результатов оперативных методов лечения регионарных метастазов рака челюстно-лицевой области путем усовершенствования технологии операций супрагиоидной и супраомогиоидной шейной диссекции с ее вариантами и обоснование возможности их применения у больных злокачественными опухолями челюстно-лицевой области.

Обследованы 104 пациента в возрасте от 7 до 86 лет со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области, в том числе раком нижней губы, слизистой оболочки полости рта и слюнных желез. У больных выявлено 187 увеличенных регионарных лимфатических узлов, которые были удалены в ходе оперативного вмешательства с применением усовершенствованных методов супрагиоидной и супраомогиоидной шейной диссекции. Предложенная усовершенствованная шейная диссекция показала высокую эффективность в отношении регионарных метастазов. У прооперированных больных связь риска регионарных рецидивов с наличием регионарных метастазов не установлена.

რეზიუმე

კისრის სუპრაჰიოიდური და სუპრაომოჰიოიდური დისექციის სრულყოფილი მეთოდის გამოყენების ეფექტურობა ყბა-სახის მიდამოს კიბოს რეგიონული მეტასტაზების მკურნალობაში

ვ.ცენტილო, ა.უდოდი

დონეცკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ყბა-სახის მიდამოს კიბოს რეგიონული მეტასტაზების მკურნალობის ოპერაციული მეთოდების შედეგების ოპტიმიზება კისრის სუპრაჰიოიდური და სუპრაომოჰიოიდური დისექციის ოპერაციული ტექნოლოგიის სრულყოფის გზით და მათი გამოყენების შესაძლებლობის დასაბუთება პაციენტებში ყბა-სახის მიდამოს კიბოთი.

გამოკვლეულია 7-86 წლის 104 პაციენტი ყბა-სახის მიდამოს აეთვისებიანი სიმსივნეებით, მათ შორის – ქვედა ტუჩის, პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის და სანერწყვე ჯირკვლების. პაციენტებში გამოვლინდა 187 გადიდებული ლიმფური კვანძი, რომელიც მოცილებული იყო ოპერაციულად სუპრაჰიოიდური და სუპრაომოჰიოიდური დისექციის სრულყოფილი მეთოდების გამოყენებით. კისრის დისექციის შემოთავაზებულმა მეთოდმა გამოავლინა მაღალი ეფექტურობა რეგიონულ მეტასტაზებთან მიმართებით. ნაოპერაციებ პაციენტებში რეგიონული რეციდივების რისკის კავშირი რეგიონული მეტასტაზების არსებობასთან დადგენილი არ იქნა.

PARAMETERS OF FIBRINOLYTIC AND ANTIFIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS ASSOCIATED WITH ADIPOSITY

Virstiuk N., Matkovska N.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The urgency of the problem of liver cirrhosis (LC) is caused by the increase in morbidity, prevalence, life-threatening complications, disability and increasing mortality of able-bodied population [1,2,3,24]. The frequency of detection of this pathology in the world is 11.0%, including Europe and the USA – from 3.0 to 8.0% [6,7,10]. According to various authors, 0.1% of the European population suffer from LC; 14-30 new cases of LC for 100 thousand people and about 170 thousand fatal cases are registered every year [9,12,13,26]. Annually, about 2 million people die due to complications of LC – this is 71.0% of all digestive organs diseases [28].

Among patients with LC there are a lot of people who abuse alcohol [11]. The so called dose relationship between the amount of alcohol risk of alcoholic liver disease (ALD) was established. About 60.0% of people suffer from alcoholic steatosis, they drink >60.0 g of alcohol per day; those who daily

consume more than 120.0 grams of alcohol are at highest risk of LC [15,16,18,19,32]. In recent years, the frequency of development of LC against the background of adiposity [5,17,20] and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has increased [25]. Obesity has been shown to increase the risk of fatty liver, cirrhosis and liver cancer [23].

The nature of hemostasis in patients with LC is difficult and often unpredictable; it concerns all stages of hemostasis – vascular-thrombocytic, coagulative, and fibrinolysis [11,15,27,29]. Recently, a number of researchers have studied the state of hypercoagulation in LC, which is the cause of intra-and extrahepatic thrombogenic states [14,21,23,29]. Standard coagulation tests, such as (INR), (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) are not sufficient in prediction of bleeding or thrombotic complications of LC [4,32].

The regulation of normal blood flow in humans is performed by a fibrinolytic system, the main enzyme of which is plasmin. It is developed from plasminogen by serine proteases, such as tissue or urokinase plasminogen activator (t-PA and u-PA, respectively). In contrast, fibrinolysis is inhibited by a type 1 plasminogen activator (PAI-1), inhibitor of Thrombin Activatable Fibrinolysis (TAFI) [24,25,29,30]. It is proved that the increase of PAI-1, which is considered as a key component of the system of fibrinolysis, in liver diseases correlates with the parameters of the systemic inflammatory process, endothelial dysfunction and fibrogenesis [14,15,31].

The purpose of the research was to study the changes in the parameters of fibrinolytic and antifibrinolytic systems in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC), depending on combination with NAFLD and decompensation of the disease.

Material and methods. The subject of the study were 104 patients with ALC, 16 women and 88 men aged 34 to 65 years; among them there were 66 patients with ALC associated with adiposity (group I), 38 patients with ALC (group II, comparison group). Control subjects were 20 practically healthy volunteers (4 women and 16 men).

Among patients of group I there were 11 women and 55 men, age (45.8±5.7) years; body mass index (BMI) was (35.5±2.8) kg/m². ALC of Child-Pugh class A was diagnosed in 24 patients, ALC of Child-Pugh class B was in 22 patients, ALC of Child-Pugh class C was in 20 patients.

Among patients of group II there were 5 women and 33 men, age (47.3±6.1) years; BMI was (27.6±1.8) kg/m². ALC of Child-Pugh class A was diagnosed in 15 patients, ALC of Child-Pugh class B was in 12 patients, ALC of Child-Pugh class C was in 11 patients.

The ALC was diagnosed according to the Adapted clinical guideline “Alcoholic liver disease” (State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine, Ukrainian Gastroenterological Association, Kyiv, 2014) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 6, 2014, No. 826 of the protocol on medical care in the specialty “Alcoholic Hepatitis”.

Obesity was diagnosed according to the European Guidelines for Obesity Management in Adults [8] and European Practical

and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care [32]. The degree of severity of LC was assessed by Child-Pugh score (Child-Pugh, Child-Turcotte, Child-Turcotte-Pugh, and sometimes Child-Paquet) [10]. MELD (Mayo Endstage Liver Disease, 2001) index – prognostic index for liver diseases that takes into account bilirubin, international normalized ratio (INR) and serum creatinine was calculated using an electronic calculator [11].

MELD index=3.8xloge serum bilirubin level (mg/dl) + 11.2xloge INR + 9.6xloge serum creatinine level (mg/dl).

A general clinical examination was performed (analysis of complaints, medical history, confirmation of the alcoholic aetiology of LC on the basis of international CAGE, AUDIT and MAST questionnaires, objective status, general blood and urine analysis, biochemical blood test), ultrasound examination of abdominal cavity organs, electro- and echocardiography. To assess encephalopathy (EP), the criteria proposed by West-Haven were used. The functional state of the liver was evaluated by the content of bilirubin, total protein and albumin, fibrinogen, aspartate aminotransferase (AsAT), alanine aminotransferase (AlAT), gammaglutamyltranspeptidase (GGTP), alkaline phosphatase (AP) activity, which were determined according to standard methods.

The t-PA level in the blood was determined by the immunoassay method using the t-PA Combi Actibind ELISA kits (“Technoclone GmbH”, Austria)

The PAI-1 level in the blood was determined by immunoassay using human PAI-1 Antigen ELISA kits (“Technoclone”, Austria).

The content of plasmin-α2-antiplasmin (PAP) complexes reflecting the plasma formation activity and the plasmin degradation product of the insoluble D-dimer product fibrin (DD) was measured by immunoassay using “Technozym PAP Complex ELISA Kit” and “Technozym D-dimer ELISA”, respectively (“Technoclone”, Austria).

Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen were measured using conventional methods.

Table 1. Characteristics of the examined patients with alcoholic cirrhosis of the liver depending on the concomitant adiposity, M±m

Parameters	Groups of patients	ALC/adiposity subjects, n=66	ALC subjects, n=38	P
Age (years)		45.2±5.0	49.3±6.1	0.05
BMI (kg/m ²)		37.3±2.8	26.7±1.5	0.01
Smokers		27 (40.9)	20 (52.6)	0.09
Duration of ALC (years)		4.8±1.2	7.6±1.4	0.04
Child-Pugh class for ALC, n (%)				
A		24 (36.4)	15 (39.5)	0.10
B		22 (33.3)	12 (31.6)	0.25
C		20 (30.0)	11 (28.9)	0.11
Ascites		38 (57.6)	18 (47.4)	0.08
Encephalopathy		47 (71.2)	20 (52.6)	0.05
History of bleeding (mostly variceal), n (%)		13 (19.7)	7 (18.4)	0.16
History of thrombotic complications, n (%)		14 (21.2)	4 (10.5)	0.04
Hypertension		41 (62.1)	7 (18.4)	0.02
Atrial fibrillation		12 (18.18)	1 (2.6)	0.01
Diabetes Mellitus II		11 (16.7)	-	

notes: data are means of SD or n (%) unless otherwise indicated; p – statistical significance

All statistical tests were done using “Microsoft Excel” and Statistica v. 12.0, StatSoft, USA. Data were presented as a means + standard deviation. For nonparametric values, Kruskal-Wallis test and for parametric values 1-way analysis of variance and T test were used. Statistical significance was set as P values lower than 0.05.

The investigation was carried out in accordance with the research plan of the Ivano-Frankivsk National Medical University (Ukraine) and is a part of the research work “Diseases of internal organs under modern conditions in combination of pathology and target organs damage: features of the course, diagnosis and treatment”(registration number 0115U000995).

Results and discussion. ALC/adiposity patients were 4.1 years younger than control ALC subjects. The BMI was slightly

higher in ALC/ adiposity patients than in ALC patients (P = 0.01), while the duration of ALC was lower in group I than in group II (P = 0.04). The baseline characteristics of patients and control subjects are presented in Table 1.

According to the results of the study, adiposity in examined patients was accompanied by a more severe course of ALC according to Child-Pugh score and MELD index (Table 2), which were higher in group I by 17.91% and 21.23% respectively (p<0.05), compared with those in group II. These indices grew with increasing decompensation of ALC in both groups, but Child-Pugh score of classes A, B and C in patients of group I was higher in comparison with patients in group II by 15.79%; 16.80% and 10.46% respectively (p<0.05); MELD index was also higher by 17.15%; 19.29% and 11.56% respectively (p<0.05).

Table 2. Parameters of the severity of alcoholic liver cirrhosis depending on concomitant adiposity and Child-Pugh class, M±m

Groups of patients	Parameters	Child-Pugh score	MELD index
Group I (ALC/ adiposity), n=66		9.69±0.71*	19.36±2.10*
Child-Pugh class A for LC, n=24		6.52±0.44*	12.71±0.69*
Child-Pugh class B for LC, n=22		9.40±0.59*	19.29±1.37*
Child-Pugh class C for LC, n=20		14.24±0.72*#°	26.53±1.61*#°
Group II (ALC), n=38		8.15±0.67	15.59±0.79
Child-Pugh class A for LC, n=16		5.49±0.37	10.53±0.62
Child-Pugh class B for LC, n=12		7.82±0.49·	16.07±0.83·
Child-Pugh class C for LC, n=10		12.75±0.58#°	23.43±1.30#°

notes: MELD – model of end-stage liver disease; * – probability of the difference of parameters between groups II and I of the corresponding Child-Pugh classes; · – probability of the difference of parameters between classes B and A in groups I and II, respectively, p<0.05; # – probability of the difference of parameters between classes C and A in groups I and II, respectively, p<0.05; ° – probability of the difference of parameters between classes C and B in groups I and II, respectively, p<0.05

Table 3. Indicators of the functional state of the liver in patients with alcoholic liver cirrhosis depending on the concomitant adiposity and Child-Pugh class, M±m

Parameters (Mean ±SD)	Healthy, n=20	Class A		Class B		Class C	
		Group I, n=24	Group II, n=15	Group I, n=22	Group II, n=12	Group I, n=20	Group II, n=11
Total bilirubin, μmol/l	13,52±1,28	32,54±1,75*·	22,73±1,61*	55,51±2,75*·◇	45,29±1,30*◇	128,61±5,45*·#°	105,31±4,60*#°
AsAT. mmol/h*1	0,28±0,01	0,81±0,04*·	0,65±0,02*	1,22±0,07*·◇	0,86±0,05*◇	1,52±0,10*·#°	1,20±0,07*#°
AlAT. mmol/h*1	0,25±0,01	0,55±0,03*·	0,40±0,01*	0,89±0,04*·◇	0,73±0,03*◇	1,28±0,07*·#°	0,89±0,04*#°
GGTP. mmol/h*1	4,85±0,02	17,85±0,83*·	12,16±0,57*	25,79±1,12*·◇	19,08±0,72*◇	29,55±1,06*#°	24,73±0,95*#°
AF. mmol/h*1	1,20±0,06	3,79±0,19*·	3,38±0,10*	5,23±0,26*·◇	4,30±0,21*◇	5,86±0,29*·#°	5,05±0,27*#°
Total protein. g/l	75,67±1,27	62,08±2,12*	65,38±1,97*	56,12±1,70*◇	58,53±1,83*◇	46,05±1,93*·#°	50,47±2,12*#°
Albumin. g/l	47,83±1,26	32,92±1,23*·	37,25±1,12*	28,09±1,32*·◇	32,50±1,24*◇	22,63±1,35*·#°	26,35±1,22*#°

notes: * – the reliability of the differences between Groups I and II compared with healthy persons, · – the reliability of the indicators difference in Group II compared with Group I of the corresponding Child-Pugh Classes, ◇ – the reliability of the indicators difference of Class B compared with Class A in Groups I and II, respectively, p<0.05; # – the reliability of the indicators difference of Class C compared with Class A in Groups I and II, respectively, p<0.05; ° the reliability of the indicators difference of Class C compared with Class B in Groups I and II, respectively, p<0.05

Table 4. Indicators of fibrinolytic and antifibrinolytic activity in patients with alcoholic liver cirrhosis, depending on the concomitant adiposity and Child-Pugh class, M±m

Parameters (Mean ±SD)	Healthy, n=20	Class A		Class B		Class C	
		Group I, n=24	Group II, n=15	Group I, n=22	Group II, n=12	Group I, n=20	Group II, n=11
tPA, ng/ml	16.30±1.2	35.41±2.50	28.63±2.11	50.82±3.39	39.37±2.50	56.70±3.21*·#	45.39±2.9*#°
PAI-1, ng/ml	18,36±0,72	62,08±2,73*·	37,19±1,26*	89,05±3,02*·◇	56.52±2,25*·◇	98,52±3,25*·#°	67,31±2,64*#°
tPA/PAI-1	0,89±0.03	0,57±0.02*·	0,74±0.03*	0,57±0.03*·◇	0,69±0.03*·◇	0,57±0.03*·#	0,67±0.03*·#
PAP (mg/l)	295.24±23.06	507.19±38.52*·	381.36±30.45*	627.50±42.19*·◇	469.24±33.75*·◇	721.26±40.39*·#°	550.73±51.28*#°
PT (sec)	11.44±0.53	14.36±0.72*·	12.89±0.65*	17.12±0.85*·◇	15.23±0.74*·◇	22.05±0.92*·#°	20.72±0.80*#°
APTT (sec)	27.31±1.22	36.56±1.70*	32.24±1.45*	43.65±2.25*·◇	37.28±1.82*·◇	55.39±2.43*·#°	45.16±2.25*#°
TT (sec)	17.30±0.67	20.77±0.93*	18.77±0.84*	23.86±1.22*·◇	21.35±1.04*·◇	24.62±1.33*#°	23.75±1.30*#°
INR	1,18±0,05	1,27±0,06*	1,25±0,09*	1,62±0,08*·◇	1,55±0,14*·◇	2,07±0,14*#°	2,20±0,15*#°
Fibrinogen (g/L)	2,46±0,16	4,15±0,22*·	1,93±0,13*	2,95±0,14*·◇	1,60±0,12*·◇	1,35±0,11*#°	1,28±0,10*#°
D-dimer, ng/ml	0.29±0.01	0.50±0.01*·	0.45±0.01*	0.72±0.04*·◇	0.60±0.03*·◇	0.95±0.06*·#°	0.84±0.04*#°

notes: * – the reliability of the differences between Groups I and II compared with healthy persons,

□ – the reliability of the indicators difference in Group II compared with Group I of the corresponding Child-Pugh Classes,

◇ – the reliability of the indicators difference of Class B compared with Class A in Groups I and II, respectively, p<0.05;

– the reliability of the indicators difference of Class C compared with Class A in Groups I and II, respectively, p<0.05;

° the reliability of the indicators difference of Class C compared with Class B in Groups I and II, respectively, p<0.05

The functional state of the liver was significantly impaired in patients with ALC/ adiposity (Table 3). Besides, the activity of AsAT and AlAT in patients of group I was higher compared to group II for Child-Pugh class A patients – by 19.75% and 27.27% (p<0.05); class B – by 29.51% and 17.97% (p<0.05); class C – by 21.05% and 30.47% (p<0.05); bilirubin – by 30.14%, 18.41% and 18.12%, respectively (p<0.05), all these data indicate a greater severity of the cytolytic syndrome. The activity of GGTP and AP in patients of group I was higher in comparison with patients of group II for Child-Pugh class A by 31.88% and 10.82% (p<0.05); class B – by 26.02% and 17.78% (p<0.05); class C – by 16.31% and 13.82% (p<0.05), indicating a greater severity of cholestatic syndrome. Albumin content was lower in patients of group I than in patients of group II for Child-Pugh class A by 13.15% (p<0.05); class B – by 15.70% (p<0.05); class C – by 16.44% (p<0.05) which indicates a significant violation of liver synthesis function with a concomitant NAFLD.

The revealed changes in the parameters of fibrinolytic and antifibrinolytic activity in patients with ALC were more pronounced in combination with concomitant adiposity (Table 4). In particular, levels of tPA, PAI-1, and PAP in all disease groups were higher than in the control group. These changes were growing with the increasing of ALC severity. The levels of tPA in patients of group I were higher compared to patients of group II for Child-Pugh class A – by 19.15% (p<0.05); class B – by 22.53% (p<0.05); class C – by 19.95% (p<0.05); the levels of PAI-1 were higher by 66.93%, 66.93%, 36.53%, 31.68%, respectively (p<0.05). This was accompanied by a decrease in the tPA / PAI-1 index in patients of groups I and II compared to healthy subjects for Child-Pugh class A – by 35.95% and 16.85% (p<0.05); for Child-Pugh class B – by 35.95% and 22.47% (p<0.05); Child-Pugh class C – by 35.95% and 24.72% (p<0.05). The levels of PAP in patients of groups I and II were higher compared to healthy subjects for Child-Pugh class A by 71.78% and 29.17% (p<0.05); class B – by 100.16% and 58.93% (p<0.05); class C –

by 144.30% and 86.24% (p<0.05).

The content of fibrinogen and D-dimers was higher in patients of group I than in patients of group II for Child-Pugh class A – by 53.49% and 11.11% (p<0.05); class B – by 45.76% and 16.67% (p<0.05), and did not differ significantly in the terminal stage of ALC for C class (p>0.05). The levels of INR increased with increasing decompensation of ALC (p<0.05), which indicates liver dysfunction; its differences in patients of both groups were not detected (p>0.05).

Parameters of PT, APTT, TT were moderately increasing, while INR also increased with worsening of ALC; however, their changes were not so obvious than in tPA, PAI-1, and PAP.

The liver has a number of haemostatic roles including the production of most coagulation factors and inhibitors, as well as fibrinolytic factors [26]. This stability is disrupted by the effects of advanced liver disease in the form of decreased synthesis of coagulation factors, inhibitors, abnormal clotting factors, abnormalities of fibrinolytic activity, disseminated intravascular coagulation and platelet function defects [7]. In end-stage liver disease several pathophysiological mechanisms, especially profound ED, may be responsible for a hypercoagulable state with the potential for severe thrombotic complications. ED is responsible for increased production of liver independent coagulation factors such as von Willebrand factor (vWF), factor VIII (FVIII), and PAI-1.13-16. These alterations, in combination with changes in the balance of coagulation/anticoagulation and fibrinolytic/antifibrinolytic factors, affect all levels of the haemostatic system.

Standard laboratory coagulation tests are unable to predict bleeding and are inadequate for the assessment of haemostatic status in these patients, hence more comprehensive tests are required to guide the management of thrombotic and bleeding complications [22].

The study revealed an increase in levels of tPA, PAI-1, and PAP in patients with ALD, especially in combination with con-

comitant adiposity, which increased with the severity of the disease according to Child-Pugh score. There was a more pronounced increase in levels of PAI-1 than tPA, that was accompanied by a decrease in tPA / PAI-1 index. A number of researchers indicate that an increase in PAI-1 levels may cause hypercoagulation [2, 27], and therefore its increase with a decrease in the tPA/PAI-1 index in patients with ALC/ adiposity can predict the risk of thrombogenic conditions. It is also evidenced by the increasing D-dimers. Therefore, in management of ALC patients, especially if they suffer from concomitant adiposity, the state of fibrinolytic/antifibrinolytic factors should be considered in order to prevent the complications of LC.

Conclusions. Patients with ALC had an increase in tPA and PAI-1; PAP level was elevated in patients with ALD, especially in combination with concomitant adiposity, which increased with worsening of the disease according to Child-Pugh score. There was a more pronounced increase in levels of PAI-1 than tPA, accompanied by a decrease in the tPA/PAI-1 index, which can predict the risk of thrombogenic state. In the management of patients with ALC, especially with concomitant adiposity, the state of fibrinolytic/antifibrinolytic factors should be considered in order to prevent the complications of the LC.

Prospects for further investigations. Study of the influence of medicines on parameters of fibrinolytic and antifibrinolytic activity in patients with alcoholic cirrhosis of the liver associated with adiposity

REFERENCES

1. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. // *Thromb Haemost* 2017; 117(1):139-148. doi: 10.1160/TH16-06-0450.
2. American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. // *J. Hepatol* 2014. 61: 642-659. doi:ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015420.
3. Bos S, van den Boom B, Kamphuisen PW, Adelmeijer J, Blokzijl H Schreuder T, Lisman T. Haemostatic Profiles are Similar across All Aetiologies of Cirrhosis. // *Thromb Haemost* 2019; 119(2): 246-253. doi: 10.1055/s-0038-1676954. Epub 2019 Jan 4.
4. Cagin YF, Bilgic Y, Berber İ, Yildirim O, Erdogan MA, Firat F et al. The risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. // *Exp Ther Med* 2019;17(4): 3189-3194. doi: 10.3892/etm.2019.7300. Epub 2019 Feb 22.
5. Chiang DJ, McCullough AJ. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Alcoholic Liver Disease. // *Clin Liver Dis*. 2014 Feb; 18(1): 157-163. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.006
6. Davis JPE, Northup PG, Caldwell SH, Intagliata NM. Viscelastic Testing in Liver Disease. // *Ann Hepatol* 2018; 17: 205. doi: 10.5604/01.3001.0010.8635.
7. Dirkmann D. The Hemostatic System in Patients with Cirrhosis, Monitoring of Coagulation and Management of Bleeding. In book: *Critical Care for Potential Liver Transplant Candidates*. 2019. doi: 10.1007/978-3-319-92934-7_7.
8. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. // *Obes Facts* 2019;12 (1):40-66. doi: https://doi.org/10.1159/000496183
9. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. // *J. of Hepatology* 2016; 64(6): 1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
10. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018, 69(2): 406-460. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024.
11. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of alcohol-related liver disease. // *J of Hepatol* 2018 69(1): 154-181. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018.
12. Fisher C, Patel VC, Stoy SH, et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hypercoagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic-liver failure. // *J Crit Care* 2018; 43: 54. doi: 10.1016/j.jccr.2017.07.053.
13. Fuentes A, Gordon-Burroughs S, Hall JB, et al. Comparison of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring for heparin dosing in patients with cirrhosis. // *Ther Drug Monit* 2015; 37:40. doi: 10.1097/FTD.000000000000105.
14. Hugenholtz G. C. G, Macrae F, Adelmeijer J, Dulfer S, Porte R J, Lisman T, Ariëns R A S. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. // *J Thromb Haemost*. 2016; 14(5): 1054-66. doi: 10.1111/jth.13278.
15. Intagliata NM, Maitland H, Northup PG, Caldwell SH. Treating thrombosis in cirrhosis patients with new oral agents: ready or not? // *Hepatology* 2015; 61: 738. doi: 10.1002/hep.27225.
16. Kalambokis GN, Oikonomou A, Christou L, et al. Von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. // *J Hepatol* 2016; 65: 921. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.002.
17. Leonardi F, De Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? // *Clin Mol Hepatol* 2017; 23(1): 13-21. doi: https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110.
18. Lisman T, Bos S, Intagliata NM. Mechanisms of enhanced thrombogenic capacity in patients with cirrhosis. // *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1128. doi: 10.1111/jth.14020.
19. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. // *Blood* 2019; 133(6): 511-520. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.
20. Mantaka A, Augoustaki A, Kouroumalis EA, Samonakis DN. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Diagnosis, natural history, and therapeutic challenges. // *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 315-329. doi: 10.20524/aog.2018.0245.
21. Muciño-Bermejo J(1), Carrillo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. // *Ann Hepatol* 2013; 12(5): 713-24. doi: https://www.medigraphic.com/pdfs/hepato/ah-2013/ah135b.pdf.
22. Ng KJ, Lee YK, Huang MY, et al. Risks of venous thromboembolism in patients with liver cirrhosis: a nationwide cohort study in Taiwan. // *J Thromb Haemost* 2015; 13:206. doi: 10.1111/jth.12805.
23. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, Guo Y, Chen Y, Clarke R et al. Adiposity in relation to risks of fatty liver, cirrhosis and liver cancer: a prospective study of 0.5 million Chinese adults. // *Sci Rep*. 2019; 9: 785. doi: 10.1038/s41598-018-36460-7
24. Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. // *J Clin Exp Hepatol* 2014 Dec; 4(4): 320-31. doi: 10.1016/j.jceh.2013.12.003.
25. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Hemostasis and thrombosis in liver disease. // *Br J Haematol* 2010; 148: 507-521. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08021.x.
26. Saner FH, Bezinover D. Assessment and management of coagulopathy in critically-ill patients with liver failure.

// Curr Opin Crit Care 2019; 25(2): 179-186. doi: 10.1097/MCC.0000000000000591.

27. Stine JG, Shah NL, Argo CK, et al. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. // Liver Transpl 2015; 21: 1016. doi: 10.1002/lt.24134.

28. Tomic D; Kemp W, Roberts S. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. // European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2018; 30(10): 1103-1115. doi: 10.1097/MEG.0000000000001235.

29. Verbeek T A, Stine J G, Saner F H, Bezinover D. Hypercoagulability in End-stage Liver Disease: Review of Epidemiology, Etiology, and Management. // Transplantation Direct 2018; 4: e403; doi: 10.1097/TXD.0000000000000843.

30. Virstyuk NH, Matkovska NR. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. // J. of Medical Science and Clinical Research (JMSCR); 07(04): 384-390. doi: 10.18535/jmscr/v7i4.66.

31. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H. European Guidelines for Obesity Management in Adults. // Obes Facts. 2015 Dec; 8(6): 402-424. doi: 10.1159/000442721

32. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. // J Hepatol 2009; 51:682-689. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.013.

SUMMARY

PARAMETERS OF FIBRINOLYTIC AND ANTIFIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS ASSOCIATED WITH ADIPOSITY

Virstiuk N., Matkovska N.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Aim of study. The aim of study was to study the changes in the parameters of fibrinolytic and antifibrinolytic systems in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC), depending on the combination with adiposity and decompensation of the disease.

The subject of the study were 104 patients with ALC, 16 women and 88 men aged 34 to 65 years; among them there were 66 patients with ALC associated with adiposity (group I), 38 patients with ALC (group II). Control subjects were 20 practically healthy volunteers (4 women and 16 men). The indicators of circulating blood biomarkers of fibrinolytic and antifibrinolytic systems were measured by the immuno-assay method.

Patients in both groups showed an increase of tissue plasminogen activator (t-PA), type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1), and plasma- α 2-antiplasmin (PAP) complexes, especially in combination with concomitant adiposity. These changes were increasing with worsening of the disease according to Child-Pugh score. The levels of PAI-1A were more pronounced than tPA levels, all this was accompanied by a decrease in the tPA / PAI-1 index in patients of groups I and II compared to healthy subjects: for Child-Pugh class A – by 35.95% and 16.85% ($p < 0.05$); for Child-Pugh class B – by 35.95% and 22.47% ($p < 0.05$); Child-Pugh class C – by 35.95% and 24.72% ($p < 0.05$). The levels of PAP in patients of groups I and II were higher compared to healthy subjects for Child-Pugh class A by

71.78% and 29.17% ($p < 0.05$); class B – by 100.16% and 58.93% ($p < 0.05$); class C – by 144.30% and 86.24% ($p < 0.05$). It is also evidenced by the increasing D-dimers.

The increase in tPA, PAI-1, D-dimers and decrease in the tPA/PAI-1 index can predict the risk of thrombogenic state in patients with ALC, especially with concomitant adiposity.

Keywords: alcoholic liver cirrhosis; adiposity; hemostasis.

РЕЗЮМЕ

ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ И АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Вирстюк Н.Г., Матковская Н.Р.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования - определение изменений параметров фибринолитической и антифибринолитической систем у пациентов с алкогольным циррозом печени в сочетании с ожирением и декомпенсацией заболевания.

Исследованы 104 пациента с алкогольным циррозом печени (АЦП), 16 женщин и 88 мужчин в возрасте от 34 до 65 лет; из них 66 пациентов с АЦП в сочетании с ожирением (группа I), 38 пациентов с АЦП без ожирения (группа II). АЦП класса А по классификации Чайлд-Пью диагностирован у 24 пациентов, АЦП класса В - у 22 пациентов, АЦП класса С - у 20 пациентов. Контролем служили 20 практически здоровых добровольцев (4 женщины и 16 мужчин).

Показатели циркулирующих в крови биомаркеров фибринолитической и антифибринолитической систем определяли иммуноферментным методом.

У пациентов обеих групп наблюдалось увеличение комплексов тканевого активатора плазминогена (t-РА), ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1) и комплексов плазмин- α 2-антиплазмин (РАР), особенно, в сочетании с сопутствующим ожирением. Эти изменения увеличивались с ухудшением заболевания по шкале Чайлд-Пью. Уровни РАI-1 были большими, чем уровни tРА, что сопровождалось снижением индекса tРА/РАI-1 у пациентов I и II групп в сравнении со здоровыми добровольцами.

Увеличение tРА, РАI-1, D-димеров и снижение индекса tРА/РАI-1 могут прогнозировать риск тромбогенного состояния у пациентов с АЦП, особенно с сопутствующим ожирением.

რეზიუმე

ფიბრინოლიზური და ანტიფიბრინოლიზური აქტივობის მაჩვენებლები ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით დაავადებულებში კომორბიდული სიმსუქნით

ნ.ვირსტიუკი, ნ.მატკოვსკაია

ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფიბრინოლიზური და ანტიფიბრინოლიზური სისტემების პარამეტრების ცვლილებების განსაზღვრა ღვიძლის ალკოჰოლ-

ური ციროზით ავადმყოფებში სიმსუქნესთან და დაავადების დეკომპენსაციასთან კომბინაციაში.

გამოკვლეულია 104 პაციენტი ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით: 34-65 წლის ასაკის 16 ქალი და 88 მამაკაცი, მათგან 66 პაციენტი - ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით და სიმსუქნით (ჯგუფი I), 38 პაციენტი - ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით სიმსუქნის გარეშე (ჯგუფი II). ჩაიღღ-პიუს კლასიფიკაციის მიხედვით, ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზის A კლასი დიაგნოსტირდა 24 პაციენტში, B კლასი - 22 პაციენტში, C კლასი - 20 პაციენტში. საკონტროლო ჯგუფი წარმოადგენილი იყო 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი მოხალისით (4 ქალი, 16 მამაკაცი).

ვიბრინოლიზური და ანტიფიბროზული სისტემების სისხლში მოცირკულირებულ ბიომარკერების მანკვებები განისაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით.

ორივე ჯგუფის პაციენტებში აღინიშნა პლაზმინოგენის ქსოვილოვანი აქტივატორის (t-PA), პლაზმინოგენის ტიპი I-ის აქტივატორის ინჰიბიტორის (PAI-1) და პლაზმინ-მ2-ანტიპლაზმინის (PAP) კომპლექსების მომატება, განსაკუთრებით - თანმხლები სიმსუქნის გარეშე. ეს ცვლილებები ღრმადებოდა დაავადების გაუარესების შესაბამისად, ჩაიღღ-პიუს კლასიფიკაციის მიხედვით. PAI-1-ის დონე მეტი იყო, ვიდრე t-PA-სი, რასაც თან ახლდა tPA/PAI-1 ინდექსის შემცირება I და II ჯგუფის პაციენტებში, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

tPA-ს, PAI-1-ის, D-დიმერების მომატება და tPA/PAI-1 ინდექსის შემცირება შესაძლოა წარმოადგენს თრომბოგენული რისკის პროგნოზულ ფაქტორს ღვიძლის ალკოჰოლური ციროზით დაავადებული პირებისათვის, განსაკუთრებით - კომორბიდული სიმსუქნის დროს.

ASSOCIATION OF CIRCULATING ADIPONECTIN, RESISTIN, IRISIN, NESFATIN-1, APELIN-12 AND OBESTATIN LEVELS WITH HYPERTENSION AND OBESITY

Kravchun P., Kadykova O., Narizhnaya A., Tabachenko O., Shaparenko O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Hypertension is one of the most common chronic diseases in humans, affecting more than 1 billion people worldwide. In the general population, the prevalence of hypertension is around 30-45%, but increases rapidly with advanced age [1]. Obesity increases the risk of metabolic diseases, such as hypertension, diabetes, and dyslipidemia, which lead to increases in cardiovascular morbidity and mortality [2,3].

Associations between body mass index (BMI) and arterial pressure are well established in different populations and across different age groups [4].

The attention of many scientists is riveted on studying of the mechanisms which are the cornerstone of pathogenesis of this comorbidity even today [5-8]. So, the discussion concerning a role of adipocytokines in pathogenesis of hypertension and obesity continues [9-11].

Aim of the study is examine the association between circulating blood adipokine levels (adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12 and obestatin) and hypertension and obesity.

Material and methods. In the present study, 98 subjects, including 52 subjects with hypertension and 46 with hypertension and obesity, were enrolled. Subjects with hypertension were defined as males and females with systolic blood pressure (SBP) of ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) of ≥ 90 mmHg. Hypertension was detected with history stratified by ESH17 criteria. The subjects were age-matched between the groups. BMI was calculated using the following standard formula: body weight (in kilograms)/height (in square meters). Obesity was diagnosed in BMI > 30 kg/m². According to the Helsinki declaration all patients have been informed on performing clinical trial and have agreed to participation. Approved written informed consent was provided by all subjects before their participation in the study. The exclusion criteria were type 1 diabetes, acute coronary syndrome, acute and chronic inflammatory

processes diffuse connective tissue diseases, cancer, concomitant thyroid disease, presence of symptomatic hypertension, psychiatric illness, alcoholism, drug addiction.

Resistin blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay ELISA Kit (BioVendor, Germany); adiponectin blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent Assay Max Human Adiponectin ELISA Kit (ASSYPRO, USA); apelin-12 blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay Human Apelin 12 (AP12) ELISA Kit (China); obestatin blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay Human Obestatin (OB) ELISA Kit (China); nesfatin-1 blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay Human NES ELISA KIT (China); irisin blood serum level was determined with commercial enzyme linked immunosorbent assay Human IRISIN ELISA KIT (China), according to the instruction, and all these were performed with Automated EIA Analyzer «LabLine-90» (Austria).

Blood pressure was measured using an Dr.Frei A-20 sphygmomanometer. The average value of three blood pressure readings was recorded.

The data were processed statistically with IBM SPSS Statistics software: the mean arithmetic mean (M) and standard error of the mean (m) were calculated, for estimated probability and validity of the obtained data. A multivariable logistic regression analysis was performed to estimate odds ratios (Ors) adjusted for covariates to assess the predictive power of circulating blood adipokine levels for hypertension and obesity. Statistical assessments were two-sided and considered to be significant when p value was < 0.05 .

Results and discussion. Our study included 98 hypertensive subjects with or without obesity. All patients were matched for age, heart rate, SBP and DBP between the two groups as shown in Table 1.

The mean age of the hypertensive subjects was 54.18±12.23 years and that of the hypertensive subjects with obesity was 54.06±11.35 (p=0.33). The mean heart rate was 87.98±8.16 beats/min for hypertensive subjects and 89.67±9.43 beats/min for those obese subjects (p=0.28). The mean SBP of the hypertensive subjects was 164.65±12.39 mmHg and that of the hypertensive subjects with obesity was 168.23±14.67 mmHg (p=0.09). The mean DBP of the hypertensive subjects was 98.43±6.77 mmHg and that of the hypertensive subjects with obesity was 96.92±5.37 mmHg (p=0.68).

To examine the circulating levels of adipokines in patients, we first analysed the differences in their levels between the hypertension and obese hypertension groups. On conducting an analysis of the study population, the circulating level of resistin (19.32±0.53 ng/mL vs. 14.90±0.29 ng/mL, p=0.0024) was higher in obese subjects with hypertension than in those without obesity, whereas apelin-12 (1.51±0.09 ng/mL vs. 1.42±0.04 ng/mL, p=0.069) and obestatin (2.97±0.04 ng/mL vs. 3.06±0.04 ng/mL, p=0.073) levels were not different between the two groups. The circulating levels of adiponectin (6.83±0.10 ng/mL vs. 2.54±0.72 ng/mL, p=0.00038), irisin (1.91±0.06 ng/mL vs. 1.19±0.03 ng/mL, p=0.021) and nesfatin-1 (8.07±0.06 ng/mL vs. 6.95±0.04 ng/mL, p=0.0057) were higher in subjects with hypertension than in those with obesity (Table 2).

Multiple logistic regression analysis adjusted showed that subjects in the highest tertile of adiponectin [OR=4.19, 95% CI=(2.01–

10.36), p-Value=0.00067] and nesfatin-1 were more likely to have hypertension OR=5.66, 95% CI=(2.46–11.43), p-Value=0.00033. (Table 3). Resistin, apelin-12, obestatin and irisin were not significant. Tertile values of resistin are expressed as T1 (<14.90 ng/mL), T2 (14.90–19.32 ng/mL), and T3 (>19.32 ng/mL). Tertile values for apelin-12 are expressed as T1 (<1.42 ng/mL), T2 (1.42–1.51 ng/mL), and T3 (>1.51 ng/mL); for obestatin are T1 (<2.97 ng/ml), T2 (2.97–3.06 ng/ml), and T3 (>3.06 ng/ml); for adiponectin are T1 (<2.54 ng/ml), T2 (2.54–6.83 ng/ml), and T3 (>6.83 ng/ml); for irisin are T1 (<1.19 ng/ml), T2 (1.19–1.91 ng/ml), and T3 (>1.91 ng/ml) and for nesfatin-1 are T1 (<6.95 ng/ml), T2 (6.95–8.07 ng/ml), and T3 (>8.07 ng/ml).

Multiple logistic regression analysis adjusted showed that subjects in the highest tertile of resistin were more likely to have obesity OR=4.78, 95% CI=(1.92–8.80), p-Value=0.00019. (Table 4). Adiponectin, nesfatin-1, apelin-12, obestatin and irisin were not significant. Tertile values of resistin are expressed as T1 (<14.90 ng/mL), T2 (14.90–19.32 ng/mL), and T3 (>19.32 ng/mL). Tertile values for apelin-12 are expressed as T1 (<1.42 ng/mL), T2 (1.42–1.51 ng/mL), and T3 (>1.51 ng/mL); for obestatin are T1 (<2.97 ng/ml), T2 (2.97–3.06 ng/ml), and T3 (>3.06 ng/ml); for adiponectin are T1 (<2.54 ng/ml), T2 (2.54–6.83 ng/ml), and T3 (>6.83 ng/ml); for irisin are T1 (<1.19 ng/ml), T2 (1.19–1.91 ng/ml), and T3 (>1.91 ng/ml) and for nesfatin-1 are T1 (<6.95 ng/ml), T2 (6.95–8.07 ng/ml), and T3 (>8.07 ng/ml).

Table 1. Characteristics of all subjects included in this study

Variables	Hypertension (n=52)	Hypertension and obesity (n=46)	p value
Age (years)	54.18±12.23	54.06±11.35	0.33
Heart rate (beats/min)	87.98±8.16	89.67±9.43	0.28
SBP (mmHg)	164.65±12.39	168.23±14.67	0.09
DBP (mmHg)	98.43±6.77	96.92±5.37	0.68

note – p<0.05 is statistically significant

Table 2. The circulating levels of adipokines in patients

Variables	Hypertension (n=52)	Hypertension and obesity (n=46)	p value
Resistin (ng/mL)	14.90±0.29	19.32±0.53	p=0.0024
Apelin-12 (ng/mL)	1.42±0.04	1.51±0.09	p=0.069
Obestatin (ng/mL)	3.06±0.04	2.97±0.04	p=0.073
Adiponectin (ng/mL)	6.83±0.10	2.54±0.72	p=0.00038
Irisin (ng/mL)	1.91±0.06	1.19±0.03	p=0.021
Nesfatin-1 (ng/mL)	8.07±0.06	6.95±0.04	p=0.0057

note – p<0.05 is statistically significant

Table 3. Multiple logistic regression for hypertension

Variables	OR (95% CI)					p value
	T1	T2	95% CI	T3	95% CI	
Resistin (ng/mL)	1	0.84	(0.47–1.50)	0.92	(0.51–1.64)	p=0.766
Apelin-12 (ng/mL)	1	0.67	(0.38–1.17)	0.78	(0.45–1.37)	p=0.321
Obestatin (ng/mL)	1	0.62	(0.35–1.11)	0.68	(0.38–1.21)	p=0.187
Adiponectin (ng/mL)	1	3.12	(1.11–7.64)	4.19	(2.01–10.36)	p=0.00067
Irisin (ng/mL)	1	1.57	(0.77–3.19)	1.85	(0.92–3.70)	p=0.083
Nesfatin-1 (ng/mL)	1	2.83	(1.31–6.15)	5.66	(2.46–11.43)	p=0.00033

note – p<0.05 is statistically significant.

Table 4. Multiple logistic regression for obesity

Variables	OR (95% CI)					p value
	T1	T2	95% CI	T3	95% CI	
Resistin (ng/mL)	1	2.44	(1.23–6.46)	4.78	(1.92–8.80)	p=0.00019
Apelin-12 (ng/mL)	1	1.83	(1.42–2.56)	0.95	(0.50–1.63)	p=0.456
Obestatin (ng/mL)	1	0.58	(0.24–1.29)	0.76	(0.44–1.39)	p=0.283
Adiponectin (ng/mL)	1	0.47	(0.29–1.35)	0.75	(0.42–1.46)	p=0.988
Irisin (ng/mL)	1	0.92	(0.14–1.41)	1.22	(0.89–1.81)	p=0.643
Nesfatin-1 (ng/mL)	1	0.80	(0.45–1.44)	1.21	(0.51–2.85)	p=0.664

note – $p < 0.05$ is statistically significant.

In this study, we measured the expression of adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12 and obestatin in plasma in hypertensive subjects with and without obesity. The circulating level of resistin was increased in hypertensive subjects with obesity compared to those in subjects with normal body weight. The circulating levels of adiponectin, nesfatin-1 and irisin were increased in hypertensive subjects without obesity compared to those in obese subjects. Patients in the highest tertile of resistin were more likely to have obesity and subjects in the highest tertile of adiponectin and nesfatin-1 were more likely to have hypertension. Apelin-12 and obestatin levels in plasma did not differ according to the presence or absence of obesity.

So, resistin may play role in obesity development, whereas adiponectin and nesfatin-1 may play role in hypertension development. This may be explained by the development of endothelial dysfunction, changes in vascular tone, activation of renin-angiotensin system, inflammation, changes in carbohydrate and lipid metabolism under the influence of these hormones of adipose tissue. Endothelial dysfunction is an important feature predisposing to vascular disease and is closely associated with obesity-linked complications including hypertension and insulin resistance [12]. Numerous studies have shown that adiponectin is beneficial for endothelial function. Plasma adiponectin level is closely correlated with the vasodilator response to reactive hyperemia in hypertensive patients [13]. Adiponectin also plays a role in the regulation of vascular tone by hyperpolarizing neurons with receptors for oxytocin and inducing mixed responses of hyperpolarization-depolarization in neurons with receptors for vasopressin in the paraventricular nucleus of the hypothalamus [14]. In turn, resistin enhances phosphorylation in muscles and liver and reduces the level of the 3-signal cytokine suppressor, which confirms its important role in the development of insulin resistance in obesity [15]. Resistin inhibits lipogenesis, while its decrease leads to an increase in body fat stores and an increase in insulin sensitivity. Resistin hypothalamic nuclei processing causes insulin resistance liver cells and expression of inflammatory markers in the hypothalamus [16]. Until now, it is not clear whether central nervous nesfatin-1 activates cardiac sympathetic innervation, but it was shown that it increases renal sympathetic nerve activity, known to be involved in blood pressure regulation through the renin-angiotensin system [17].

In agreement with our study, Amal et al. [18] in Egyptian population reported that resistin levels were measured respectively as controls (1.33 ± 0.27 ng/mL) and obese patients (2.43 ± 1.5 ng/mL). In India, Kumar et al. [19] found a significant difference in serum resistin levels between 305 women with metabolic syndrome (14.63 ± 11.02 ng/mL) and 310 women without metabolic syndrome (9.61 ± 6.28 ng/mL).

But, controversial results was found also by Yamunah D.A. et al. [20] in 469 non-obese and 162 obese Malaysian subjects

($P=0.729$). Contrarily, Han et al. [21] he did not observe significant differences in serum resistin levels between the metabolic syndrome and non metabolic syndrome groups.

A number of clinical studies have demonstrated the relationship of plasma adiponectin concentration with hypertension [22–25]. Adamczak et al. showed for the first time that plasma adiponectin levels are significantly lower in patients with essential hypertension compared with those in body mass index-matched normotensive subjects [26]. An inverse correlation is observed between adiponectin concentration and mean systolic and diastolic blood pressure. Similarly, adiponectin levels are negatively associated with blood pressure in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome [27]. In addition, Iwashima et al. have demonstrated that a hypoadiponectinemia is a risk factor for hypertension independent of insulin resistance and diabetes [28].

It was established, that the highest nesfatin-1 and adiponectin levels were decided in patients with hypertension. Besides, there are researches which report about association between low nesfatin-1 levels and increase in SBP and DBP [29]. In the Figen Kir Sahin research and coauthors it has been revealed that nesfatin-1 has strong correlation with SBP and DBP [30]. Though basic nesfatin-1 levels have anti-inflammatory action, its low level increases inflammation that can lead to development of hypertension. However, high nesfatin-1 levels can also give hypertension due to increase the inflammation and endothelial dysfunction [31, 32]. It is reported that nesfatin-1 plays a part in development of hypertension, especially in patients with obesity [33]. It is shown that nesfatin-1 owns hypertensive effect through its central interaction with oxytocine receptors [34]. So, controversial data on a role occasion nesfatin-1 in development of hypertension are obtained today that demands carrying out the next researches in this direction.

Increase of nesfatin-1 level in patients with the combined current hypertension and obesity is established also in work the Vizir M.O. [35] that demonstrates involvement of this adipokine not only in pathogenesis AH, but also obesity. Data is shows also by other authors [36].

A prospective study will more accurately establish their roles in increasing the incidence of hypertension and obesity as well as cardiovascular risks.

Conclusion. The circulating level of resistin was increased in hypertensive subjects with obesity compared to those in subjects with normal body weight. The circulating levels of adiponectin, nesfatin-1 and irisin were increased in hypertensive subjects without obesity compared to those in obese subjects. Patients in the highest tertile of resistin were more likely to have obesity and subjects in the highest tertile of adiponectin and nesfatin-1 were more likely to have hypertension. Apelin-12 and obestatin levels in plasma did not differ according to the presence or absence of obesity.

REFERENCES

1. Kallikazaros I.E. Arterial hypertension. Hellenic // J Cardiol. 2013 Sep-Oct;54(5):413-415.
2. Lee H.S., Hwang I.Y., Park Y.J., Yoon S.H., Han K., Son J.W., et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with diagnosed diabetes: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). // Journal of Human Hypertension. 2013;27(6):381-387. pmid:23223084.
3. Landecho M., Moncada R., Valentí V., Fruhbeck G. Cardiovascular Prevention in Obese Patients. // Current Pharmaceutical Design. 2016;22(37):5687-5697. pmid:27549379.
4. Susic D., Varagic J. Obesity: A Perspective from Hypertension. // Med Clin North Am. 2017 Jan;101(1):139-157. Doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.008.
5. Kotsis V., Stabouli S., Papakatsika S., Rizos Z., Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. // Hypertens Res. 2010; 33: 386-393.
6. Wang Z., Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. // Mediator Inflamm. 2010; 2010: 535918, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/535918>.
7. Parto P., Lavie C.J. Obesity and Cardiovascular Diseases. // Curr Probl Cardiol. 2017 Nov; 42(11): 376-394, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.01.008>.
8. Lechi A. The obesity paradox: is it really a paradox? Hypertension. // Eat Weight Disord. 2017 Mar; 22(1): 43-48, <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0330-4>.
9. Hall J.E., da Silva A.A., do Carmo J.M., Dubinjon J., Hamza S., Munusamy S., Smith G., Stec D.E. Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins. // Journal of Biological Chemistry. 2010; 285: 17271-17276, <https://doi.org/10.1074/jbc.R110.113175>.
10. Stepień M., Stepień A., Banach M., Wlazeł R.N., Paradowski M., Rizzo M., Toth P.P., Rysz J. New obesity indices and adipokines in normotensive patients and patients with hypertension: comparative pilot analysis. // Angiology. 2014; 65: 333-342, <https://doi.org/10.1177/0003319713485807>
11. Korek E., Krauss H. Novel adipokines: their potential role in the pathogenesis of obesity and metabolic disorders. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015 Jan 2; 69: 799-810.
12. Lüscher T.F. The endothelium and cardiovascular disease—a complex relation. // N Engl J Med. 1994; 330:1081-1083.
13. Ouchi N., Ohishi M., Kihara S., et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. // Hypertension 2003; 42: 231-234.
14. Hoyda, T.D., Fry M., Ahima R.S., Ferguson A.V. Adiponectin Selectively Inhibits Oxytocin neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. // J Physiol. 2007; 585: 805-816.
15. Yong, Qi, Zhenying Nie, Yun-Sik Lee et al. Loss of Resistin Improves Glucose Homeostasis in Leptin Deficiency. // Diabetes 2006,55:3083-3090.
16. Singhal, N.S., Lazar M.A., Ahima R.S. Central resistin induces hepatic insulin resistance via neuropeptide Y. // J Neurosci, 2007, 27:12924-12932.
17. Tanida M., Gotoh H., Yamamoto N., et al. Hypothalamic nesfatin-1 stimulates sympathetic nerve activity via hypothalamic ERK signaling. // Diabetes. 2015;64:3725-3736.
18. Amal S., Pasha H.F., Rashad N.M. Association of resistin gene polymorphisms with insulin resistance in Egyptian obese patients. // Gene. 2013;515:233-238.
19. Kumar S., Gupta V., Srivastava N., et al. Resistin 420C/G gene polymorphism on circulating resistin, metabolic risk factors and insulin resistance in adult women. // Immunol Lett. 2014;162:287-291.
20. Apalasang Y.D., Rampal S., Salim A., et al. Polymorphisms of the resistin gene and their association with obesity and resistin levels in Malaysian Malays. // Biochem Genet. 2015;53:120-131.
21. Han J., Yakup K., Yuan Q., et al. Relationship between Serum Resistin Level of Xinjiang Uygur and Han subjects with metabolic syndrome. // Clin Lab. 2015;61:1941-1946.
22. Ohashi Kouchi Nsato Khiguchi Aishikawa T.O., Herschman H.R., Kihara Swalsh K. Adiponectin promotes revascularization of ischemic muscle through a cyclooxygenase 2-dependent mechanism. // Mol Cell Biol 2009;29:3487-3499.
23. Ohashi Kparker J.L., Ouchi Nhguchi Avita J.A., Gokce Npedersen A.A., Kalthoff Ctullin Ssams Asummer Rwalsh K. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. // J Biol Chem 2010;285:6153-6160.
24. Chen M.C., Lee C.J., Yang C.F., Chen Y.C., Wang J.H., Hsu B.G. Low serum adiponectin level is associated with metabolic syndrome and is an independent marker of peripheral arterial stiffness in hypertensive patients. // Diabetol Metab Syndr. 2017 Jun 28;9:49.
25. Kravchun P., Kadykova O., Gabisonia T. The role of adipokines in formation of lipid and carbohydrate metabolic disorders in patients with cardiovascular disease. // Georgian Med News. 2012 Dec;(213):26-31.
26. Adamczak Mwiecek Afunahashi Tchudek Jkokot Fmatsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. // Am J Hypertens 2003;16:72-75.
27. Choi K.M., Lee J., lee K.W., Seo J.A., Oh J.H., Kim S.G., Kim N.H., Choi D.S., Baik S.H. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. // Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:75-80.
28. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K., Ouchi N., Ohishi M. Sugimoto K., Fu Y., Motone M., Yamamoto Kmatsuo Aohashi Kkihara Sfunahashi Trakugi Hmatsuzawa Yogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. // Hypertension 2004;43:1318-1323.
29. Abaci A., Catli G., Anik A., Kume T., Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. // Pediatr Diabetes. 2013; 14(3): 189-195, <https://doi.org/10.1111/pedi.12009>.
30. Sahin F.K., Sahin S.B., Ural U.M., Cure M.C., Senturk S., Tekin Y.B., Balik G., Cure E., Yuce S., Kirbas A. Nesfatin-1 and Vitamin D levels may be associated with systolic and diastolic blood pressure values and hearth rate in polycystic ovary syndrome. // Bosn J Basic Med Sci. 2015 Aug; 15(3): 57-63, <http://dx.doi.org/10.17305/bjbm.2015.432>
31. Leivo-Korpela S., Lehtimäki L., Hamalainen M., Vuolteenaho K., Koobi L., Jarvenpää R., Kankaanranta H., Saarelainen S., Moilanen E. Adipokines NUCB2/nesfatin-1 and visfatin as novel inflammatory factors in chronic obstructive pulmonary disease. // Mediators Inflamm. 2014; 2014: 232167, <https://dx.doi.org/10.1155/2014/232167>.
32. Scotece M., Conde J., Abella V., Lopez V., Lago F., Pino J., Gómez-Reino J.J., Gualillo O. NUCB2/nesfatin-1: a new adipokine expressed in human and murine chondrocytes with pro-inflammatory properties, an in vitro study. // J Orthop Res. 2014; 32(5): 653-660, <https://doi.org/10.1002/jor.22585>.
33. Zhao Y., Ma X., Wang Q., Zhou Y., Zhang Y., Wu L. Nesfatin-1 correlates with hypertension in overweight or obese Han Chinese population. // Clin Exp Hypertens. 2015; 37(1): 51-56, <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.897722>.

34. Yosten G.L., Samson W.K. The anorexogenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298(6): 1642–1647, <https://dx.doi.org/10.1152%2Fajpregu.00804.2009>.
35. Визир М.А. Несфатин-1 и липидный профиль у больных с коморбидным течением гипертонической болезни. // *Экспериментальна і клінічна медицина.* 2016; № 4 (73):54–59.
36. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Иванченко С.В., Гончарь А.В. Несфатин-1 и особенности липидного профиля у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. // *Научные ведомости БелГУ.* 2016; № 26 (247): 12–17.

SUMMARY

ASSOCIATION OF CIRCULATING ADIPONECTIN, RESISTIN, IRISIN, NESFATIN-1, APELIN-12 AND OBESTATIN LEVELS WITH HYPERTENSION AND OBESITY

Kravchun P., Kadykova O., Narizhnaya A., Tabachenko O., Shaparenko O.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Aim of study – examine the association between circulating blood adipokine levels (adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12 and obestatin) and hypertension and obesity.

The study included a comprehensive survey of 98 patients, including 52 subjects with hypertension and 46 with hypertension and obesity. The levels of adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12, obestatin has been determined.

On conducting an analysis of the study population, the circulating level of resistin (19.32 ± 0.53 ng/mL vs. 14.90 ± 0.29 ng/mL, $p=0.0024$) was higher in obese subjects with hypertension than in those without obesity, whereas apelin-12 (1.51 ± 0.09 ng/mL vs. 1.42 ± 0.04 ng/mL, $p=0.069$) and obestatin (2.97 ± 0.04 ng/mL vs. 3.06 ± 0.04 ng/mL, $p=0.073$) levels were not different between the two groups. The circulating levels of adiponectin (6.83 ± 0.10 ng/mL vs. 2.54 ± 0.72 ng/mL, $p=0.00038$), irisin (1.91 ± 0.06 ng/mL vs. 1.19 ± 0.03 ng/mL, $p=0.021$) and nesfatin-1 (8.07 ± 0.06 ng/mL vs. 6.95 ± 0.04 ng/mL, $p=0.0057$) were higher in subjects with hypertension than in those with obesity.

Patients in the highest tertile of resistin were more likely to have obesity and subjects in the highest tertile of adiponectin and nesfatin-1 were more likely to have hypertension. Apelin-12 and obestatin levels in plasma did not differ according to the presence or absence of obesity.

The fact that the level of resistin is highest in patients with hypertension and obesity in comparison with patients with hypertension without obesity, and the level of adipokines such as adiponectin, nesfatin-1 and irisin is higher in patients with hypertension without obesity in comparison with patients with hypertension and obesity may indicate a possible different pathogenetic role of the studied adipokines in the development of cardiovascular diseases. Since the cellular and molecular mechanisms of these changes are not definitively established and there are conflicting data in the literature, further research is needed to clarify the mechanisms of the pathogenetic role of the studied adipokines in the development of cardiovascular diseases.

Keywords: hypertension, obesity, adiponectin, resistin, irisin, nesfatin-1, apelin-12, obestatin.

РЕЗЮМЕ

АССОЦИАЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ УРОВНЕЙ АДИПОНЕКТИНА, РЕЗИСТИНА, ИРИСИНА, НЕСФАТИНА-1, АПЕЛИНА-12 И ОБЕСТАТИНА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Кравчун П.Г., Кадькова О.И., Нарижная А.В., Табаченко А.С., Шапаренко А.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования – определить связь между уровнем адипокинов в циркулирующей крови (адипонектин, резистин, ирисин, несфатин-1, апелин-12 и обестатин) с артериальной гипертензией и ожирением.

Проведено комплексное обследование 98 пациентов, из них 52 пациента с артериальной гипертензией и 46 пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Определены уровни адипонектина, резистина, ирисина, несфатина-1, апелина-12, обестатина.

Анализ исследуемой популяции выявил, что циркулирующий уровень резистина ($19,32 \pm 0,53$ нг/мл против $14,90 \pm 0,29$ нг/мл, $p=0,0024$) был выше у субъектов с ожирением и артериальной гипертензией, чем у лиц без ожирения, тогда как апелин-12 ($1,51 \pm 0,09$ нг/мл против $1,42 \pm 0,04$ нг/мл, $p=0,069$) и уровень обестатина ($2,97 \pm 0,04$ нг/мл против $3,06 \pm 0,04$ нг/мл, $p=0,073$) не различались между двумя группами. Уровни циркулирующего адипонектина ($6,83 \pm 0,10$ нг/мл против $2,54 \pm 0,72$ нг/мл, $p=0,00038$), ирисина ($1,91 \pm 0,06$ нг/мл против $1,19 \pm 0,03$ нг/мл, $p=0,021$) и несфатин-1 ($8,07 \pm 0,06$ нг/мл против $6,95 \pm 0,04$ нг/мл, $p=0,0057$) были выше у пациентов с артериальной гипертензией, чем у пациентов с коморбидным ожирением. Установленный факт о том, уровень резистина наибольший у пациентов с гипертензией и ожирением в сравнении с пациентами с гипертензией без ожирения, а уровень таких адипокинов, как адипонектин, несфатин-1 и ирисин выше у больных гипертонией без ожирения в сравнении с пациентами с гипертензией и ожирением, по всей вероятности, свидетельствует о различной патогенетической роли изученных адипокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку клеточные и молекулярные механизмы этих изменений окончательно не установлены и в литературе имеются противоречивые данные, необходимо проведение дальнейших исследований по выяснению механизмов патогенетической роли исследуемых адипокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

რეზიუმე

ადიპონექტინის, რეზისტინის, ირისინის, ნესფატინ-1-ის, აპელინ-12-ის და ობესტატინის მოცირკულირე დონეების ასოციაცია არტერიულ ჰიპერტენზიასა და სიმსუქნესთან

პ.კრავჩუნი, ო.კადიკოვა, ა.ნარიჟნაია, ა.ტაბაჩენკო, ა.საპარენკო

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კავშირის დადგენა სისხლში მოცირკულირე ადიპოკინების დონესა (ადიპონექტინი, რეზისტინი, ირისინი, ნესფა-

ტინ-1, აპელინი-12 და ობესტატინი) და არტერიულ ჰიპერტენზიასა და სიმსუქნეს შორის.

ნატარებულია 98 პაციენტის კომპლექსური კვლევა, მათგან 52 – არტერიული ჰიპერტენზიით, 46 – არტერიული ჰიპერტენზიით და სიმსუქნით. განისაზღვრა ადიპონექტინის, რეზისტინის, ირისინის, ნესფატინ-1-ის, აპელინი-12-ის და ობესტატინის დონე.

გამოკვლეული პოპულაციის მონაცემების ანალიზით გამოვლინდა, რომ მოცირკულირე რეზისტინის დონე მეტია სუბიექტებში სიმსუქნით და არტერიული ჰიპერტენზიით, ვიდრე პირებში ჰიპერტენზიით სიმსუქნის გარეშე (19,32±0,53 ნგ/მლ vs 14,90±0,29 ნგ/მლ, p=0,0024); აპელინი-12 (1,51±0,09 ნგ/მლ vs 1,42±0,04 ნგ/მლ, p=0,069) და ობესტატინი (2,97±0,04 ნგ/მლ vs 3,06±0,04 ნგ/მლ, p=0,073) ამ ორ ჯგუფს შორის არ განსხვავდებოდა. მოცირკულირე ადიპონექტინის (6,83±0,10 ნგ/მლ vs 2,54±0,72 ნგ/მლ, p=0,00038), ირისინის (1,91±0,06 ნგ/მლ vs 1,19±0,03 ნგ/მლ, p=0,021) და ნესფატინ-1-ის (8,07±0,06 ნგ/მლ vs 6,95±0,04 ნგ/მლ,

p=0,0057) დონე მეტი იყო პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით, ვიდრე პაციენტებში ჰიპერტენზიით და კომორბიდული სიმსუქნით.

დადგენილია, რომ რეზისტინის დონე ყველაზე მაღალია პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით და სიმსუქნით შედარებით არტერიული ჰიპერტენზიით პაციენტებთან სიმსუქნის გარეშე; ადიპონექტინის, ირისინის და ნესფატინ-1-ის დონე კი უფრო მაღალია პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით სიმსუქნის გარეშე, რაც შესაძლოა მიუთითებს შესწავლილი ადიპოკინების განსხვავებულ პათოგენეზურ როლზე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაში. იმის გათვალისწინებით, რომ ამ ცვლილებების უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმები საბოლოოდ დადგენილი არ არის და სამეცნიერო ლიტერატურაში ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემებია, აუცილებელია შემდგომი კვლევების ჩატარება შესწავლილი ადიპოკინების პათოგენეზური როლის განსაზღვრისათვის გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებაში.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ДОБАВЛЕНИЕМ СИНБИОТИКА НА ДИНАМИКУ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПОДАГРИЧЕСКИМ ПОЛИАРТРИТОМ

Тарасенко О.М., Кондратюк В.Е., Таранчук В.В., Кармазина Е.М., Кармазин Я.М.

Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, Киев, Украина

Подагра – системное метаболическое заболевание, которое характеризуется развитием воспаления в местах отложения кристаллов моноурата натрия (МУН) у лиц с гиперурикемией (ГУ), что обусловлено факторами внешней среды и/или генетическими факторами [1].

В развитых странах подагрой страдает около 1-3% взрослого населения, а ГУ обнаруживают у 4-20%. В Украине распространенность заболевания составляет 5-28 случаев на 1000 мужчин и 1-6 случаев на 1000 женщин, а распространенность ГУ - 15-20%. Соотношение больных мужчин и женщин составляет 20:1 [2].

Подагра является большой социальной и экономической проблемой для общества, приводит к снижению и потере трудоспособности, ограничению профессиональной деятельности и существенно ухудшает качество жизни пациентов [4].

Гомеостаз обмена мочевой кислоты (МК) зависит от баланса между комплексом процессов секреции и экскреции почечными канальцами и ее выведением через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). МК синтезируется в печени. Около 65-75% ее выводится почками, а 25-35% - через ЖКТ [8,10,12,20]. Гиперурикемией (ГУ) считают уровень МК в сыворотке крови выше 6,4-6,8 мг/дл, когда растворимость моноурата натрия (МУН) *in vitro* ограничена [14].

В кишечнике происходит бактериальный уриколиз МК до аллантина и углекислого газа [9,11,20]. Известно, что в толстой кишке некоторые бактерии используют МК как метаболический субстрат, в частности *E.coli*, лактобактерии

и *Pseudomonas* способствуют расщеплению пуринов в аллантин, аллантиназу и мочевины, синтезируя энзим ксантиноксидазу [15].

Традиционная урикозурическая терапия (аллопуринол, фебуксостат) влияет только на почечный путь экскреции МК, а титрации в сторону повышения доз данных препаратов приводят к увеличению побочных реакций, чаще аллергических проявлений. Таким образом, поиск средств, влияющих на экстрапочечный путь выведения уратов, по сей день является актуальным. К указанной группе препаратов относятся про- и пребиотики, которые путем воздействия на интенсивность бактериального уриколиза штаммами бактерий способны усиливать метаболизм МК в ЖКТ [3,6,7,21,22].

Пребиотики - это пищевые волокна, которые не перевариваются и избирательно стимулируют рост и активность некоторых групп бактерий и полезных метаболитов [12,15,16,20,21,22]. Составляющие пребиотиков могут улучшать функции иммунной системы, в частности влиять на цитокиновый профиль [14,17,24]. Известно, что инулин цикория может ингибировать активность ксантиноксидазы, снижая уровень урикемии [15]. Пребиотики улучшают барьерную функцию кишечника, снижают уровень патогенных субпопуляций бактерий (*Clostridia* spp.), способствуют росту симбиотической флоры (лакто- и бифидобактерии) [12,17-19].

Пребиотики - это штаммы живых микроорганизмов, в основном, лакто- и бифидобактерий. Согласно некоторым

исследованиям, пробиотики показали противовоспалительные и гипоурикемические свойства [3,5,6,7,11,12,13,17,21]. Другие экспериментальные исследования показали, что штаммы лактобактерий способствуют деградации промежуточных форм пуринов (инозит и гуанозин) [15,21,22]. В исследованиях на крысах с помощью генной инженерии создан пробиотик, содержащий *Escherichia coli* DH5, которая, в свою очередь, содержит уреазный ген, что ведет к снижению уровня МК в крови. *E.coli* способна использовать аллантаин в качестве источника азота в анаэробных условиях [16]. В других исследованиях показано, что капсульная форма пробиотика, которая содержит штамм *L. fermentum* ATCC 11976, проявляет гипоурикемические свойства [21,22]. В одном из исследований синтезировали пробиотик со штаммом *Bifidobacterium longum* 51A, который способствовал редукции воспаления [18].

Цель исследования - оценка влияния комплексной уратснижающей терапии с добавлением синбиотика на цитокиновый профиль, уровень урикемии, показатели воспаления и качество жизни больных подагрой.

Материал и методы. В статье приведены результаты лечения и амбулаторного наблюдения 130 больных подагрой (исследуемая группа) мужчин на базе ревматологического отделения Киевской городской клинической больницы №3 в течение 12 месяцев.

Критериями включения в исследование являлись: возраст в пределах 18-75 лет, подтвержденный в соответствии с критериями ACR (2016) диагноз подагры; течение заболевания в фазе ремиссии, способность понимать и подписать информированное согласие и выполнять требования протокола исследования. Критерии исключения: заболевания, приводящие к вторичной ГУ и состояния, которые являются причиной повышения интерлейкинов в крови, в частности миелопролиферативные заболевания, гемолитическая анемия, псориаз, саркоидоз, острая и хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет 1 и 2 типа, гипопаратиреоз, онкологические заболевания ЖКТ, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие тонкокишечного дисбиоза - синдром избыточного бакте-

риального роста в тонкой кишке (СИБР), воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона), конкурентные инфекции, прием любых других, кроме аллопуринола, урикозурических средств, глюкокортикоидов, лечение нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), ингибиторами протонной помпы, антибиотиками, слабительными средствами, другими пре- и пробиотиками, кроме исследуемого; злоупотребление алкоголем и/или наркотическими веществами, психические заболевания, участие в других клинических исследованиях. Данное исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации. Предварительно всеми больными подписано информированное согласие до проведения исследования.

Пациенты рандомизированы на две группы: основная (n=68) и группа сравнения (n=62). Общая характеристика исследуемых групп больных приведена в таблице 1.

Все исследуемые пациенты к первому визиту (день 0) прошли курс 6-недельной терапии аллопуринолом, не достигнув при этом целевого уровня МК крови. Далее пациенты основной группы продолжили принимать аллопуринол в дозе 300 мг в сутки с титрацией дозы в сторону повышения на 100 мг ежемесячно и дополнительно принимать синбиотик по стандартной схеме: 1 капсула три раза в сутки спустя 30 мин после еды в течение 3 месяцев. В исследовании использовались синбиотик "Ротабиотик", содержащий лиофилизированные бактерии $2,5 \times 10^9$ КОЕ: *Lactobacillus bulgaricus* - $0,5 \times 10^9$ КОЕ, *Streptococcus thermophilus* - $0,8 \times 10^9$ КОЕ, *Lactobacillus acidophilus* - $0,8 \times 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium ssp.* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*) - $0,4 \times 10^9$ КОЕ; инулин - 150,0 мг в одной твердой капсуле. Больные группы сравнения после первого визита (день 0) продолжали получать лечение только аллопуринолом по аналогичной схеме. Длительность периода наблюдения составила 12 месяцев. Контрольную группу составили 25 практически здоровых мужчин соответствующего возраста без предварительного в анамнезе артрита любого генеза.

Эффективность предложенной схемы лечения оценивали путем сравнения динамики клинических и лабораторных

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп больных

Показатель	Группа	
	основная (n=68)	сравнения (n=62)
Средний возраст, лет	55,5 (47,00;61,5)	57,00 (48,00;63,00)
Длительность подагры, лет	6,0 (3;8)	6,0 (3;10)
Тофусная подагра, абс.(%)	19 (27,9)	20 (32,2)
Безтофусная подагра, абс.(%)	49 (72,1)	42 (67,8)
МК крови, мкмоль/л	455,00 (398,50;531,00)	465,5(406,00;546,00)
ИМТ, кг/м ²	29,45 (27,45;32,00)	30,55 (27,40;33,80)
Ro ст. I, абс. (%)	9 (13,2)	11 (17,7)
Ro ст. II, абс. (%)	34 (50)	27 (43,5)
Ro ст. III, абс. (%)	23 (33,8)	21 (33,9)
Ro ст. IV, абс. (%)	2 (2,9)	3 (4,8)

показателей между пациентами основной и группы сравнения в течение 3 месяцев лечения (визит день 0 и месяц 3). Для объективной оценки динамики клинических проявлений течения заболевания в работе применена шкала оценки качества жизни SF-36 и шкала оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS. Лабораторные показатели оценивали посредством уровней острофазового показателя крови - СРБ, уровня МК крови и цитокинового профиля в динамике при визите день 0 и месяц 3. Изменения иммунологического статуса у больных подагрой представлены уровнями провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, и TNF- α) и противовоспалительного цитокина (IL-10). Уровни IL крови определялись методом ELISA (иммуноферментный анализ) с использованием реактивов «Вектор-Бест», Россия на аппарате ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteus», Франция.

При статистической обработке оценивался тип распределения показателя - нормальное распределение или отличающееся от нормального. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро-Уилки. При условии нормального распределения исследуемого признака в выборке использовали параметрические статистические методы: для описательной статистики определяли среднее значение показателя (M), стандартное отклонение (CO, SD), стандартную ошибку (CP, SE), 95% доверительный интервал для среднего (95% ДИ). Сравнение двух независимых групп выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении признака, отличного от нормального, использовали непараметрические показатели: для описательной части - значение медианы (Me), 25 и 75 квартили (0,5L; 0,5U). Сравнение двух независимых групп выполняли методом Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным бинарными данными проводилось с помощью χ^2 -теста Пирсона (с поправкой Йетса, при числе случаев меньше 10 хотя бы в одной группе) и точного критерия Фишера. При оценке линейных связей количественных, нормально распределенных данных, применялся параметрический корреляционный метод Пирсона. При оценке связей качественных признаков, признаков с распределением, отличающихся от нормального, или признаков с неопределенным распределением применялся корреляционный анализ Спирмена. Для выявления наличия и силы связи между факторами вычисляли коэффициент ранговой корреляции - r. Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные обработаны с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и IBM Statistics SPSS 22.

Результаты и обсуждение. Сравнение показателей, характеризующих уровень хронического воспаления у больных подагрой в исследуемой группе с волонтерами контрольной группы, выявило, что уровни СРБ и МК крови у пациентов с подагрическим артритом даже в стадии ремиссии статистически достоверно отличаются от аналогичных показателей группы контроля, что наглядно представлено в таблице 2.

При сравнении цитокинового профиля пациентов исследуемой группы (n=130) на визите день 0 с их уровнем в когорте волонтеров группы контроля отмечалась достоверная разница по всем показателям. Полученные данные лишний раз подчеркивают, что больные подагрой, даже в фазе ремиссии, требуют медикаментозного воздействия на патофизиологический каскад специфических воспалительных изменений.

Анализируя уровни урикемии в основной и группе сравнения на фоне терапии получены следующие результаты: у больных исследуемых групп (основная и группа сравнения) на визите день 0 статистически значимой разницы в показателях МК между обеими группами ($p=0,89$) не выявлено, что в очередной раз подчеркивает репрезентативность групп для сравнения. Отмечалось статистически достоверное снижение уровней МК крови у пациентов основной и группы сравнения после 3 месяцев лечения (на 18,7% против 13,3%, соответственно, в обоих случаях $p < 0,01$). В тоже время, тест Манна - Уитни показал статистически значимую разницу в уровнях МК между основной и группой сравнения спустя 3 мес. после лечения ($p=0,0014$) (рис. 1) При этом в основной группе достигли целевых уровней МК 360 мкмоль/л и ниже 27 (40,3%) пациентов, в группе сравнения - в два раза меньше - 13 (21,0%) от общей выборки.

Наглядная динамика уровней СРБ в обеих исследуемых группах во время лечения представлена на рис. 2.

Следовательно, уровни СРБ до начала лечения синбиотиком в основной и группе сравнения статистически значимо не отличались. Выявлено снижение уровня СРБ в основной и в группе сравнения спустя 3 месяца после предложенной терапии, однако более выраженная динамика данного показателя отмечалась в основной группе (на 75% и 26,3%, соответственно в обоих случаях $p < 0,01$). Спустя 3 месяца после лечения уровень СРБ в основной группе был статистически значимо ниже в сравнении с группой сравнения, $p=0,016$ (рис. 2). Следует отметить, что скорость снижения абсолютных значений острофазового показателя воспаления у больных в обеих группах значительно опережала степень снижения МК в крови.

Таблица 2. Сравнительная характеристика цитокинового профиля в исследуемой и контрольной группах на визите день 0 (Me, 0,5 L; 0,5U)

Показатель	Исследуемая группа (n=130)	Контрольная группа (n=25)	P
МК, мкмоль/л	459 (399;536)	276 (234;283)	0,000001
СРБ крови, мг/л	11,9 (6;24)	1,3 (0,9;1,7)	0,000001
IL-1 β , пг/мл	128 (127;129)	23 (21;24)	0,000001
IL-6, пг/мл	214 (212;215)	22 (21;24)	0,000001
IL-8, пг/мл	43 (43;43)	24 (23;24)	0,000001
TNF- α , пг/мл	121 (121;122)	25 (24;25)	0,000001
IL-10, пг/мл	72 (71;73)	23 (21;23)	0,000001

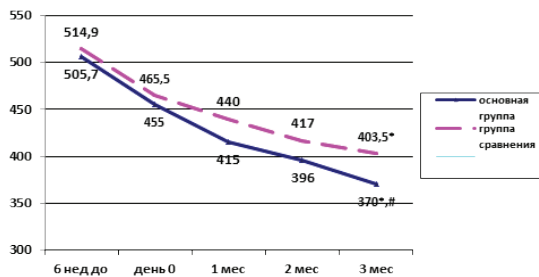


Рис. 1. Динамика медиан уровней МК в основной группе и сравнения на фоне терапии

примечание: * - достоверная разница в уровнях МК крови в основной и в группе сравнения на визите день 0 и 3 мес.; # - достоверное различие в уровнях МК крови на визите мес. 3 между основной и группой сравнения

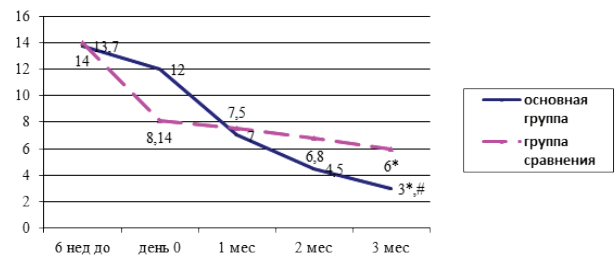


Рис. 2. Динамика медиан уровней СРБ в основной и группе сравнения на фоне терапии

примечания: * - достоверная разница в уровнях СРБ в основной и в группе сравнения на визите день 0 и мес. 3; # - достоверное различие в уровнях СРБ на визите мес. 3 между основной и группой сравнения

Таблица 3. Сравнительная характеристика уровней цитокинового профиля в основной и группе сравнения на визите день 0 и мес. 3 (Ме, 0,5 L; 0,5U)

Показатель, пг/мл	Основная группа (n=68)			Группа сравнения (n=62)		
	День 0	Мес. 3	p	День 0	Мес. 3	p
IL-1β	129 (127;129)	126 (111;127)	0,0000	128 (128;129)	128 (127;129)	0,0599
IL-6	214 (212;215)	176 (176;177)	0,0000	214 (213;215)	212 (211;215)	0,0607
IL-8	43 (43;44)	42 (42;43)	0,0004	43 (43;43)	43 (42;43)	0,2343
TNF-α	121 (121;122)	121 (111,5;121)	0,0001	121 (121;121)	121 (121;121)	0,0501
IL-10	72,5 (71;73)	71 (71;72)	0,0002	71 (71;73)	71 (71;73)	0,4061

Таблица 4. Сравнительная характеристика уровней цитокинов крови у больных основной и группы сравнения на визите мес. 3 (Ме, 0,5 L; 0,5U)

Показатель, пг/мл	Основная группа (n=68)	Группа сравнения (n=62)	Контрольная группа (n=25)	p1	p2
IL-1β	126 (111;127)	128 (127;129)	23 (21;24)	0,0001	0,0001
IL-6	176 (176;177)	212 (211;215)	22 (21;24)	0,0001	0,0001
IL-8	42 (42;43)	43 (42;43)	24 (23;24)	0,00001	0,00001
TNF-α	121 (111,5;121)	121 (121;121)	25 (24;25)	0,00001	0,00001
IL-10	71 (71;72)	71 (71;73)	23 (21;23)	0,00001	0,00001

примечание: p1 - статистическая достоверность между исследуемым показателем в основной группе на визите мес. 3 и в группе контроля;

p2 - статистическая достоверность между исследуемым показателем в группе сравнения на визите мес. 3 и в группе контроля

Анализ цитокинового профиля обеих групп на фоне лечения выявил следующие результаты: уровни провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α в основной группе на визите мес. 3 статистически достоверно снизились, из них наиболее регрессировал IL-6. Аналогично статистически значимое снижение на фоне лечения наблюдалось со стороны противовоспалительного цитокина IL-10 (таблица 3), а в группе сравнения при оценке значений цитокинов крови на визите день 0 и мес. 3 отмечалась выраженная тенденция к снижению по показателям провоспа-

лительных цитокинов IL-1β, TNF-α и IL-6 без достижения критериев достоверности, что следует объяснить проведением стандартной базовой уратснижающей терапии у данной категории больных (таблица 3).

Статистический анализ разницы показателей интерлейкинов больных основной и группы сравнения на визите мес 7 3 приведен в таблице 4. Выявлено, что разница между показателями IL-1β и IL-6 статистически отличается (в обоих случаях p=0,000000). При этом разница показателей IL-8, IL-10 и TNF-α статистической значимости не достигала.

Таблица 5. Сравнительная характеристика уровней липидного спектра крови у больных основной и группы сравнения на визите мес. 3 (Me, 0,5 L; 0,5U)

Показатель, ммоль/л	Основная группа (n=68)		p	Группа сравнения (n=62)		p
	день 0	мес. 3		день 0	мес. 3	
Общий холестерин	5.77	4.94	0.056	5.5	5.2	0.09
Холестерин ЛПВП	0.88	1.02	0.061	0.91	0.9	0.11
Холестерин ЛПНП	3.94	3.2	0.088	3.7	3.42	0.24
Холестерин ЛПОНП	0.88	0.76	0.052	0.9	0.81	0.43
Триглицериды	1.97	1.71	0.062	2	1.8	0.10

Таблица 6. Показатели шкалы SF-36 в основной группе на визите день 0 и мес. 3 (Me, 0,5 L; 0,5U)

Показатель шкалы	Основная группа (n=68), визит день 0	Основная группа (n=68), визит мес. 3	p
Физическая компонента здоровья (PH)	36,09 (32,57;41,79)	44,12 (38,46;48,06)	0,015
Физическое функционирование (PF)	70,0 (62,5;80,0)	85,0 (75,0;92,5)	0,009
Ролевое физическое функционирование (RP)	25,0 (0,00;62,5)	75,0 (25,0;100,0)	0,019
Интенсивность боли (BP)	41,0 (22,0;41,0)	62,0 (41,0;62,0)	0,000
Общее состояние здоровья (GH)	40,0 (30,0;48,5)	40,0 (30,0;46,0)	0,206
Психологическая компонента здоровья (MH)	41,8 (35,25;46,57)	48,33 (42,33;51,60)	0,030
Жизнеспособность (VT)	45,0 (35,00;55,00)	50,0 (40,00;55,00)	0,068
Социальное функционирование (SF)	50,0 (50,00;62,50)	75,0 (56,25;75,00)	0,012
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	33,33(0,00;66,67)	66,67 (33,33;66,67)	0,001
Психологическое здоровье (mh)	60,0 (48,00;68,00)	60,0 (50,00;68,00)	0,465

При исследовании цитокинового профиля у пациентов уровни как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов после лечения уровня здоровых лиц не достигли, что следует объяснить длительной персистенцией хронического воспалительного процесса у пациентов с хронической подагрой.

При оценке липидного спектра крови в исследуемых группах выявлена более выраженная тенденция к улучшению по всем показателям липидного спектра крови в основной группе наблюдалась (таблица 5).

Оценка эффективности лечения больных подагрой должна проводиться в короткие и длительные интервалы времени. В первом случае она основывается преимущественно на субъективных ощущениях пациента, к которым, в первую очередь, относится динамика специфических жалоб, однако эффективность лечения за короткий промежуток времени можно оценить по частоте и срокам временной потери трудоспособности. Вышеуказанные критерии характеризуют качество жизни пациента.

Долговременные параметры оценки эффективности лечения основываются на частоте госпитализаций, скорости прогрессирования специфических рентгенологических изменений, уменьшении частоты обострений, устойчивой потере трудоспособности и социальной активности. Критерии длительных интервалов, в отличие от краткосрочных, в подавляющем большинстве, основаны на объективных данных. Субъективность оценки эффективности лечения больных подагрой за короткий промежуток времени, особенно в период ремиссии заболевания на фоне минимальных изменений клинической картины, диктует необходимость поиска критериев объективизации оценки состояния

пациента. Одним из путей решения данной задачи является применение валидных опросников, позволяющих объективизировать субъективные ощущения больного.

Пациентам обеих исследуемых групп было предложено заполнить 2 вида опросников - неспецифический опросник оценки качества жизни SF-36 и специфический опросник - шкала оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS на визитах день 0 и мес. 3.

Опросник SF-36 является одним из наиболее распространенных неспецифических опросников для оценки качества жизни, который прошел процесс валидации, культурной и языковой адаптации. Данный опросник включает в себя 36 вопросов, объединенных в 2 шкалы, каждая из которых содержит 4 субшкалы (8 подгрупп), отражающих различные сферы жизни человека: шкала физической компоненты здоровья (PH) с субшкалами - физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RF), боль (BP), общее здоровье (GH) и шкала психологической компоненты здоровья (MH) с субшкалами - жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), психологическое здоровье (mh).

Результаты анкетирования больных исследуемых групп по шкале SF-36 приведены в таблице 6.

Анализ полученных данных выявил, что в основной группе отмечается статистически значимое улучшение в шкале физической компоненты здоровья в динамике между визитами день 0 и мес. 3 за счет улучшения большинства субшкал: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование и интенсивности боли. Относительно субшкалы общего состояния здоровья получена только положительная тенденция показателя, однако без статистиче-

ской достоверности, что следует объяснить анамнестически длительным хроническим течением заболевания и короткой продолжительностью фазы исследования. Шкала психологической компоненты здоровья также статистически достоверно улучшилась на фоне лечения за счет субшкалы социального и ролевого функционирования. Другие субшкалы данной шкалы улучшились статистически не достоверно, вероятно, по вышеуказанной причине.

Полученные результаты дают основание предполагать наличие благотворного влияния синбиотика на клиническое течение подагры даже в фазе ремиссии.

Анализ результатов анкетирования в группе сравнения, которые отражены в таблице, на фоне базисной терапии показал достоверное улучшение показателей субшкалы физического функционирования и интенсивности боли, в тоже время субшкалы ролевого физического функционирования и общего состояния здоровья улучшились статистически недостоверно, что не нашло отражения в улучшении шкалы физической компоненты здоровья в целом. В тоже время суммарно шкала психологической компоненты здоровья улучшилась статистически незначимо, ее субшкалы жизнеспособности, социального и ролевого эмоционального функционирования в ходе исследования статистически значимого улучшения не проявили, только субшкала психологического здоровья статистически достоверно улучшилась. Полученные данные, наглядно показали, что добавление к базовой уратснижающей терапии синбиотика способно повлиять на результаты лечения больных подагрой даже в краткосрочный период.

Аналогичные данные получены при сравнении показателей шкалы SF-36 между исследуемыми группами на визите мес. 3 (таблица 8). Наблюдается статистически значимое различие между показателями всех субшкал шкалы SF-36, кроме субшкалы общего состояния здоровья, что как уже обсуждалось, следует объяснить длительной персистенцией воспалительного процесса у пациентов с хроническим подагрическим артритом. Соответственно, приведены результаты, свидетельствующие о преимуществах схемы комплексной терапии подагрического артрита с добавлением синбиотика в сравнении со стандартной уратснижающей терапией.

Клиническая картина со стороны нарушений ЖКТ у пациентов с подагрой оценена на основе анкетирования больных на исходном визите (день 0) и визите мес. 3 с применением специфического опросника - шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS. Данный опросник включает в себя 5 субшкал оценки симптомов абдоминальной боли (AP), диспептического синдрома (IS), синдрома гастроэзофагального рефлюкса (RS), диарейного (DS) и обстипационного синдрома (CS).

Результатами опроса пациентов основной группы на визите мес. 3 по шкале GSRS выявлено статистически достоверное улучшение показателей всех субшкал, кроме шкалы синдрома гастроэзофагального рефлюкса, что логично объясняется отсутствием влияния синбиотика в краткосрочные сроки на проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни. В тоже время в группе сравнения по шкалам AP, IS и RS отмечается статистически незначимое ухудшение

Таблица 7. Показатели шкалы SF-36 в группе сравнения на визите день 0 и мес. 3 (Me, 0,5 L; 0,5U)

Показатель шкалы	Основная группа (n=62), визит день 0	Группа сравнения (n=62), визит мес. 3	p
Физическая компонента здоровья (PH)	35,13 (32,07;40,45)	37,12 (32,25;42,97)	0,065
Физическое функционирование (PF)	65,00 (40,00;80,00)	75,00 (50,00;90,00)	0,017
Ролевое физическое функционирование (RP)	12,5 (0,00;50,00)	50,00 (25,00;75,00)	0,082
Интенсивность боли (BP)	41,00 (22,00;51,00)	41,00 (41,00;51,00)	0,017
Общее состояние здоровья (GH)	40,0 (30,0;50,0)	40,0 (35,0;57,0)	0,116
Психологическая компонента здоровья (MH)	40,11 (35,33;45,07)	40,18 (36,65;47,77)	0,460
Жизнеспособность (VT)	45,00 (35,00;60,00)	47,50 (40,00;55,00)	0,229
Социальное функционирование (SF)	50,00 (50,00;62,50)	62,50 (50,00;75,00)	0,120
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	33,33 (0,00;66,67)	33,33 (33,33;66,67)	0,200
Психологическое здоровье (mh)	56,00 (48,00;68,00)	60,00 (52,00;68,00)	0,008

Таблица 8. Сравнительная оценка показателей шкалы SF-36 в исследуемых группах больных на визите мес. 3 (Me, 0,5 L; 0,5U)

Показатель шкалы	Основная группа (n=62)	Группа сравнения (n=62)	p
Физическая компонента здоровья (PH)	44,12 (38,46;48,06)	37,12 (32,25;42,97)	0,0000045
Физическое функционирование (PF)	85,0 (75,0;92,5)	75,00 (50,00;90,00)	0,0037892
Ролевое физическое функционирование (RP)	75,0 (25,0;100,0)	50,00 (25,00;75,00)	0,04588
Интенсивность боли (BP)	62,0 (41,0;62,0)	41,00 (41,00;51,00)	0,002909
Общее состояние здоровья (GH)	40,0 (30,0;46,0)	40,0 (35,0;57,0)	0,653692
Психологическая компонента здоровья (MH)	48,33 (42,33;51,60)	40,18 (36,65;47,77)	0,000303
Жизнеспособность (VT)	50,00 (40,00;55,00)	47,50 (40,00;55,00)	0,001039
Социальное функционирование (SF)	75,00 (56,25;75,00)	62,50 (50,00;75,00)	0,008192
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	66,67 (33,33;66,67)	33,33 (33,33;66,67)	0,012252
Психологическое здоровье (mh)	60,00 (50,00;68,00)	60,00 (52,00;68,00)	0,000034

Таблица 9. Показатели шкалы GSRS в основной группе на визите день 0 и мес. 3 (Me, 0,5 L; 0,5U)

Показатель шкалы	Основная группа (n=68), визит день 0	Основная группа (n=68), визит мес. 3	p1	Группа сравнения (n=62), визит день 0	Группа сравнения (n=62), визит мес. 3	p2	p3
DS	4 (3;5)	1 (0;3)	0,015861	4 (3;7)	4 (1;7)	,308160	0,000311
IS	8 (7;10,5)	4 (2;6,5)	0,028543	10 (4;12)	7 (4;11)	0,068814	0,000001
CS	3 (1;4,5)	2 (0;3)	0,000211	3 (3;4)	3 (2;4)	0,218826	0,00671
AP	2 (0;3)	0 (0;2)	0,000053	2 (1;3)	2 (1;3)	0,206297	0,000021
RS	3 (2;3)	3 (1;3)	0,078271	3 (2;4)	3 (2;4)	0,640744	0,006671

примечание: p1 - статистическая достоверность между исследуемым показателем в основной группе на визите день 0 и мес. 3; p2 - статистическая достоверность между исследуемым показателем в группе сравнения на визите день 0 и мес. 3; p3 - статистическая достоверность между исследуемым показателем основной и группы сравнения на визите мес 3

показателей субшкал, что подчеркивает отсутствие фактора влияния на дисбиотические нарушения кишечника в данной группе больных. Что касается субшкал CS и DS, то отмечается статистически не достоверное улучшение показателей. Данные представлены в таблице 9.

Анализ данных анкетирования по шкале GSRS выявил взаимосвязь между положительной динамикой клинико-лабораторных характеристик течения хронического подагрического артрита и нивелированием клинических симптомов, присущих дисбиотическим изменениям кишечника при подагре.

На визите наблюдения, проведенном спустя 9 мес. после предложенной терапии проведена оценка количества обострений у исследуемых пациентов за предыдущий год и получены следующие данные: из 68 больных основной группы у 12 мужчин отмечалось 1 обострение, у 3 - два обострения в год, у пациентов группы сравнения из 62 мужчин у 23 отмечалось 1 обострение и 2 пациента перенесли 2 острые атаки подагрического артрита за предыдущий год.

Выводы. Добавление синбиотика в комплексную терапию больных подагрой позволяет быстрее достичь целевых уровней МК крови, способствует более быстрой нормализации СРБ крови и цитокинового профиля в сравнении с монотерапией аллопуринолом. Тенденция к нивелированию клинических проявлений дисбиотических изменений у пациентов с подагрой имеет дополнительное влияние на качество жизни. Предложенная терапия способствует улучшению качества жизни пациентов с хроническим подагрическим артритом и уменьшению количества обострений в сравнении с пациентами, получающими стандартную урат-снижающую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Ильина А.Е. Рациональные подходы к диагностике и лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Клиницист. – 2010. – No1. – С. 78–82.
2. Капустянська А.А. Рання діагностика подагричного артриту на етапі первинної медико-санітарної допомоги. Світ медицини та біології. 2013. №4, с. 104.
3. Кондратюк В.Е., Тарасенко О.М., Натрус Л.В., Пономарьова І.Г. Гіпоурикемічна ефективність синбіотика в комплексному лікуванні хворих на подагру. 2015. Український терапевтичний журнал №1, ст.75.
4. Максудова А., Салихов И., Хабиров Р., Халфина Т. Подагра. 2017. С.112

5. Bai Y., Jiang Y. Lactobacillus bulgaricus mutants decompose uremic toxins. Renal Failure. 2014. Vol. 36. P. 790-794.
6. Chandan Prasad et al. Management of hyperuricemia and gout by prebiotics and probiotics: potentials and limitations. International Journal of Probiotics and Prebiotics. 2017. Vol. 12, No. 1, pp. 5-16.
7. Chen R. J. et al. Evaluating the urate-lowering effects of different microbial fermented extracts in hyperuricemic models accompanied with a safety study. 2016. Journal of Food and Drug Analysis (In Press).
8. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. 2005. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 143(7):499–516.
9. Guo Z., Zhang J., Zhanli Wang Z. et al. Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. Sci Rep. 2016. Scientific Reports 6, Article number: 20602.
10. Hyndman D. et al. Urate handling in the human body. 2016. Current Rheumatology Reports. 18:34.
11. Lin Z., Zhang, B., Liu, X. et al. Effects of Chicory Inulin on Serum Metabolites of Uric Acid, Lipids, Glucose, and Abdominal Fat Deposition in Quails Induced by Purine-Rich Diets. Journal of Medicinal Food. 2017. Vol. 17. P. 1214-1221.
12. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. International journal of Cardiology. 2016. Volume 213, Pages 8–14.
13. Masanetz S. et al. Effects of the prebiotics inulin and lactulose on intestinal immunology and hematology of preruminant calves. 2011. Animal. 5:7, pp 1099–1106 & The Animal Consortium. doi:10.1017/S1751731110002521.
14. McLean L., Becker M.A. The pathogenesis of gout /Rheumatology Fourth Edition. Ed. by M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen et al. – Philadelphia, 2008. – P. 1813–1827.
15. Ming L. et al. Screening and Characterization of Purine Nucleoside Degrading Lactic Acid Bacteria Isolated from Chinese Sauerkraut and Evaluation of the Serum Uric Acid Lowering Effect in Hyperuricemic Rats. PLoS One. 2014. Vol. 9(9): e105577.
16. Papakostas K., Frillingos S. Substrate Selectivity of YgfU, a Uric Acid Transporter from Escherichia coli. The journal of biological chemistry. 2012. Vol. 287. No. 19, pp. 15684–15695.
17. Schley P.D. and Field C.J. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. 2002 Br. J. Nutr., 87: S221-S230.
18. Vieira A.T. et al. Oral treatment with Bifidobacterium longum 51A reduced inflammation in a murine experimental model of gout. Beneficial Microbes. 2015. Vol. 6. – P. 799-806.
19. Watzl B., Girrba S. and Monika Roller. Inulin, oligofructose and immunomodulation. British Journal of Nutrition. 2015. Vol. 93. P. 49–55.

20. Xu X., Li C., Zhou P. et al. Uric acid transporters hiding in the intestine. 2016. Pharmaceutical biology. Vol. 54. No.12, 3151–315.
21. Yamanaka H., Taniguchi A., Tsuboi H. et al. Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3in patients with hyperuricaemia and/or gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Modern Rheum. J.* 2019. Vol. 29. – P. 146-150.
22. Yang D. Enhancing flora balance in the gastrointestinal tract of mice by lactic acid bacteria from Chinese sourdough and enzyme activities metabolism of protein, fat, and carbohydrate by the flora. 2016. *Journal of Dairy science.* Vol. 99. – P.1-12.

SUMMARY

THE EFFECT OF COMPLEX REDUCING THERAPY WITH THE ADDITION OF A SYMBIOTIC ON THE DYNAMICS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC GOUTY ARTHRITIS

Tarasenko O., Kondratiuk V., Taranchuk V., Karmazina O., Karmazin Y.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim of the study was to assess the impact of complex urate-lowering therapy with the addition of a synbiotic on the level of cytokines in the blood and the quality of life of patients with chronic gouty arthritis.

The results of treatment of 68 patients (main group) and 62 patients (comparison group) with chronic gouty arthritis are presented. Patients of the main group took allopurinol at a dose of 300 mg per day with titration of the dose in the direction of increasing it by 100 mg once a month and additionally received a synbiotic 1 capsule three times a day. Patients in the comparison group received only allopurinol treatment. The duration of treatment was 3 months. The control group consisted of 25 practically healthy men of the corresponding age.

An addition of a synbiotic to the treatment regimen demonstrates an increase of urate-lowering effect of allopurinol (a decrease in the level of uricemia by 18.7% versus 13.3%, $p < 0.01$), which was combined with a more pronounced anti-inflammatory effect: a decrease in the level of CRP by 75% against 26, 3% ($p < 0.01$) and IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and TNF α (all $p < 0.001$). According to the questionnaire on the SF-36 scale, in the main group in most subscales there was a statistically significant improvement in the dynamics of the indicators. According to the results of a survey according to the GSRS scale at the visit month 3, in the patients of the main group, the indicators of all subscales statistically significantly changed in the direction of improvement, except for the scale of gastroesophageal reflux syndrome.

The addition of a synbiotic to complex therapy for patients with gout allows more rapid achievement of target levels of uric acid in the blood, contributes to a more rapid normalization of blood CRP and the cytokine profile compared with allopurinol monotherapy. The tendency influence on the clinical manifestations of dysbiotic changes in patients with gout has an additional effect on the quality of life.

Keywords: gout, synbiotic, uric acid, cytokine profile, urate lowering therapy, quality of life scale (SF-36), gastrointestinal symptom score scales (GSRS).

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ С ДОБАВЛЕНИЕМ СИНБИОТИКА НА ДИНАМИКУ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПОДАГРИЧЕСКИМ ПОЛИАРТРИТОМ

Тарасенко О.М., Кондратиук В.Е., Таранчук В.В., Кармазина Е.М., Кармазин Я.М.

Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца, Киев, Украина

Цель исследования - оценка влияния комплексной уратснижающей терапии с добавлением синбиотика на уровень цитокинов в крови и качество жизни пациентов с хроническим подагрическим артритом.

Представлены результаты лечения 68 больных (основная группа) и 62 больных (группа сравнения) хроническим подагрическим артритом. Пациенты основной группы принимали аллопуринол в дозе 300 мг в сутки с титрацией дозы в сторону ее повышения на 100 мг один раз в месяц и дополнительно получали синбиотик по 1 капсуле трижды в сутки. Пациенты группы сравнения получали лечение только аллопуринолом. Продолжительность лечения составила 3 месяца. Контрольную группу составили 25 практически здоровых мужчин соответствующего возраста.

Добавление к схеме терапии синбиотика демонстрирует усиление уратснижающего эффекта аллопуринола (снижение уровня урикемии на 18,7% против 13,3%, $p < 0,01$), что сочеталось с более выраженным противовоспалительным эффектом: снижением уровня СРБ на 75% против 26,3% ($p < 0,01$) и IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α ($p < 0,001$). Согласно данным анкетирования по шкале SF-36 в основной группе в большинстве субшкал отмечалось статистически значимое улучшение динамики показателей. По результатам анкетирования по шкале GSRS на визите мес. 3 у пациентов основной группы статистически достоверно изменились показатели всех субшкал в сторону улучшения, кроме шкалы синдрома гастроэзофагеального рефлюкса.

Добавление к комплексной терапии больным подагрой синбиотика позволяет быстрее достичь целевых уровней мочевой кислоты в крови, способствует более быстрой нормализации СРБ крови и цитокинового профиля в сравнении с монотерапией аллопуринолом. Тенденция к нивелированию клинических проявлений дисбиотических изменений у пациентов с подагрой имеет дополнительное влияние на качество жизни.

რეზიუმე

სინბიოტიკის დამატებით ჩატარებული კომპლექსური ურატის დონის შემცირებითი თერაპიის ზეგავლენა კლინიკურ - ლაბორატორიულ მაჩვენებელთა დინამიკაზე ქრონიკული პოდაგრული პოლიართრიტის მქონე პაციენტებში

ბ.კონდრატეუკი, ო.ტარასენკო, ვ.ტარანჩუკი, ე.კარმაზინა, ი.კარმაზინი

ო.ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანი - ქრონიკული პოდაგრული პოლიართრიტით პაციენტების სისხლში ციტოკინების

დონეზე და მათი ცხოვრების ხარისხზე სინბიოტიკის დამატებით ჩატარებული კომპლექსური ურატის დონის შემცირებით თერაპიის ზეგავლენის შეფასება.

წარმოდგენილია ქრონიკული პოდაგრული პოლიართრიტით 68 პაციენტის (ძირითადი ჯგუფი) და 62 პაციენტის (შედარებითი ჯგუფი) მკურნალობის შედეგები. ძირითადი ჯგუფის პაციენტები დეზულობდნენ ალოპურინოლს დღეში 300 მგ დოზით, თვეში ერთხელ დოზის ტიტრაციით მისი 100 მგ-ით გაზრდისაკენ და დამატებით დეზულობდნენ სინბიოტიკს - 1 კაფსულა სამჯერ დღეში. შედარებითი ჯგუფის პაციენტები დეზულობდნენ მკურნალობას მხოლოდ ალოპურინოლით. მკურნალობის ხანგრძლივობამ შეადგინა 3 თვე. საკონტროლო ჯგუფი წარმოდგენილი იყო შესაბამისი ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელი 25 მამაკაცი.

მკურნალობის სქემაში სინბიოტიკის დამატებითი ნართვა ცხადყოფს ალოპურინოლის ურატის დონის შემცირებითი ეფექტის გაძლიერებას (ურიკემიის დონის დაქვეითება 18,7%-ით შედარებით 13,3%-თან, $p<0,01$), რაც შეთავსებული იყო უფრო გამოხატული ანთების საწინააღმდეგო ეფექტით: C - რეაქტიური ცილის (CRP) დონის დაქვეითება 75%-ით შედარებით

26,3%-ით ($p<0,01$) და IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორ ალფას (ყველა $p<0,001$). SF-36 სკალის მიხედვით ჩატარებული ანკეტირების შესაბამისად, ძირითად ჯგუფში უმრავლეს სუბსკალეებში აღინიშნებოდა დინამიკის მანვენებელთა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება. 3 თვის შემდგომი ვიზიტის დროს SRS სკალის მიხედვით ჩატარებული ანკეტირების შესაბამისად, ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში ყველა სუბსკალეების მანვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ შეიცვალა გაუმჯობესებისაკენ, გარდა გასტროეზოფაგური რეფლუქსის სინდრომის სკალისა.

პოდაგრით დაავადებულ პაციენტთა მკურნალობისას კომპლექსურ თერაპიაში სინბიოტიკის დამატება საშუალებას იძლევა სისხლში შარდმჟავას სამიზნე დონის უფრო სწრაფად მიღწევას, ხელს უწყობს სისხლის CRP დონის და ციტოკინის პროფილის სწრაფ ნორმალიზებას ალოპურინოლით მონოთერაპიასთან შედარებით. პოდაგრით დაავადებულ პაციენტებში დისბიოტიკური ცვლილებების კლინიკური გამოვლინების ნიველირების ტენდენცია დამატებით გავლენას ახდენს ცხოვრების ხარისხზე.

THE ADVANCEMENTS IN TREATMENT OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH HERPETIC INFECTION

¹Sokolenko M., ²Sokolenko L., ²Honchar H., ¹Sokolenko A., ¹Andrushchak M.

¹HSEI Bukovyna State Medical University; ²Pavlo Tychyna Uman State Pedagogical University, Ukraine

A decrease in the number of CD4 + T lymphocytes in HIV infection increases the risk of opportunistic infections and AIDS-indicative lesions, which often have a combined course, which significantly worsens the overall prognosis in the patient. Among opportunistic diseases, a significant percentage is herpesvirus infections (HVI), in particular labial herpes and/or herpetic stomatitis, genital and shingles [9]. The manifestation of latent GVI is in the form of serious diseases that threaten the life of the patient occurs in stage IV of HIV infection (AIDS) on the background of severe immunosuppression (CD4 + T-lymphocytes - 50-100/ μ l of blood). The deeply affected immune system of the body is not able to respond to the replication of viruses by producing specific antibodies [3-4,8,10]. The treatment of HIV-infected people with active GVI involves the use of one of the etiotropic drugs - acyclovir, valacyclovir or famciclovir. The main disadvantage of this method of treatment is the temporary effect of the drug. People with critically low CD4 + lymphocyte counts (50-100/ μ l blood) usually have relapses that require long-term (3-6 months) of acyclovir suppressive therapy to increase CD4 + cell counts. This significantly reduces the chances of achieving a favorable treatment outcome in patients with stage IV HIV-infection and profound immunodeficiency.

The aim of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of the new immunotropic drug Alokin-alpha in patients with recurrent HIV-associated herpes infection.

Alokin-alpha (registration certificate № UA / 8668/01/01

dated 23.09.2013) is a new type of antiviral drug. The active substance of the drug is the cytokine peptide alloferon. The drug is patented in Ukraine, Russia, the USA, Japan, South Korea and the European Union, manufactured under license by the pharmaceutical company Geolik Pharm Marketing Group GFMG.

Material and methods. For a representative sample, the patients were divided into two groups. The first group consisted of 24 HIV-infected patients with herpesvirus infection, who (on the background of basic therapy for a week (daily valaciclovir 1.0 g orally 2 times a day for 7-10 days)) were additionally prescribed 6 subcutaneous injections of alokin-alpha in dose of 1 mg in one day (11 of them also received HAART). The second group consisted of 23 patients who were prescribed only this basic therapy for a week (14 of them also received HAART). Immunological parameters of 30 healthy individuals served as a control. In addition to a comprehensive clinical examination, the patients underwent immunological examination, determination of lymphocyte subpopulations, proliferative activity of T-lymphocytes, NK-cell activity. The test group of immunodeficient patients included 19 patients with recurrent labial herpes and / or aphthous stomatitis, 12 with genital herpes and 16 with shingles. The immediate results of treatment were evaluated by changing the duration of recurrence of herpes infection. The long-term treatment results were determined by the course of the disease during 3 months of outpatient follow-up: the number of subsequent relapses during the observed period; duration of remissions in days.

Table 1. The effect of different therapies on the duration of recurrence of herpes infection in patients with HIV infection (in days, M±m)

Index	Labial herpes and/or aphthous stomatitis				Genital herpes				Shingles			
	The clinical stage of HIV-infection											
	I-II		III-IV		I-II		III-IV		I-II		III-IV	
	Basic therapy (n=5)	Basic therapy + alloklin alpha (n=6)	Basic therapy (n=4)	Basic therapy + alloklin alpha (n=4)	Basic therapy (n=2)	Basic therapy + alloklin alpha (n=2)	Basic therapy (n=4)	Basic therapy + alloklin alpha (n=4)	Basic therapy (n=4)	Basic therapy + alloklin alpha (n=3)	Basic therapy (n=4)	Basic therapy + alloklin alpha (n=5)
The duration of previous relapse before the treatment	8,2±1,0	8,2±0,6	10,3±0,6	10,5±0,3	9,0-12,0	10,0-13,0	11,0±0,7	11,5±0,3	14,8±2,1	14,7±2,2	18,3±1,5	18,8±1,2
The duration of clinical manifestations of GVI during the treatment	6,5±1,3	4,7±0,8	8,3±0,5	6,3±0,5*	7,0-9,0	5,0-6,0	9,0±0,4	7,5±0,3*	10,3±0,5	7,0±0,6*	13,5±0,7	10,8±0,6*
The duration of the first relapse after the treatment	7,2±0,7	4,3±0,3*	8,0±0,4	5,8±0,5*	8,0-10,0	4,0-5,0	9,8±0,3	7,0±0,4*	11,3±0,5	7,0±0,6*	16,3±0,6	9,8±0,4*

note: * - a significant difference according to the Mann-Whitney test compared with patients who received only basic therapy (p < 0,05-0,02)

Table 2. The effect of treatment on the recurrence rate of various clinical forms of herpes infection in patients with HIV-infection (M±m)

The number of relapses during 3 months	Labial herpes and/or aphthous stomatitis				Genital herpes				Shingles			
	The clinical stage of HIV-infection											
	I-II		III-IV		I-II		III-IV		I-II		III-IV	
	Basic therapy (n=5)	Basic therapy + alloklin alpha (n=6)	Basic therapy (n=4)	Basic therapy + alloklin alpha (n=4)	Basic therapy (n=2)	Basic therapy + alloklin alpha (n=2)	Basic therapy (n=4)	Basic therapy + alloklin alpha (n=4)	Basic therapy (n=4)	Basic therapy + alloklin alpha (n=3)	Basic therapy (n=4)	Basic therapy + alloklin alpha (n=5)
Before the treatment	1,80±0,37	1,83±0,31	2,50±0,29	2,75±0,25	1-2	2	2,25±0,25	2,50±0,29	1,25±0,25	1,33±0,33	1,75±0,48	1,60±0,24
After the treatment	1,40±0,24	0,33±0,21**	2,00±0,41	0,50±0,29**	1	0	1,75±0,25	0,75±0,48**	0,50±0,29	0,33±0,33**	1,25±0,25	0,60±0,24**

notes: * - significant difference by Mann-Whitney test compared with patients who received only basic therapy (P < 0,05); ** - significant difference by Mann-Whitney test compared with patients before treatment (P < 0,05)

Table 3. The immunological parameters of immunosuppressed patients with herpesvirus infections before and after different treatments (M±m)

Index	The clinical stage of HIV-infection												Healthy people (n=30)
	I			II			III			IV			
	Before the treatment (n=9)	After the treatment with valaciclovir (n=4)	After the treatment with valaciclovir and alpha- alokin (n=5)	Before the treatment (n=13)	After the treatment with valaciclovir (n=7)	After the treatment with valaciclovir and alpha- alokin (n=6)	Before the treatment (n=11)	After the treatment with valaciclovir (n=6)	After the treatment with valaciclovir and alpha- alokin (n=5)	Before the treatment (n=14)	After the treatment with valaciclovir (n=6)	After the treatment with valaciclovir and alpha- alokin (n=8)	
CD3 +, cells / μ l	1626,7±630,4	1569,9±683,1	1719,8±833,3	1148,2±211,3	1077,3±302,4	1230,3±423,8	989,8±317,2	966,9±271,2	1095,7±423,4	992,5±221,6	905,7±248,5*	1033,5±308,9	1993,6±188,9
CD4 +, cells / μ l	1124,0±178,5	1050,3±291,4	1217,4±306,5	527,8±63,4*	583,6±80,5*	618,7±205,9*	355,1±68,3*	331,4±60,6*	493,0±120,4*	137,6±72,6*	113,9±65,5*	232,6±93,9*	1422,5±95,7
CD8 +, cells / μ l	523,7±79,2	540,2±93,3	530,8±86,3	784,6±78,8*	738,1±83,3*	663,6±92,5	739,4±86,1*	687,4±94,0	689,2±107,4	604,3±92,3	643,3±89,6	599,4±132,2	537,8±60,2
CI183 +, cells / μ l	316,9±74,4	336,7±90,4	326,6±85,1	292,2±46,5	267,3±69,0	318,0±72,2	234,8±50,2	246,8±77,9	287,5±81,8	250,0±61,3	233,2±70,5	263,7±70,3	354,3±51,0
CD4/CD8	2,15±0,57	1,94±0,52	2,29±0,63	0,67±0,29*	0,79±0,34*	0,93±0,32*	0,48±0,17*	0,48±0,19*	0,72±0,26*	0,23±0,11*	0,18±0,08*	0,39±0,18*	2,65±0,27
IL-8, pg / ml	62,17±15,84*	57,49±18,30*	30,42±6,16**	93,36±20,01*	96,41±22,38*	49,27±8,17**	128,67±41,33*	119,54±50,43*	103,09±37,22*	244,10±51,11*	255,42±80,29*	162,85±52,47*	14,38±5,66
IL-10, pg / ml	2,131±0,622*	2,349±0,712*	1,062±0,147**	2,905±0,426*	3,417±0,853*	1,481±0,514**	5,135±0,920*	5,860±0,938*	4,305±0,741*	6,863±1,312*	7,039±1,883*	6,360±1,153*	0,118±0,033
IL-12, pg / ml	4,74±2,23	4,22±1,79	5,12±1,74	4,01±0,77	3,26±0,65*	4,77±0,92	2,95±1,56	2,72±1,84*	3,24±1,07*	1,30±0,67*	1,70±0,81*	1,96±0,70*	7,85±2,13
IL-17, pg / ml	0,870±0,408	0,793±0,355	0,693±0,285	0,998±0,316	1,175±0,430	0,803±0,254	1,323±0,477	1,527±0,602*	1,518±0,529	2,654±0,714*	2,811±0,765*	2,020±0,636*	0,534±0,141
CIC Opt.un	76,4±11,1	84,5±20,3	60,5±9,4	136,7±22,8*	152,7±31,6*	85,8±17,6**	159,9±51,5*	188,9±72,4*	116,8±63,5*	203,6±60,2*	222,9±93,3*	172,5±69,3*	52,7±8,5

notes: * significant difference compared to healthy individuals according to the Mann-Whitney test ($P < 0,05-0,02$); ** with the corresponding indicator before treatment ($P < 0,05-0,02$).

Results and discussion. The duration of clinical manifestations of labial herpes and/or aphthous stomatitis during etiotropic treatment with valaciclovir and allokin-alpha was characterized by a tendency to decrease, compared with only traditional therapy without the use of immunotropic drugs (Table 1). At the same time, when assessing the duration of clinical manifestations of shingles on the background of HIV-infection in I-II clinical stages revealed a statistically significant reduction against the background of supplementation with basic therapy with allokin-alpha compared with treatment with valaciclovir alone – respectively (7.0±0.6) against (10.3±0.5) days ($p < 0.05$).

Along with the decrease in the frequency of relapses after the use of the tested cytokine-like drug, the duration of the first relapse of GVI after treatment was statistically significantly reduced. Thus, it was (4.3±0.3) in labial herpes and / or aphthous stomatitis, and in shingles – (7.0±0.6) days. This figure was (7.2±0.7) and (11.3±0.5) days ($p < 0.05-0.02$), respectively in patients treated only with valaciclovir. The addition of etiotropic treatment with allokin-alpha provided a significantly shorter duration of clinical manifestations of GVI during therapy, as well as the first relapse after treatment - (6.3±0.5) versus (8.3±0.5) days in labial herpes and / or aphthous stomatitis and (5.8±0.5) versus (8.0±0.4) days, respectively. This figure was respectively (7.5±0.3) against (9.0±0.4) and (7.0±0.4) against (9.8±0.3) days (in all cases $p < 0.05-0.02$) in patients with genital herpes on the background of HIV-infection in the III-IV clinical stages. The duration of clinical manifestations of shingles during the tested and traditional therapy of such patients was (10.8±0.6) and (13.5±0.7) days, respectively, and the duration of the first relapse after treatment - (9.8±0.4) and (16.3±0.6) days, respectively ($p < 0.02$). The basic therapy did not significantly affect the duration of relapses in patients of the control group (Table 1).

Thus, the addition of basic allokin-alpha therapy provided a reduction in relapse during the treatment more significantly than under the influence of treatment with valaciclovir only. In particular, the basic therapy for labial herpes shortened this duration by 19.4, and combined - by 40.0%, with genital herpes - by 18.2 and 34.8%, with shingles - by 26.2 and 42.6% in accordance. The duration of the first relapse after mono- and combination therapy was reduced by 22.3 and 44.8% in labial herpes, by 10.9 and 39.1% in genital herpes and by 10.9 and 47.9% in shingles, respectively.

Three-month outpatient follow-up of patients in the I-II clinical stage of HIV-infection, who received only basic therapy for HIV, indicated the absence of any change in the frequency of subsequent relapses ($p > 0.05$, Table 2).

At the same time, the addition of basic allokin-alpha therapy provided an increase in the duration of remission and a significant reduction in the frequency of subsequent recurrences of labial herpes and/or aphthous stomatitis, as well as shingles ($p < 0.05$). At the same time, the tested treatment had significant advantages over the basic therapy in patients with labial herpes and/or aphthous stomatitis, as it provided a statistically significant reduction in the number of relapses within 3 months after treatment: (0.33±0.21) versus (1.40±0.24) times ($p < 0.05$) (Table 2).

During the 3 months of follow-up of patients in the III-IV clinical stage of HIV-infection, who received only basic therapy for HIV, also did not find any effect on the recurrence rate ($p > 0.05$).

The addition of the basic therapy with the tested cytokine-like drug provided an increase in the duration of remission and a significant reduction in the recurrence rate of labial herpes and/or aphthous stomatitis from (2.75±0.25) to (0.50±0.29) times in 3 months, genital herpes - from (2.50±0.29) to (0.75±0.48)

once in 3 months, as well as shingles - from (1.60±0.24) to (0.60±0.24) once every 3 months (in all cases $p < 0,05$). The combination treatment had significant advantages over the basic therapy in patients with labial herpes and/or aphthous stomatitis: (0.50±0.29) versus (2.00±0.41) once every 3 months. ($p < 0.05$, Table 2).

Thus, the use of the drug “Alokin-alpha” in the complex therapy of patients with recurrent labial herpes and/or aphthous stomatitis, genital and shingles on the background of HIV/AIDS on the criteria of clinical efficacy provided a significant therapeutic effect compared to control group.

In the treatment of allokin-alpha “good” effect (reducing the frequency and duration of relapses, reducing their severity and prolonging the remission period) was obtained in most patients: 60.0% with labial herpes and/or aphthous stomatitis, 66.7% with genital herpes and 50.0% with shingles. “Satisfactory” effect stated much less often (duration and severity of relapses did not change, but the remission period was prolonged) - 16.7-40.0% of patients. At the same time, only the basic therapy with valaciclovir in patients with various clinical forms of GVI for 7 days provided a “good” effect in only 11.1-33.3% of people, “satisfactory” - in 33.3-55.6%, “bad effect” - in 25.0-33.3%. At the same time, 1 (12.5%) person with shingles on the background of HIV-infection in the IV clinical stage was found an increase in the frequency and severity of relapses (“poor clinical effect”).

As it can be seen from table 3, after the treatment of immunosuppressed patients with herpesvirus infections with valaciclovir, each analyzed immunological indicator remained almost at the previous level. However, the addition of allokin-alpha therapy stopped a further decrease in the number of CD4 + lymphocytes in the II clinical stage of HIV-infection - (618.7±205.9) cells / μ l ($p > 0.05$).

However, the dynamics of IL-8, IL-10 and circulating immune complexes (CIC) underwent the most significant changes. Thus, despite maintaining a significant difference compared to healthy individuals, the concentration of IL-8 decreased to (30.42±6.16) and (49.27±8.17) pg/ml, respectively, in stages I and II of immunodeficiency, which is statistically significant differed from the values before treatment - (62,17±15,84) and (93,36±20,01) pg/ml ($p < 0,05-0,02$). Similarly, the level of IL-10 - (1,062±0,147) and (1,481±0,514) pg/ml compared with pre-treatment - (2,131±0,622) and (2,905±0,426) pg/ml ($p < 0,05$). The level of CIC in patients with HIV-infection in the clinical stage II after combined treatment with valaciclovir and allokin-alpha was (85.8±17.6) wholesale units, which did not differ from the norm, but was significantly less than the value before treatment - (136.7±22.8) wholesale from ($p < 0.05$, Table 3).

Other analyzed immunological parameters only went towards normal values, without showing statistically significant changes. However, it is worth paying attention to certain indicators of cellular immunity. Thus, we can assume that even the tendency to increase the number of total T-lymphocytes probably indicates their activation and proliferation under the influence of allokin-alpha. This is probably due to the fact that after treatment, T-lymphocytes were sensitized to the initial administration of the study drug, which is able to trigger specific immune responses.

The ability of the tested therapy to increase slightly the content of lymphocytes belonging to the helper subpopulation, indicates that these subpopulations are part of the total T-lymphocytes and, accordingly, repeat the patterns of their dynamics, specificity in the immune response. The obtained data can be explained by selective specific stimulation of allokin-alpha functional activity of natural killers, which is associated with a direct increase in cytotoxic activity of these cells.

Thus, the obtained data indicate a significant immunoregulatory effect of the tested immunotropic drug. It is important that the effect of treatment on immune parameters coincides with the clinical effect. Therefore, the action of allokin-alpha can be considered positive and effective.

A tried and tested method of treating frequently recurrent shingles in patients with HIV/AIDS is protected by a patent [4]. Our data are consistent with the literature, according to which patients with HIV-associated herpesvirus infections often have elevated levels of immunoglobulins and CEC, as well as slow their elimination from the body, which is associated with increased antigenic stimulation and a gradual shift in the immune response: cellular → humoral as HIV immunodeficiency progresses [10].

The confirmed increase in the production of IL-10 in HIV-herpesvirus coinfection involves switching to humoral immunogenesis and attenuation of inflammatory reactions [5]. The recurrence of GVI is associated with decreased CD4+T lymphocyte levels and decreased immunoregulatory index among immunodeficient patients. The features of clinical manifestations of HIV-associated hepatitis virus infections also largely depend on the state of cellular immunity [6].

It was previously thought that the immune system is not able to influence the virus inside the neuron, but recently the so-called theory of triple interaction has been put forward: virus - neuron - immune system [1]. An increase in the number of CD8 + T lymphocytes around the bodies of neurons and an increase in the production of cytokines such as CCL5 (representative of IL-8), interferon- γ and tumor necrosis factor have been demonstrated [2]. Interferon- γ is the most important factor that inhibits the replication of α -herpesviruses at the neuronal level due to the inhibition of premature viral proteins [9].

It is given that HIV-infection over time causes a shift in immunogenesis towards dysregulatory and humoral, and in the terminal stages – suppression of all its components, we can assume that in HIV herpesvirus co-infection undifferentiated immunogenesis with suppression of the production [1].

It is known that the antiviral action of interferon inducers is realized through the mechanisms of activation of cytokines that are inhibited by viral infection. It is believed that the ability to “prohibit the exclusion” of cytokines in viral infections may be a method of selecting new antiviral drugs.

The first representative of this unique group of nascent antiviral drugs is the drug allokin-alpha, which was based on the ability of insects polished for millennia by the ability of alloferons (oligopeptides of the insect immune system) to “prohibit the exclusion” of cytokines [2].

Thus, cytokine chain reactions are directly related to the antiviral effects of cytokines. They can be realized at the level of infected cells and/or activate nonspecific cellular immunity, and the final stage of the reaction of the cytokine series is participation in a specific immune response [7].

The action of allokin-alpha is aimed at enhancing the recognition of viral antigens and infected cells by natural (natural) killers (NK), neutrophils and other effector systems of natural immunity, responsible for the elimination of the virus.

This mechanism of action is especially relevant in the treatment of recurrent GVI. The recent studies have shown that various members of Herpesviridae protect an infected host cell from destruction by cytotoxic lymphocytes by blocking the activity of T and NK cells. This explains the development of a chronic process in GVI. Alokin-alpha improves the recognition of affected cells and suppresses the foci of virus replication. Alokin-alpha enhances the production of

interferon- γ by natural killers (NK cells) in response to IL-12 stimulation [11].

The herpesviruses and human immunodeficiency virus do not only persist but also reproduce in the cells of the immune system. Thus, they, causing the death or reduction of functional activity of these cells, contribute to the development of secondary immunodeficiency states and maintain long-term persistence of the virus. Thus, there is a kind of vicious circle [1]. Unlike known interferon inducers, allokin-alpha acts as a cofactor, allowing interferon- α -producing leukocytes to respond effectively to viral antigen. This makes it possible to focus the action of the drug at the site of reproduction of the virus and to avoid an over-reaction of leukocytes outside the source of infection [2].

Conclusions. 1. Only basic therapy of patients with HIV herpesvirus co-infections does not provide a significant clinical and immunological effect (recurrent labial herpes and/or aphthous stomatitis, genital and shingles) by daily administration of the etiotropic drug valacyclovir 1.0 g orally 2 times a day for 7-10 days.

2. Addition of the specified basic therapy of patients with labial, genital or shingles on the background of HIV infection, regardless of the stage of immunodeficiency, 6 subcutaneous injections of the drug “Alokin-alpha” at a dose of 1 mg in one day can significantly reduce the duration of clinical manifestations compared with treatment with valacyclovir only. Along with the decrease in the frequency of recurrences of labial herpes and/or aphthous stomatitis, as well as shingles after the use of the tested cytokine-like drug, the duration of the first recurrence of the corresponding GVI after treatment was statistically significantly reduced.

3. It was established the immunoregulatory effect of allokin-alpha used in the treatment of patients with HIV herpesvirus co-infection, accompanied by a cessation of further reduction in the number of CD4 + lymphocytes in stage II of HIV-infection, as well as approaching normal concentrations of IL-10, IL and CEC in stages I and II of immunodeficiency, which was statistically significantly different from the values before treatment ($P < 0,05-0,02$).

REFERENCES

1. Ryabokon E. V. Viral hepatitis. HIV-infection. AIDS associated infections and invasions. Herpesvirus infections: manual for practical training and independent work of students for the 5th year of the Medical Faculty on Infectious Diseases to the module №2 / E. V. Ryabokon, T. E. Onishchenko, E. A. Furyk. - Zaporozhye : [ZSMU], 2014. – 153 p.
2. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Тоджибаев У.А., Калашникова А.А. Алокин-альфа - новые подходы к лечению хронической вирус Эпштейн-Барр инфекции. // Вопросы вирусологии. 2019;64(3):118-124. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-118-124>
3. Sokolenko M. O. Concomitant diseases with HIV infection. // Infectious Diseases. 2016; (1):14-8.
4. Sokolenko M. O., Moskaliuk V.D., Sokolenko A.A. (2016). Patent 106992 Ukraine, IPC 2016.01 A method of treating frequent recurrent shingles in patients with HIV / AIDS.2016;9
5. Boliar, S., Murphy, M. K., Tran, T. C., Carnathan, D. G., Armstrong, W. S., Silvestri, G., & Derdeyn, C. A. B-lymphocyte dysfunction in chronic HIV-1 infection does not prevent cross-clade neutralization breadth. // Journal of Virology. 2012; 86(15):8031-40.
6. Cunningham, A. L. The herpes zoster subunit vaccine. // Expert opinion on biological therapy 2016; 16(2):265-71.
7. Donaghy, H., Bosnjak, L., Harman, A. N., Marsden, V., Tyring, S. K., Meng, T. C., & Cunningham, A. L. Role for plas-

macytoid dendritic cells in the immune control of recurrent human herpes simplex virus infection. // Journal of Virology 2014; 83(4):1952-61.

8. Hattaf, K., & Yousfi, N. Optimal control of a delayed HIV infection model with immune response using an efficient numerical method. ISRN biomathematics, 2012.

9. Mankahla, A., & Mosam, A. Common skin conditions in children with HIV/AIDS. // American Journal of Clinical Dermatology. 2012; 13(3):153-66.

10. Price, N. B., Prichard, M. N. Progress in the development of new therapies for herpesvirus infections. // Current Opinion in Virology. 2011; 1(6): 548-54.

11. Sheth, P. M., Sunderji, S., Shin, L. Y., et al. Coinfection with herpes simplex virus type 2 is associated with reduced HIV-specific T cell responses and systemic immune activation. // The Journal of Infectious Diseases, 2016; 197(10): 1394-01.

SUMMARY

THE ADVANCEMENTS IN TREATMENT OF HIV-INFECTED PATIENTS WITH HERPETIC INFECTION

¹Sokolenko M., ²Sokolenko L., ³Honchar H., ¹Sokolenko A., ¹Andrushchak M.

¹HSEI Bukovyna State Medical University; ²Pavlo Tychyna Uman State Pedagogical University, Ukraine

It was found on the base on the study of clinical and immunological parameters of 47 patients with HIV-associated herpes infections (recurrent labial herpes and/or aphthous stomatitis, genital herpes and shingles) that supplement of the basic therapy (valaciclovir 1.0 g daily intake orally 2 times a day for 7-10 days) 6 subcutaneous injections of the drug "Allokin-alpha" in dose 1 mg in a day enables significantly shorten the duration of clinical manifestations of herpes infections, reduce the frequency of relapses and also the duration of the first relapse after treatment.

The immunoregulatory effect alokin-alpha used in the treatment of patients with HIV co-infection herpes is installed. Thus, the combination therapy provided a further reduce of CD4⁺-lymphocytes number at II clinical stage of HIV infection. The concentration of interleukin-8 (IL-8) decreased at I and II stages of immunodeficiency, that statistically weighty different from the values before treatment (P<0,05-0,02). Similarly, the level of IL-10 (P<0,05) decreased. It is important that the impact of treatment on immune parameters match the clinical effect.

Keywords: HIV-associated herpes infections, immunological parameters, treatment, allokin-alpha.

РЕЗЮМЕ

ПРОГРЕСС В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹Соколенко М.А., ²Соколенко Л.С., ³Гончар Г.И., ¹Соколенко А.А., ¹Андрущак М.А.

¹Буковинский государственный медицинский университет; ²Уманский государственный педагогический университет им. Павла Тычины, Украина

На основании исследования клинических и иммунологических показателей 47 больных ВИЧ-ассоциированными

герпетическими инфекциями (рецидивирующий лабиальный герпес и/или афтозный стоматит, генитальный и опоясывающий герпес) установлено, что дополнение базисной терапии (ежедневный прием валацикловира по 1,0 г внутрь 2 раза в день на протяжении 7-10 суток) 6 подкожными инъекциями препарата «Аллокин-альфа» в дозе 1 мг через день позволяет статистически достоверно сократить длительность клинических проявлений герпетических инфекций, уменьшить частоту рецидивов и длительность первого рецидива после лечения.

Установлено иммунорегуляторное влияние аллокина-альфа, используемого в комплексной терапии больных ВИЧ-герпесвирусной коинфекцией. Отмеченная комбинированная терапия обеспечила прекращение дальнейшего снижения числа CD4⁺-лимфоцитов при II клинической стадии ВИЧ-инфекции. Концентрация интерлейкина-8 снизилась при I и II стадиях иммунодефицита, что статистически достоверно отличалось от значений до начала лечения (p<0,05-0,02). Уменьшился и уровень ИЛ-10 (p<0,05). Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что дополнение к базисной терапии валацикловиrom подкожных инъекций препарата «Аллокин-альфа» имеет выраженный клинический эффект.

რეზიუმე

სიახლე აივ-ასოცირებული ჰერპესული ინფექციით დაავადებულების მკურნალობაში

¹მ.სოკოლენკო, ²ლ.სოკოლენკო, ³გ.გონჩარი, ¹ა.სოკოლენკო, ¹მ.ანდრუშჩაკი

¹ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²უმანის პავლე ტიჩინის სახ. სახელმწიფო პედაგოგიური უნივერსიტეტი, უკრაინა

აივ-ასოცირებული ჰერპესული ინფექციით (ტუჩის მორტიციდივე ჰერპესი და/ან აფთოზური სტომატიტი, გენიტალური და სარტყელისებრი ჰერპესი) დაავადებული 47 პაციენტის კლინიკური და იმუნოლოგიური კვლევის საფუძველზე დადგენილია, რომ ბაზისურ თერაპიაზე (ვალაციკლოვირის ყოველდღიური მიღება, 1,0 გრ, დღეში ორჯერ, 7-10 დღის განმავლობაში) დამატებით პრეპარატ ალოკინ-ალფას (1 მგ) 6 კანქვეშა ინექციის მიღება დღეგამოშვებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ იძლევა ჰერპესული ინფექციის კლინიკური გამოვლინებების ხანგრძლივობის, რეციდივების სისშირის და მკურნალობის შემდეგ პირველი რეციდივის ხანგრძლივობის შემცირების შესაძლებლობას.

დადგენილია ალოკინ-ალფას იმუნომარეგულირებელი მოქმედება აივ-ჰერპესული კოინფექციის კომპლექსურ მკურნალობაში. აღნიშნულმა კომბინირებულმა თერაპიამ უზრუნველყო CD4⁺-ლიმფოციტების რაოდენობის შემცირება აივ-ინფექციის II კლინიკურ სტადიაზე. ინტერლეიკინი-8-ის კონცენტრაცია შემცირდა იმუნოდეფიციტის I და II სტადიის პირობებში, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება მკურნალობამდელი მაჩვენებლებისაგან (p<0,05-0,02). შემცირდა ინტერლეიკინ 10-ის დონეც (p<0,05). ჩატარებული კვლევის შედეგები იძლევა საფუძველს დასკვნისათვის, რომ ვალაციკლოვირით ბაზისურ მკურნალობაზე პრეპარატ ალოკინ-ალფას კანქვეშა ინექციების დამატებას აქვს გამოხატული კლინიკური ეფექტი.

ASPECTS OF NUTRITION IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Congestive heart failure (CHF) is a pressing problem in the healthcare, and is associated with high levels of morbidity and mortality. The majority of CHF patients have poor quality of life in spite of the modern evidence-based treatment [3,9]. During the past decade, a better realization of the disease process made it clear that the pathological changes affect not only cardiovascular system, but also neuroendocrine, immune, musculoskeletal, hematological, renal and gastrointestinal systems and nutritional status.

Malnutrition is more common in patients with HF, especially at its severe stage, and is associated with the risk of complications and high mortality [3,8,9]. Consequently, evaluation of malnutrition in patients with HF, monitoring of patients in this regard, and identifying the right assessment tools are the basis for developing an effective nutritional strategy that can have a significant impact on their treatment and management. Modern literature provides a number of nutritional indices for patients in general population and chronic diseases[5].

The Prognostic Nutritional Index (PNI)[5,9], the Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) [1,5,] and Controlling Nutritional Status (CONUT) [5,3] require simple objective markers (serum albumin levels, serum total cholesterol levels, total lymphocyte count and body weight), and are widely used for evaluating nutritional status in elderly patients or patients with chronic diseases. In addition, the relationship between these nutritional indices and other known important prognostic factors (inflammatory markers, renal function, hemoglobin values, cardiac function and exercise capacity) remains unclear. It is also unclear which index is more useful for estimating prognosis in patients with HF.

Accordingly, our aim was to study the prevalence of different markers of malnutrition, their association with nutrient indices, and their correlation with CHF among Georgian population.

Material and methods. This was a prospective, observational study that enrolled consecutive 96 patients relevant to the research objectives and 34 practically healthy persons. The inclusion criterion for the patients was an existence of HF diagnosis. Informed consents to participate in research were obtained from both practically healthy group and patient group. All patients and participants were treated and observed at the “New Hospitals” outpatient clinic in Tbilisi. The diagnosis was made based on the history and clinical laboratory data. Senior status cardiologist assessed the class of HF (according to NYHA); all patients underwent echocardiography. Etiology of CHF in the study group patients: ischemic genesis – 47.3%, non-ischemic – 52.7%. Patients had been on treatment for CHF for several years prior to being included in the study.

Exclusion criteria were a history of myocardial infarction, clinical signs of acute infection, autoimmune diseases, renal failure (serum creatinine level > 200 mg%) or severe liver disease within three months on either side of the study commencement. Patients with suspected malignancies were also excluded from the study.

The study protocol was written in accordance with the guidelines of the Institutional Ethics Committee. All persons involved in the study executed the informed consent documents.

Reagents and laboratory testing. Laboratory testing was per-

formed on the peripheral venous blood samples obtained from the participants. Biochemical and immunological investigations were conducted using Vacuette’s tubes with Clot Activator and gel separation. Samples for hematology testing were collected using Vacuette K2EDTA vacuum tubes and fibrinogen concentration determination from - Vacuette Citrate Solution 3.2% in the vacuum tube.

Biochemical investigations were performed on the automated Roche Cobas c 311 Chemistry Analyzer (Roche Diagnostics, Switzerland) using Roche diagnostics reagents:

Total Cholesterol (Chol2) - enzymatic method, HDL-Cholesterol (HDLc 3) - enzymatically method, LDL-Cholesterol (LDLc) - enzymatic method, Triglycerides (TRIGL) - enzymatic method, hs-CRP (CRPHS) – immunoturbidimetric method, Ferritin (Ferr4) - immunoturbidimetric method, Transferin (TRANSF2) – immunoturbidimetric method, Transferine (TRANSF2) – immunoturbidimetric method, Urea (UreaL) – kinetic test with urease and glutamate dehydrogenase, Creatinine (CREP2) – enzymatic method, Albumin – colorimetric method, Prealbumine (PREA) – immunoturbidimetric method, Acid Glicoprotein (AAGP2) – immunoturbidimetric method. eGFR calculation performed by abbreviated MDRD equation: $186 \times (\text{Creatinine} / 88.4)^{-1.154} \times (\text{Age}) - 0.203 \times (0.742 \text{ if female})$.

IL-6 were performed on the automated immunoassay analyzer Cobas e 411 (Roche Diagnostics, Switzerland) using Roche Diagnostics (Switzerland) reagents. Hemoglobin concentration, RDW SD (erythrocyte distribution space in the standard deviation) and RDW CV (coefficient of variation), lymphocyte count was measured using a 5-part cell counter differentiation automated hematology analyzer (Sysmex XT2000i, Japan). Leptin concentration was determined by Leptin Sandwich ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany) reagent and using the automatic reader iMark (Bio-Rad).

Nutritional assessment and classification. The GNRI was calculated as follows: $\text{GNRI} = 14.89 \times \text{serum albumin (g/dL)} + 41.7 \times \text{body weight/ideal body weight}$. Ideal body weight = $22 \times \text{square of height in meters}$.

Patients with GNRI ≥ 98 are considered as normal, those with a GNRI of 92–97 are at mild risk of malnutrition, those with a GNRI of 82–91 are at moderate risk and those with a GNRI <82 are at severe risk

The PNI was calculated as follows: $\text{PNI} = 10 \times \text{serum albumin (g/dL)} + 0.005 \times \text{total lymphocyte (count per mm}^3\text{)}$. A PNI >38 is considered as normal, those patients with a PNI of 35–38 are at moderate risk of malnutrition and those with a PNI <35 are at severe risk.

The Controlling Nutritional Status (CONUT) score was calculated by serum albumin score plus total cholesterol scores and total lymphocyte scores. Albumin, lymphocyte and total cholesterol scores are calculated according to the Table 1.

Patients with a CONUT score of 0–1 have a normal nutritional status, those with a CONUT score of 2 – at mild risk of malnutrition, those with a CONUT score ≥ 3 are at severe risk.

Nutritional status measurements. Nutritional status was also assessed using a nutrition questionnaire - MEDFICTS (Meats, Eggs, Dairy, Fried Foods, fat in baked goods, Convenience foods, Table fats, Snacks) Dietary Assessment Questionnaire. Anthropometrics measurements were done by standard methods.

Table 1. Distribution of malnutrition status by albumin, lymphocyte and total cholesterol scores

Parameters	Score			
	Norm	Mild	Moderate	Severe
Serum Albumin,(g/dL)	≥3.50	3.00–3.49	2.50–2.99	<2.50
Albumin Score	0	2	4	6
Lymphocytes(count/mm ³)	≥1600	1200–1599	800–1199	<800
Lymphocyte score	0	1	2	3
Total cholesterol (mg/dL)	≥180	140–179	100–139	<100
Score	0	1	2	3

Table 2. Demographic, laboratory and instrumental study data of participants

Parameters	Patient	Control Group
Quantity	96	34
Age	69.85	58.74
Gender (female/male)	43/53	20/14
HF (NYHA class) (II/III/IV)	26/54/6	0
Heart Ischemic disease	47.30%	-
Arterial Hypertension	84.40%	-
Type 2 diabetes mellitus	23.10%	3.00%
Left ventricular ejection fraction (LVEF)%	37.91	-
Body Mass Index(BMI)	42.02	37.79
Waist –Hip Ratio	1.02	1.16
Hemoglobin (g/dL)	12.70	13.75
RDW SD, fL	47.83	43.47
RDW CV,%	15.10	13.65
VLDL-Cholesterol, (mg/dL)	15.09	12.74
LDL-Cholesterol,(mg/dL)	96.08	136.7
HDL-Cholesterol,(mg/dL)	40.76	54.05
Prealbumin,(g/L)	0.14	0.31
Leptin,(ng/ml)	8.81	19.14
IL-6,(pg/ml)	20.99	3.18

Echocardiography. Echocardiography was performed using the standard techniques. The echocardiographic parameters included: left ventricular ejection fraction (LVEF); Left ventricular Diastolic Diameter (LVDD), Interventricular septum (IVS), Left ventricular posterior wall (LVPW), right ventricular (RV), pulmonary pressure (PASP max). All measurements were performed using ultrasound systems AplioXG (Toshiba, Japan).

Normally distributed descriptive data is presented as a mean ± SD and their dispersion analysis, ANOVA and t-test. For the categorical variables data and for those categorized (hemoglobin, lymphocytes, prealbumin, albumin, urea, eGFR, interleukin-6, lipid profile, hs-CRP, transferrin, haptoglobin, ferritin) were performed both univariate-frequency analysis and bivariate analysis. Pearson χ^2 test was used for comparison.

The rest of the data was dispersed according to the created PNI, GNRI, CONUT indices.

Spearman correlation analysis was conducted among the variables. A cut off criterion of $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical assessment of these analyses was carried out using the statistical software package (SPSS V.24.0, IBM).

Results and discussion. Subjects in the study were distributed by severity risk factor (NYHA II / III / IV) (26/54/6). The study involved 43 females and 53 males. The mean age of patients was 69.85 (24-96). Ischemic heart disease was determined as an etiological factor of HF in 47.3% of patients, type 2 diabetes mellitus – in 23.1% of patients. Arterial hypertension was observed in 84.4% of patients (81 patients).

The main demographic, laboratory, echocardiographic data of the study subjects are furnished in Table 2.

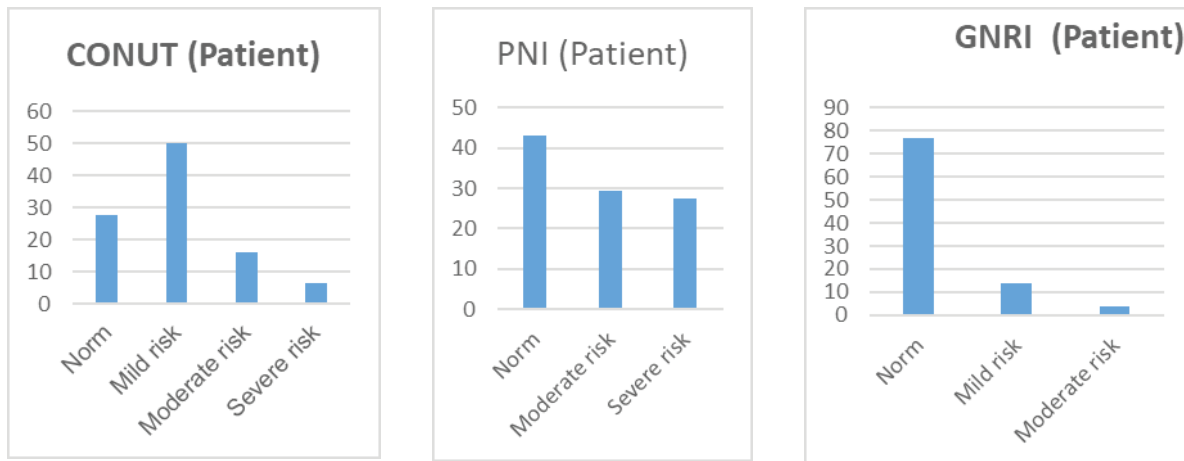


Diagram. The percentage distribution of the patient group according to the nutritional indices

Table 3. Laboratory, echocardiographic data distribution by Conut

Parameters	Conut 0-1	Conut 2	Conut ≥ 3	P_1	P_2	P_3
Body mass index	34,47	51,59	41,67	.263	.547	.517
Hemoglobine (HGB) , g/dl	12,99	12,85	12,45	.764	.167	.404
Lymphocyte(LYMPH),%	27,48	23,13	17,78	.062	.000	.008
Prealbumin,g/L	0,18	0,13	0,12	.063	.007	.521
Albumin, g/L	40,76	40,46	34,27	.870	.000	.000
Urea, mmol/L	7,44	7,68	7	.770	.570	.352
GFR,mL/min/1,73m ²	82,25	79,67	87,65	0,718	0,245	0,506
Interleikin-6 (IL-6), pg/mL	18,91	16,31	24,78	.725	.405	.078
Total Cholesterol (T-CHOL), mg/dL	192,44	167,05	118,83	.040	.000	.000
Trigliceredes (TG), mg/dL	179,28	139,78	106,27	.137	.004	.008
High Density Cholesterol (HDL-CHOL), mg/dL	46,59	41,34	36,86	.151	.009	.046
Low Density Cholesterol (LDL-CHOL), mg/dL	129,7	110,17	67,76	.069	.000	.000
Very Low Density Cholesterol (VLDL-CHOL), mg/dL	135,08	119,45	90,46	.259	.000	.003
Atherogenic coefficient	3,50	3,09	2,35	0,258	0,003	0,001
High sensitive C-reactive protein (hsCRP), mg/L	43,05	54,77	40,75	.670	.907	.543
Haptoglobine (Haptoglobin), g/L	2,35	1,74	2,54	.038	.883	.556
Acid Glicoproteine (Acid Glicoprotein), g/L	1,24	1,31	1,14	.611	.363	.212
Transferrine (Transferine), g/L	2,8	2,69	2,53	.609	.167	.322
Ferritine (Ferritine), g/L	176,15	313,91	168,53	.148	.886	.082
Left ventricular Diastolic Diameter (LVDD), sm	5,5	5,42	5,48	.780	.928	.822
Intraventricular septum (IVS), sm	1,2	1,21	1,51	.944	.399	.455
Left ventricular posterior wallof (LVPW), sm	1,08	1,2	1,13	.060	.266	.291
Left ventricular ejection fraction (LVEF),%	38,4	41,38	35,83	.307	.341	.059
Right ventricular (RV), sm	3,36	3,65	4,52	.041	.200	.377
Pulmonary hypertension (PASP max), mmHgP	44,32	49,71	54,24	0,2068	0,0185	0,2903

$$p_1 - 0-1/2; p_2 - 0-1/ \geq 3; p_3 - \geq 3/2$$

Low GNRI and PNI and high CONUT identify nutritional disorders.

The percentage distribution of the patients study group according to the nutritional indices is shown on diagram.

This distribution shows that different calculators in this group show different data: by nutritional status only 27.7% of patients

are normally identified by Conut, 43.2% by PNI and 77% by GNRI.

Within each calculator (CONUT, PNI, and GNRI) a comparative analysis of the clinical-laboratory data of patients according to nutritional status (norm, mild, moderate, severe risk) was performed, which showed that (i) CONUT (Table 3)

provides a protein reserve, estimation of calorie expenditure and immunodeficiency. With albumin reserve, the amount of prealbumin decreases (0.18 g/L vs 0.12 g/L $p > 0.007$). A decrease in total cholesterol along with a decrease in all lipid spectrum indices reflects a decrease in the overall energy balance. Prealbumin depletion as a sensitive marker of early stage malnutrition “correctly” reflects the difference between norm-mild group and severe quality status (Conut’s view) (Table 3) patients.

Notably, patients with malnutrition (Conut) include patients with increased right ventricular size and pulmonary hypertension (Table # 3).

(ii) GNRI (Table 4) assessment of patients’ malnutrition status also shows a decrease in overall energy balance (by lowering total and low-density cholesterol and triglycerides), a decrease

in transferrin concentration (iron transfer protein). Because of its smaller body pool and shorter half-life, it has been considered a better index of changes in protein status compared to albumin. Possibly, the diagnostic value of this index (GNRI-s) [1] is significant for determining a poor prognosis for hospitalized and elderly patients and can be detected with transferrin levels decrease in high-risk patients (the protein-depth status / provision) (by GNRI).

(iii) Comparative analysis of data according to PNI (Table 5) shows that the calculator assesses protein reserve, calorie expenditure, and immunodeficiency. Along with albumin, the risk groups significantly decrease in hemoglobin and prealbumin concentrations, decrease in total cholesterol and its fractions, triglycerides, but also increase in proinflammation-protein IL-6 concentrations.

Table 4 Distribution of Laboratory and Echocardiographic Data by GNRI

Parameter	GNRI					
	Normal	Mild risk	Moderate risk	P ₁	P ₂	P ₃
Body mass index	46,434	24,300	22,500	.163	.419	.433
RBC (RBC) x10 ¹² /L	4,386	4,280	3,753	.575	.068	.000
Hemoglobine (HGB) , g/dL	12,750	12,786	11,450	.944	.156	.105
Lymphocytes (LYMPH),%	21,951	22,414	17,300	.855	.298	.315
Fibrinogene, g/L	4,774	4,801	3,355	.942	.038	.0007
Prealbumine, g/L	0,146	0,112	0,083	.133	.125	.433
Albumine, g/L	39,016	32,786	29,025	.001	.004	.181
Urea, mmol/L	7,450	7,100	5,725	.690	.258	.417
GFR, mL /min/1,73m ²	82,072	95,184	88,646	0,145	0,629	0,681
Interleikine-6 (IL-6),pg/mL	20,847	18,709	31,700	.774	.423	.327
Total Choleterole (T-CHOL), mg/dL	157,614	138,803	88,513	.203	.007	.033
Trigliceriedies (TG), mg/dL	144,398	100,188	87,500	.000	.192	.374
High Density Cholesterol (HDL-CHOL), mg/dL	41,273	41,037	29,923	.947	.073	.109
Low Density Cholesterol (LDL-CHOL), mg/dL	100,877	84,528	44,112	.176	.010	.042
Very Low Density Cholesterol (VLDL-CHOL), mg/dL	114,371	95,973	86,004	.655	.817	.993
Atherogenic coefficient	2,962	2,487	2,255	0,174	0,663	0,273
High sensitive C-reactive protein (hsCRP), mg/L	43,970	48,530	51,245	.861	.871	.959
Haptoglobine (Haptoglobin), g/L	1,847	1,773	14,770	.809	.428	.426
Acid Glicoproteine (Acid Glicoprotein), g/L	1,217	1,121	1,345	.518	.641	.314
Transferine (Transferine), g/L	2,732	2,264	2,310	.027	.258	.888
Ferritine (Ferritine),mg/L	213,847	204,929	92,500	.919	.447	.309
Left ventricular Diastolic Diameter (LVDD), sm	5,473	5,415	5,667	.841	.736	.685
Intraventricular septum (IVS), sm	1,380	1,231	1,133	.701	.760	.538
Left ventricular posterior wall of (LVPW), sm	1,135	1,138	1,000	.956	.314	.248
Left ventricular ejection fraction (LVEF),%	39,100	34,615	29,000	.155	.102	.414
Right ventricular (RV), sm	4,043	3,646	3,800	.681	.904	.626
Pulmonary hypertension (PASP max), mmHgP	48,886	54,923	61,000	.208	.199	.590

p_1 - norm/mild; p_2 - norm/high; p_3 - high/moderate

Table 5. Distribution of Laboratory and Echocardiographic data by PNI

PNI						
Parameter	Normal	Moderate risk	Severe risk	p ₁	P ₂	p ₃
Body mass index	31,70	49,43	50,42	0,172	0,206	0,958
Hemoglobine (HGB), g/dl	13,29	12,08	12,43	0,004	0,038	0,448
Lymphocyte (LYMPH), %	23,40	23,54	17,36	0,95	0,003	0,007
Prealbumin,g/L	0,18	0,12	0,09	0,001	0,000	0,138
Albumin, g/L	43,09	36,28	30,35	0,000	0,000	0,000
Urea, mmol/L	7,46	7,74	6,65	0,711	0,231	0,217
GFR,mL/min/1,73m ²	85,15	78,51	88,55	0,375	0,232	0,664
Interleikin-6 (IL-6), pg/mL	15,97	18,08	32,38	0,719	0,013	0,088
Total Cholesterol (T-CHOL), mg/dL	164,32	162,47	116,77	0,878	0,000	0,000
Trigliceredes (TG), mg/dL	147,81	147,31	102,87	0,982	0,013	0,044
High Density Cholesterol (HDL-CHOL), mg/dL	42,54	41,74	35,29	0,785	0,019	0,023
Low Density Cholesterol (LDL-CHOL), mg/dL	107,20	104,83	66,36	0,821	0,00	0,00
Very Low Density Cholesterol (VLDL-CHOL), mg/dL	115,91	117,54	95,01	0,893	0,064	0,073
Atherogenic coefficient	3,00	3,05	2,46	0,880	0,071	0,064
High sensitive C-reactive protein (hsCRP), mg/L	41,49	37,35	60,04	0,844	0,439	0,347
Haptoglobine (Haptoglobin), g/L	1,80	2,06	3,23	0,287	0,42	0,48
Acid Glycoprotein (Acid Glicoprotein), g/L	1,18	1,25	1,19	0,558	0,916	0,634
Transferrine (Transferine), g/L	2,91	2,52	2,36	0,039	0,003	0,327
Ferritine (Ferritine), g/L	217,11	215,74	184,81	0,986	0,698	0,652
Left ventricular Diastolic Diameter (LVDD), sm	5,66	5,33	5,38	0,187	0,305	0,832
Intraventricular septum (IVS), sm	1,19	1,21	1,75	0,861	0,271	0,252
Left ventricular posterior wall of (LVPW), sm	1,11	1,13	1,17	0,726	0,243	0,527
Left ventricular ejection fraction (LVEF),%	37,70	39,38	36,48	0,527	0,676	0,348
Right ventricular (RV), sm	4,37	3,51	3,88	0,356	0,623	0,031
Pulmonary hypertension (PASP max), mmHgP	48,78	48,35	54,96	0,912	0,206	0,121

p₁ - norm/moderate; p₂ - norm/high; p₃ - high/moderate

Table 6. Conut, GNRI and PNI indices correlation

Parameters		CONUT	NGRI	PNI
CONUT	Pearson Correlation	1	,029	-.376**
	Sig. (2-tailed)		,780	,000
	N	96	95	95
NGRI	Pearson Correlation	,029	1	,035
	Sig. (2-tailed)	,780		,739
	N	95	95	94
PNI	Pearson Correlation	-.376**	,035	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,739	
	N	95	94	95

** : Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed); * : Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

Table 7. Correlation analysis between nutrition indexes and other parameters

Parameter	CONUT	GNRI	PNI
Age	.123	-.042	-.102
CHF (NYHA class)	.187	.070	-.013
Body mass index	-.007	.806**	-.081
Hemoglobine (HGB) , g/dl	-.133	.070	.115
Lymphocyte (LYMPH),%	-.521**	.058	.191
Prealbumin,g/L	-.405**	-.027	.683**
Albumin, g/L	-.646**	.035	1.000**
Urea, mmol/L	-.078	.004	.213*
GFR,mL/min/1,73m ²	.035	.162	-.016
Interleikin-6 (IL-6), pg/mL	.337**	.110	-.308**
Total Cholesterol (T-CHOL), mg/dL	-.678**	.002	.515**
Triglicerides (TG), mg/dL	-.388**	-.047	.327**
High Density Cholesterol (HDL-CHOL), mg/dL	-.450**	-.041	.557**
Low Density Cholesterol (LDL-CHOL), mg/dL	-.657**	.043	.417**
Very Low Density Cholesterol (VLDL-CHOL), mg/dL	-.323**	.054	.112
Atherogenic coefficient	-.323**	.054	.111
High sensitive C-reactive protein (hsCRP), mg/L	.131	-.035	-.103
Haptoglobine (Haptoglobin), g/L	.167	-.068	-.110
Acid Glicoproteine (Acid Glicoprotein), g/L	.004	.078	.133
Transferrine (Transferine), g/L	-.268**	.095	.505**
Ferritine (Ferritine), g/L	-.039	-.036	.062
Left ventricular Diastolic Diameter (LVDD), sm	.004	.022	.118
Intraventricular septum (IVS), sm	.154	-.040	-.090
Left ventricular posterior walof (LVPW), sm	.166	-.039	-.115
Left ventricular ejection fraction (LVEF),%	-.146	.056	.143
Right ventricular (RV), sm	.074	-.013	-.032
Pulmonary hypertension (PASP max), mmHgP	.347**	.105	-.178

** - $p < 0.01$; * - $p < 0.05$

By examining the correlation between the CONUT, GNRI and PNI indices, a significant negative correlation was found between CONUT and PNI (Table 6). However, it is important to note that the Nutrition Risk Index makes it possible to determine morbidity and mortality risk [5,10], GNRI is an NRI revised version [5,11] specifically adapted for the elderly. CONUT score is also considered to be an effective tool for early detection and monitoring of malnutrition for all patients [5,12]. Some studies address the possibility of using these indices in patients with CHF.

The study suggests an opportunity to use these indices in CHF patient assessment. We quantitatively compared results obtained using CONUT, GNRI and PNI scale risk groups, as the primary picture suggested in our study group (ambulatory, quite compensated CHF) CONUT and PNI represents best option (Table 7).

The table 7 shows that prealbumin, lipid spectrum and transferrin values decrease with increasing risk for Conut and PNI, with Interleukin-6 increasing on both calculators. Changes in other data are not correlated.

Acute phase reactants such as C-reactive protein, fibrinogen, haptoglobin and acidic glycoprotein reduce the synthesis of albumin, prealbumin, and transferrin, and may therefore remain at low levels despite inadequate nutrient support. According to our results, the increase in the mentioned acute phase reactants is not reliably correlated with the severity of the nutrient indices (when there is a difference between groups); However, it is worth noting that in the study group C-reactive protein increased

by 61.2%, fibrinogen – by 58.1%, haptoglobin – by 38.6%, acidic glycoprotein – by 37.5% (Table 8), which should be used not so much to assess the risk itself (outcome, hospitalization, clinically detected malnutrition, etc...), but to identify the close relationship of these risk factors with the realization.

Thus, there is a high number of malnutrition patients among those with more or less compensated outpatient CHF, requiring adequate evaluation and nutritional support. Selection of the nutritional index requires the use of an adequate calculator (degree of compensation, patient age, etc...) and additional research to study their correlation with the prognostic markers of CHF. According to our study, such an increase in risk is based on a decrease in prealbumin, lipid panel data and transferrin (protein-energy malnutrition) and Interleukin-6 (pro-inflammatory protein).

REFERENCES

1. Tanaka A., Inaguma D, Shinjo H. et al. Relationship between mortality and Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) at the time of dialysis initiation. // Renal Replacement Therapy. 2017; 3:27.
2. Kalanatar-Zadeh K., Anker S.D., Horwich T.B. Fonarow G. Nutritional and Anti-Inflammatory Interventions in Chronic Heart Failure. // Am J Cardiol. 2008; 101 (11A): 89-193
3. Nakagomi A., Kohashi K., Morisawa T. et al. Nutritional Sta-

- tus is Associated with Inflammation and Predicts a Poor Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. // *J Atherosclerosis and Thrombosis* vol. 23,2016:713-727.
4. Pinho CPS, Silveira AC. Nutritional Aspect in Heart Failure. // *J Nutrition and Health Sciences*, 2014: Vol. 1 (3): 305. doi: 10.15744/2393-9060.1.30
5. Yoshihisa A., Kanno Y., Watanabe S. et al. Impact of Nutritional indices on mortality in patients with heart failure. // *J Open Heart*, 2018;5(1): e000730.doi:10.1136/open-heart-2017-000730.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. // *Eur Heart J*; 2016:2129–200.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // *J Am Coll Cardiol* 2013;2013: e147–239.
8. Kalantar-Zadeh K., Block G, Horwich T, Fonarow GC et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. // *J Am Coll Cardiol*,2004;1439-1444.
9. Sargento L, Longo S, Lousada N, dos Reis RP. The importance of accessing nutritional status in elderly patients with heart failure. // *Curr Heart Dail Rep*,2014;11:220-226.
10. Lin H, Zhang H, Lin Z, et al. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure. // *Heart failure Rev*2016; 21:549-65.
11. Bouullanne O, Morineau G, Dupont C et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients // *Am J Clin Nutr* 2005;82:777-83
12. Ignacio de Ulibarri J.Gonzales-Madrone A, de Villar NG et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. // *Nutr Hosp* 2005;20:38-45.

SUMMARY

ASPECTS OF NUTRITION IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N.

David Tsvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Congestive heart failure (CHF) is a significant healthcare problem, and is associated with high levels of morbidity and mortality. The majority of patients have poor quality of life in spite of the modern evidence-based treatment. Malnutrition is more common in patients with HF, especially at the severe stage of HF, and is associated with the risk of complications and mortality. Consequently, evaluation of malnutrition in patients with HF, monitoring of patients in this regard, and identifying the right assessment tools are the basis for developing of an effective nutritional strategy that can have a significant impact on the treatment and management of such patients.

Our aim was to study the prevalence of different markers of malnutrition, their association with nutrient indices, and their correlation with CHF in Georgian population.

The total of 96 patients relevant to the research objective (43 female and 53 male with average age 69.85) were enrolled in

the study. Nutritional screening was performed using the GNRI, which was calculated as follows: $GNRI = 14.89 \times \text{serum albumin (g/dL)} + 41.7 \times \text{body weight} / \text{ideal body weight}$. Ideal body weight = $22 \times \text{square of height in meters}$ and PNI was calculated as follows: $PNI = 10 \times \text{serum albumin (g/dL)} + 0.005 \times \text{total lymphocyte (count per mm}^3)$ and The Controlling Nutritional Status (CONUT) score was calculated by serum albumin score plus total cholesterol score and total lymphocyte score. Peripheral venous blood was tested for acute phase reactant (hsCRP, Interleukin-6, fibrinogen, acid glycoprotein) and for protein-energy malnutrition (prealbumin, albumin, lymphocytes, lipid profile and transferrin).

By examining the correlation between the CONUT, GNRI and PNI indices, a significant negative correlation was found between CONUT and PNI. We quantitatively compared results obtained using CONUT, GNRI and PNI scale risk groups, as the primary picture suggested it in our study group (ambulatory, quite compensated CHF). CONUT and PNI represent best option.

Prealbumin, lipid profile data, transferrin decreases with increasing risk for CONUT and PNI, with Interleukin-6 increasing on both calculators. Changes in other data are not correlated.

Keywords: Malnutrition, chronic Heart Failure, CONUT, GNRI, PNI .

РЕЗЮМЕ

АСПЕКТЫ НУТРИЦИОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Гулатава Н.А., Табагари С.И., Табагари Н.С.

Медицинский университет им. Д. Тsvildiani, Тбилиси, Грузия

Цель исследования - определение частоты распространения различных биомаркеров, указывающих на развитие мальнутриции, их взаимосвязи с нутрициологическими индексами и корреляции индексов между собой у пациентов грузинской популяции с компенсированной хронической сердечной недостаточностью.

Рассчитаны нутрициологические индексы 96 вовлеченных в исследование амбулаторных пациентов (43 женского и 53 мужского пола, средний возраст 69.85 лет) грузинской популяции с компенсированной хронической сердечной недостаточностью: $GNRI$ (Geriatric Nutritional Risk Index) = $14.8 \times \text{альбумин в сыворотке (г/дл)} + 41.7 \times \text{масса тела (кг)} / \text{идеальную массу тела}$. Идеальная масса тела рассчитана по формуле: $22 \times \text{рост (м}^2)$.

PNI (Prognostic Nutritional Index) = $10 \times \text{альбумин в сыворотке (г/дл)} + 0.005 \times \text{общее количество лимфоцитов (мм}^3)$. The Controlling Nutritional Status (CONUT) = сумма баллов альбумина в сыворотке, общего холестерина и общего количества лимфоцитов (мм³). Периферическая венозная кровь исследована на реактанты острой фазы (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген, кислый гликопротеин) и тесты, оценивающие иммунный статус (лимфоциты, альбумин, преальбумин, трансферин, липидный обмен).

Изучена корреляционная взаимосвязь между нутрициологическими индексами и выявлена статистически достоверная обратная зависимость между CONUT и PNI. Исследование различных биомаркеров в корреляции со степенью тяжести (увеличение риска развития мальнутриции) нутрициологических индексов CONUT, GNRI и PNI показало, что для грузинской популяции больных компенсированной

хронической сердечной недостаточностью более информативным является расчет индексов CONUT и PNI.

С ростом риска мальнутриции по индексам CONUT и PNI уменьшаются преальбумин, трансферин и показатели липидного обмена. По изменениям показателей остальных биомаркеров взаимосвязь не выявлена.

რეზიუმე

ნუტრიციული ასპექტები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში

ნ.დუღათავა, ს.თაბაგარი, ნ.თაბაგარი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

გულის ქრონიკული უკმარისობა (გქუ) წარმოადგენს ჯანდაცვის სისტემის მნიშვნელოვან პრობლემას, რომელიც ასოცირდება ავადობისა და სიკვდილობის მაღალ დონესთან. მალნუტრიცია ხშირად გეხდება გქუ-ით პაციენტებში, უმეტესად გქუ-ის მიმე სტადიაზე და კავშირშია გართულებებისა და სიკვდილობის რისკთან. შესაბამისად, გქუ-ით პაციენტებში მალნუტრიციის შეფასება, ამ თვალსაზრისით პაციენტთა მონიტორინგი და შეფასების სწორი ინსტრუმენტების განსაზღვრა ეფექტური ნუტრიციული სტრატეგიის შემუშავების საფუძველია, რამაც მნიშვნელოვანი გავლენა შეიძლება იქონიოს ასეთი პაციენტების მკურნალობასა და მართვაზე.

კვლევის მიზანი - მალნუტრიციის სხვადასხვა მარკერის გავრცელების სიხშირის, ნუტრიციულ ინდექსებთან კავშირისა და ინდექსებს შორის ურთიერთკავშირის განსაზღვრა ქართული პოპულაციის გქუ-ით პაციენტებში (ამბულატორიული, მეტ-ნაკლებად კომპენსირებული).

კვლევაში ჩართულ 96 კვლევის ამოცანის შესაბამის პაციენტებში (43 ქალი და 53 მამაკაცი, საშუალო ასაკი 69.85 წელი) გამოთვლილია GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) შემდეგი ფორმულის გამოყენებით:

$GNRI=14.89x$ შრატის ალბუმინის კონცენტრაციაზე (გ/დლ)+ 41.7 +წონა/იდეალურ წონაზე. იდეალური წონის გამოთვლა შესრულდა შემდეგი ფორმულით: $22x$ სიმაღლე (მ).

აგრეთვე გამოვითვალეთ PNI (Prognostic Nutritional Index) შემდეგი ფორმულით: $PNI=10x$ შრატის ალბუმინის კონცენტრაცია (გ/დლ)+ $0.005x$ საერთო ლიმფოციტების რიცხვი პერიფერიულ სისხლში (მმ³) და CONUT (Controlling Nutritional Status) ინდექსი, რომლის გამოთვლა შესრულდა ალბუმინის ქულა+საერთო ლიმფოციტების ქულა+საერთო ქოლესტერინის ქულა. პერიფერიული ვენური სისხლიდან იქნა გამოკვლეული როგორც მწვევე ფაზის რეაქტანტები (მაღალი მგრძობელობის C-რეაქტიული ცილა, ინტერლეიკინი-6, ფიბრინოგენი, მჟავე გლიკოპროტეინი), ასევე იმუნოლოგიური სტატუსის შესაფასებელი კვლევები (ალბუმინი, პრეალბუმინი, ტრანსფერინი, ლიმფოციტების რაოდენობა, სრული ლიპიდური სპექტრი).

CONUT, GNRI და PNI ინდექსების ურთიერთკორელაციის შესწავლით, გამოვლენილ იქნა სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია CONUT და PNI შორის. CONUT, GNRI და PNI სიმძიმის (რისკის მატება) მიხედვით შესწავლილ ბიომარკერთა კორელაციური ანალიზის საფუძველზე კვლევის პოპულაციისათვის უფრო გამოიკვეთა CONUT და PNI-ის გამოყენების განხილვა/გამოყენება.

კვლევამ აჩვენა, რომ პრეალბუმინი, ლიპიდური სპექტრის მონაცემები, ტრანსფერინი კვლევულობს CONUT და PNI სიმძიმის რისკის მატებასთან ერთად. მატულობს ინტერლეიკინ-6-ის კონცენტრაცია ორივე ნუტრიციული ინდექსების მიხედვით. სხვა მონაცემებში ცვლილებების ურთიერთკორელაცია არ აღმოჩნდა.

АТЕРОГЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИСБИОЗА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ (ОБЗОР)

¹Авагимян А.А., ²Манукян И.А., ¹Навасардян Г.А., ³Челидзе К.Л., ²Рисованный С.И.

¹Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия;

³Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются лидирующей причиной смертности населения и экономического бремени системы здравоохранения. В настоящее время на долю ССЗ приходится более 17,6 миллиона смертей в год, и, согласно прогнозам, к 2030 году данный показатель превысит 23,6 миллиона [17]. Нестабильная атеросклероза и ее разрыв являются основой патологий большинства сердечно-сосудистых осложнений, в частности острого коронарного синдрома (ОКС), смертность от которого, в сравнении с

иными ССЗ событиями, остается лидирующей. Несмотря на многочисленные усилия Всемирной организации здравоохранения, национальных систем здравоохранения и органов медицинского управления, показатели распространенности и смертности от сердечно-сосудистых событий остаются критически высокими [21], что диктует необходимость дальнейшего развития профилактической кардиологии.

С динамичным развитием науки и техники улучшилось представление об безусловно мультифакториальном пато-

логическом процессе - атеросклерозе. На сегодняшний день все больше исследований указывают на значимую роль воспалительной и инфекционной теории атерогенеза, приравнивая ее значение к классической теории реакции ответа на повреждение. Долгосрочное исследование GRACE (Глобальный регистр острых коронарных событий) [20] продемонстрировало, что в пятилетней перспективе после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) более чем у 20% пациентов отмечается повторный инфаркт, инсульт или внезапная сердечная смерть. Примечательно, что в 10-летней перспективе, среди более чем 20% пациентов имели 30% риск рецидивирующих сосудистых событий [7]. Более того, указанный риск среди вышеотмеченных пациентов оставался высоким, даже на фоне оптимальной маршрутизации, агрессивной терапии и модификации различных установленных факторов риска [9]. Таким образом, следует отметить, что среди постинфарктных пациентов существует некий остаточный риск, который, в значительной степени, связан не только с повышенным уровнем холестерина, липопротеинов низкой плотности и факторами риска, но и с другими, неизвестными факторами, что оставляет место для дальнейших патофизиологических механизмов, таких как длительный хронический, персистирующий воспалительный ответ. Современные фундаментальные исследования продемонстрировали, что воспалительный компонент является постоянным спутником атеросклероза. Доказана роль матриксных металлопротеиназ, PPARs рецепторов в развитии атерогенного повреждения артериальной стенки [2].

Анализируя данные широкомасштабного обсервационного исследования STABILITY [35], следует сделать вывод о том, что гиперцитокинемия и повышенная концентрация белков ответа острой фазы связаны не только с неблагоприятным исходом сердечно-сосудистого генеза, но и являются причиной других патологий, приводящих к гибели пациентов. Известно, что ишемия миокарда и инфаркт миокарда ускоряют атеросклеротический процесс путем активации симпатической нервной системы с последующим повышенным высвобождением цитокинов. Гиперцитокинемия способствует экстрамедуллярному моноцитопозу, что, в свою очередь, обладает клинически значимым атеромодеструктивным потенциалом [15].

Роль воспаления в прогрессировании атеросклероза подчеркивается клинической эффективностью применения канакиумаба в исследовании CANTOS [32], результаты которого продемонстрировали, что применение моноклональных антител против интерлейкина-1-бета (IL-1 β) понижает риск тромбообразования. Положительный эффект на реологию атерогенеза проявили также низкие дозы метотрексата, что наглядно описывается в исследовании CIRT [12]. Серии экспериментов с использованием липопротеинов с высоким атерогенным потенциалом продемонстрировали, что при попадании вышеуказанных компонентов внутрь клетки происходит сверхинтенсификация инфльтрации холестерина, однако данный факт не связан с классическим объяснением механизмов атерогенеза. Доказано, что липопротеины в большей мере оказывают своей атерогенное влияние путем воздействия на гены CXCL8, F2RL1 и IL15 (регуляторы иммунной системы), в то время как их воздействие на метаболизм жиров был незначительным [30]. Следовательно, воспаление вовлечено во все стадии атеросклеротического процесса от эндотелиальной дисфункции

до образования бляшки и, наконец, до эрозии или разрыва бляшки, которая, как правило, приводит к ишемическому повреждению органов, что напрямую зависит от клинико-морфологической формы развития атеросклероза, т.е. острый коронарный синдром, в случае атерогенного поражения коронарных сосудов, острое нарушение цереброваскулярной васкуляризации при атеросклерозе сосудов каротидного бассейна. Микробиом ротовой полости является предметом изучения стоматологической микробиологии, одним из направлений которой является изучение кариеса. Последний представляет собой, как правило, местное заболевание твердых тканей зуба бактериального генеза с специфическим прогрессирующим разможением архитектоники зуба с образованием полости. Зубной налет, расположенный на гладких поверхностях зуба, является фундаментом для инициации кариосогенных процессов. При проведении бактериологического анализа доказано, что в возникновении и прогрессировании кариеса передовую роль играют стрептококки, в частности, *S. mutans* и *S. sobrinus*, а также бактерии рода *Lactobacillus* [10]. У данных бактерий имеется хорошо налаженный биохимический аппарат, позволяющий им производить молочную кислоту, смещающую константу кислотно-щелочного равновесия ротовой полости, создавая тем самым благоприятную среду для инвазии все новых видов микроорганизмов и их последующей колонизации. Примечательно, что данные бактерии метаболизируют углеводы с преимущественным образованием молочной кислоты, а за индукцию кариеса ответственны стрептококки, в то время как повышенный титр лактобацилл является маркером прогрессирования [28]. Следует отметить, что частое потребление углеводов снижает pH, что приводит к угнетению продукции бактерий видов *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis* (проявляющие антикариесогенное воздействие) и к ускорению роста *S. mutans* и лактобацилл. При неадекватности неспецифических и/или специфических факторов защиты, pH ротовой полости не компенсируется, образуя благоприятную среду для роста и жизнедеятельности бактерий [37]. При попадании бактерий ротовой полости в системный кровоток происходит детекция последних системой иммунобиологического надзора. Таким образом, данные бактерии, в частности их липополисахарид, воспринимается иммунной системой в качестве специфического флоггена вследствие чего возникает иммунный ответ с последующей активацией иммунцитов и развитием системного, чаще подострого воспалительного процесса. В ответ на бактерию происходит выброс цитокинов, в частности: IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 и IL-18, а также отмечается развитие эндотелиальной дисфункции, дестабилизация гемостаза и интенсификация свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) ассоциированных процессов [34].

Запуск процессов атерогенеза ассоциирован с мультифакторальной альтерацией эндотелиальной выстилки сосудов. Общепринятым механизмом является повреждение эндотелия со стороны ЛПНП с измененной структурой, возникающей как исход активации СПОЛ в составе ЛПНП, причем поступление свободных радикалов происходит извне [4]. В итоге СПОЛ-ассоциированной альтерации в ЛПНП также происходит локальная активация иммунной системы, модификация структуры липидов и апопротеинов. Следует отметить значительную роль макрофагов в механизмах ате-

рогенеза, так как со стороны сквенджер-рецепторов выше отмеченных клеток происходит захват окисленных ЛПНП, а также липидов, бактериальных эндотоксинов. Липиды, накапливаясь в цитоплазме макрофагов, приводят к образованию “ксантомных” клеток — патогномичному признаку атеросклероза [40]. Различают атерома деструктивные M_1 и атерома-протективные M_2 популяции макрофагов [1].

Однако, макрофаги являются отнюдь не единственными клетками иммунной системы, принимающими участие в механизмах атерогенеза. Так, например:

— Т-лимфоциты присутствуют в атеросклеротической бляшке практически на всех этапах атерогенеза и играют немаловажную роль в её дестабилизации. Полагают, что процесс развития и ослабления атеромы сопровождается иммуноаллергической реакцией по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, связанной со значительной активацией субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов, а также Th1 и продуцированием последним γ -интерферона [11]. Прямой рецепторно-опосредованный контакт Т-лимфоцитов с макрофагами индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов со стороны макрофагов, ускоряя тем самым развитие деструктивных процессов в атеросклеротической бляшке.

— Дендритные клетки являются “профессиональными” антиген-представляющими клетками. Наряду с макрофагами они представляют антиген к Т-лимфоцитам и контролируют их дальнейшую дифференцировку, стимулируя тем самым выраженность воспалительной реакции в атероме [26].

— Мастоциты участвуют в окислительной модификации ЛПНП в бляшке. Со стороны данных клеток иммунной системы происходит продукция таких протеолитических ферментов как трипсаза и химпаза, а также осуществляется выброс цитокинов, в частности ИФН- γ , MCP-1 и TNF [17,36]. Отдельного внимания заслуживает участие мастоцитов в инфильтрации лейкоцитов в толщу сосудистой стенки, а также в индукции проапоптотических путей клеточной гибели

При столь разнонаправленной активации иммунной системы, интенсификация воспалительного процесса, приводящая к повышению синтеза и продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-альфа) и белков ответа острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, фибропектин, ферритин, орозомукоид, фосфолипаза-A2, С3 и С4-компоненты комплемента является весьма ожидаемой [18,38]. Известно, что белки ответа острой фазы воспалительного процесса, образуясь в печени, представляют собой маркеры интенсификации воспалительного процесса, обладающие весомым прогностическим и диагностическим значением. Однако необходимо отметить, что неблагоприятное воздействие вышеупомянутых маркеров на сердечно-сосудистый гомеостаз. Например, отмечается связь между высокой концентрацией ФНО-альфа и развитием атерогенных дислипидемий [13,21]. При проведении ПЦР анализа секционного материала пациентов, погибших от СС событий, в 45% случаев найдены фрагменты генетического материала таких оральных бактерий, как *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia* [33]. Вышеотмеченные бактерии активируют моноциты, которые выполняют роль медиаторов в трансформации макрофагов в ксантомные клетки. В данном случае разрыв бляшки, скорее всего, вызван с развитием апоптотической гибели эндотелиоцитов, а также деградацией внеклеточного матрикса [22]. В развитии дистрофии сосудистой стенки ведущую роль отводят гингипаину, адгезину

и лектину. Вышеотмеченные вещества проявляют дизадаптивное воздействие на систему иммунобиологического надзора; следует отметить роль гингипаина и лектина в разложении интерлейкинов и стимуляции пролиферации клеток гладких мышц сосудов и агрегации тромбоцитов [31].

В рамках исследования Health 2000 Health Examination Survey проведен анализ с вовлечением 1297 недиабетических, некурящих пациентов в возрасте старше 50 лет. Анализ продемонстрировал значительную корреляцию между высокой концентрацией триглицеридов и низкой концентрацией ЛПВП среди пациентов с сопутствующими заболеваниями пародонта инфекционного генеза [14]. Существенную роль в регуляции концентрации холестерина ЛПНП играет пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Согласно данным исследования, включающего 40 пациентов с пародонитом с антителами к *Porphyromonas gingivalis* [27], данный фермент активируется среди пациентов с периодонтитом. Концентрация сывороточного PCSK9 коррелирует со степенью бактериального дисбиоза ротовой полости.

Особого внимания заслуживает роль дисбиоза ротовой полости и ассоциированного с ним воспаления в инициации и отягощении множественных нарушений ритма. Пародонтит, как хроническое воспалительное заболевание, необходимо воспринимать как в качестве независимого предиктора развития аритмологических осложнений, так и предиктора неблагоприятного прогноза у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [29]. Связь пародонтита с ФП объясняется воспалительной инфильтрацией предсердных кардиомиоцитов, вызывающей гипертрофию, окислительный стресс и альтерацию миокарда на исходе аутовоспалительного процесса, вызванного антителами, генерируемыми в ответ на *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia*. Пародонтит может влиять и на прогрессирование тахикардии [39]. Более того, наличие высоких титров *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* ассоциируется с повышенным риском ремоделирования миокарда [24]. Таким образом, следует отметить необходимость изыскания новых методов санации для достижения нормальной микрофлоры ротовой полости. Перспективным методом профилактики и лечения заболеваний полости рта, в частности пародонтита, является фотодинамическая терапия, основанная на мощном бактерицидном эффекте активных форм кислорода, продуцируемых под воздействием лазерного излучения малой мощности с определенной длиной волны на фотосенсибилизатор [8]. Фотодинамическая терапия является неинвазивной терапией, обладающей высоким антибактериальным эффектом в редукции пародонтопатогенов, включая *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*. В ряде исследований показано, что ее использование повышает эффективность традиционных методов лечения заболеваний пародонта инфекционного генеза [25]. По данным R.A. Arneiro и соавт. [41], преимущество использования фотодинамической терапии в дополнение к традиционному пародонтальному лечению является отсутствие системных побочных эффектов и резистентности у пародонтопатогенов, при этом ее антибактериальный эффект более высокий в сравнении с антибактериальной терапией [23]. Следует учитывать те факторы риска, которые принимают участие как в патологиях зубочелюстной системы, так и сердечно-сосудистой, в частности курение и воспалительные заболевания гастро-

эзофагеальной зоны (ГЭРБ, Н. Pylori ассоциированная гастропатия, неинфекционные воспалительные заболевания желудка и пищевода) [4], саркоидоз [5], ревматологические заболевания, прием химиопрепаратов [3], стресс [6].

На основании проведенной работы следует заключить:

- пародонтопатогенную микрофлору следует рассматривать в качестве источника как локального, так и системного хронического (подострого) воспаления;

- гигиена полости рта является решающим фактором в поддержании нормального гомеостаза ротовой полости, в том числе в предупреждении кариеса и ассоциированной с ним патологии ССС.

Следует отметить, что, не смотря на многочисленные и разнонаправленные исследования, проблема атерогенного воздействия дисбиоза ротовой полости является нерешенной и диктует необходимость проведения дополнительных исследований по выявлению патоиммунологических мишеней коррекции как профилактических мероприятий СС событий, ассоциированных с воспалительными заболеваниями зубочелюстной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авагимян А.А., Азнаурян А.З., Чернова А.А. Роль вирусной инфекции в механизмах иницирования атерогенеза и дестабилизации атеромы. Кардиология в Беларуси. 2019;11(6):947-953.
2. Авагимян А.А., Ананян Э.А., Джндоян З.Т., Навасоалян Г.А. Современные представления о механизмах атерогенеза. Медицинская наука Армении 2019;22(1):3-21.
3. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов. Львовский медицинский вестник. 2019;4(28):56-61.
4. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Навасардян Г.А., и др. Роль Helicobacter Pylori в механизмах кардио- и вазотоксичности. Российский кардиологический журнал. 2019; 12:169-174.
5. Авагимян А.А., Мрочек А.Г. Саркоидоз: учебно-методическое пособие. Ереван-Минск 2020.
6. Авагимян А.А., Хачатрян Р.Х., Оганов Р.Г. и др. Влияние экзаменационного стресса на развитие стресс-индуцированных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология в Беларуси. 2020;12(1):253-264.
7. Дядык А.И., Багрий А.Э. Основные подходы к лечению постинфарктных больных. Практическая ангиология (Украина). 2009;6(2):112-117.
8. Манукян И. А., Рисованный С. И., Рисованная О.С. Влияние разных режимов фододинамической терапии на изменения температуры корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении. Медицинская наука Армении НАН РА. 2020;2(70):45-53.
9. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
10. Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2018;19(7):1978. Published 2018 Jul 6. doi:10.3390/ijms19071978.
11. Aguilar-Ballester M, Herrero-Cervera A, Vinué Á, Martínez-Hervás S, González-Navarro H. Impact of Cholesterol Metabolism in Immune Cell Function and Atherosclerosis. Nutrients. 2020;12(7):E2021. doi:10.3390/nu12072021
12. Antoniadis C, Harrison DG. Scientists on the Spot: Inflammation and translational research-what have we learned from the CIRT trial? Cardiovasc Res. 2019;115(4): e44-e45.
13. Avagimyan A.A. The novel visibility of myocarditis: from pathology to treatment. Aristotele Biomedical Journal. 2019;1(1):41-45.
14. D'Ardes D, Santilli F, Guagnano MT, Bucci M, Cipollone F. From Endothelium to Lipids, Through microRNAs and PCSK9: A Fascinating Travel Across Atherosclerosis. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(1):1-8. doi:10.1007/s40292-019-00356-y.
15. Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. Nature. 2012;487(7407):325-329. doi:10.1038/nature11260.
16. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-Analysis Studies. Curr Cardiol Rep. 2020;22(4):25. doi:10.1007/s11886-020-1273-y.
17. El Yazouli L, Seghrouchni F, Hejaji H, et al. Cell-mediated immune response associated with Chlamydia pneumoniae infection in atherosclerotic patients. Microb Pathog. 2020; 139:103860. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103860.
18. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Ramírez-Macías I, Lip GYH, Marín F. The Use of Biomarkers in Clinical Management Guidelines: A Critical Appraisal. Thromb Haemost. 2019;119(12):1901-1919. doi:10.1055/s-0039-1696955.
19. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, et al. GRACE Investigators. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. Eur Heart J. 2010; 31:667-675. doi: 10.1093/eurheartj/ehp499.
20. Freisling H, Viallon V, Lennon H, et al. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. BMC Med. 2020;18(1):5. doi:10.1186/s12916-019-1474-7.
21. Gurgone D, McShane L, McSharry C, Guzik TJ, Maffia P. Cytokines at the Interplay Between Asthma and Atherosclerosis? Front Pharmacol. 2020;11:166. doi:10.3389/fphar.2020.00166
22. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. Int J Cardiol. 2013;168(6):5126-5134. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.113
23. Konopka K.E., Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. J. Dent. Res. 2007; 86(8): 694-707. DOI: 10.1177/154405910708600803
24. Kuznetsova T, Prange KHM, Glass CK, de Winther MPJ. Transcriptional and epigenetic regulation of macrophages in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2020;17(4):216-228. doi:10.1038/s41569-019-0265-3.
25. Lacerda M.F.L.S., Lacerda G.P., Campos C.N. Evaluation of the dentin changes in teeth subjected to endodontic treatment and photodynamic therapy. Rev. odontol. UNESP. 2016; 45(6): 339-343 (In Port., English abstract). DOI: 10.1590/1807-2577.12216
26. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. Cell Mol Life Sci. 2020;77(14):2751-2769. doi:10.1007/s00018-020-03453-7
27. Li KY, Okunseri CE, McGrath C, Wong MCM. Trends in self-reported oral health of US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2014. Community Dent Oral Epidemiol. 2018;46(2):203-211. doi:10.1111/cdoe.12355
28. Navasardyan G.A. Clinical Pathophysiology. Yerevan, Republic of Armenia. 2020 (in Armenian).
29. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, Tan JT, Bursill CA, Psaltis PJ. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. J Clin Med. 2019;8(8):1109. Published 2019 Jul 26.

30. Orekhov AN, Oishi Y, Nikiforov NG, et al. Modified LDL Particles Activate Inflammatory Pathways in Monocyte-derived Macrophages: Transcriptome Analysis. *Curr Pharm Des.* 2018;24(26):3143-3151. doi:10.2174/1381612824666180911120039.
31. Patoulias D, Stavropoulos K, Imprialos K, et al. Inflammatory markers in cardiovascular disease; lessons learned and future. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020; 32. Ridker PM. From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic: Will All Atherosclerosis Patients Soon Be Treated with Combination Lipid-Lowering and Inflammation-Inhibiting Agents? *Circulation.* 2020;141(10):787-789. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045256.
33. Risovannaya O.N., Risovannyi S.I., Domenyuk D.A. Antibacterial effect of photodynamic therapy on oral cavity' pathogenic microflora. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik.* 2013; 141(6): 155-158 (In Russ., English abstract).
34. Scioli MG, Storti G, D'Amico F, et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J Clin Med.* 2020;9(6):1995. doi:10.3390/jcm9061995.
35. STABILITY Investigators, White HD, Held C, et al. Daplandib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1702-1711. doi:10.1056/NEJMoa1315878.
36. Talepoor AG, Fouladseresht H, Khosropanah S, Doroudchi M. Immune-Inflammation in Atherosclerosis: A New Twist in an Old Tale. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(4):525-545. doi:10.2174/1871530319666191016095725
37. Willis JR, Gabaldón T. The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems. *Microorganisms.* 2020;8(2):308. Published 2020 Feb 23. doi:10.3390/microorganisms8020308.
38. Wolf MP, Hunziker P. Atherosclerosis: Insights into Vascular Pathobiology and Outlook to Novel Treatments. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;10.1007/s12265-020-09961-y. doi:10.1007/s12265-020-09961-y.
39. Wu L, Emmens RW, van Wezenbeek J, et al. Atrial inflammation in different atrial fibrillation subtypes and its relation with clinical risk factors. *Clin Res Cardiol.* 2020;10.1007/s00392-020-01619-8. doi:10.1007/s00392-020-01619-8
40. Yang S, Yuan HQ, Hao YM, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2020; 501:142-146. doi:10.1016/j.cca.2019.10.034
41. Yildirim C., Karaarslan E.S., Ozsevik S., Zer Y., Sari T., Usumez A. Antimicrobial efficiency of photodynamic therapy with different irradiation durations. *Eur. J. Dent.* 2013; 7(4): 469-473. DOI: 10.4103/1305-7456.120677

SUMMARY

THE ATHEROGENIC IMPACT OF ORAL CAVITY DYSBIOSIS (REVIEW)

¹Avagimyan A., ²Manukyan I., ¹Navasardyan G.,
³Chelidze Kh., ²Risovannyi S.

¹Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Armenia;
²Kuban State Medical University, Russia; ³Tbilisi State Medical University, Georgia

This review article introduces a topical multidisciplinary issue such as the atherogenic impact of oral cavity dysbiosis. Pathophysiological mechanisms and pathoimmunobiochemi-

cal aspects of the atherosclerosis initiation and atheroma destabilization are observed in this manuscript. Dysbiosis of the oral microbiome is a revolutionary and contemporary risk factor for CVD development and burdening, consequently, understanding the fundamental foundations of the pathogenesis of rearrangement of the morphofunctional constant of the myocardium will allow to exact the preferred mode of cardio- and vasoprotection, which will properly affect the functional parameters of CVD and in the long term will improve both the quality of life and the prognosis. patients of the cardiological profile.

Keywords: microbiome, atherogenesis, peridontitis, photodynamic therapy.

РЕЗЮМЕ

АТЕРОГЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИСБИОЗА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ (ОБЗОР)

¹Авагимян А.А., ²Манукян И.А., ¹Навасардян Г.А.,
³Челидзе К.Л., ²Рисованный С.И.

¹Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армения; ²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия; ³Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В обзорной статье рассмотрена актуальная мультидисциплинарная проблема атерогенного воздействия дисбиоза ротового микробиома. Анализируются физиологические механизмы и патоиммунобиохимические аспекты негативного воздействия перестроек орального микробиома, направленные на дестабилизацию структурно-функциональной целостности сердечно-сосудистой системы (ССС). Дисбиоз ротового микробиома является сравнительно новым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, следовательно, понимание фундаментальных основ патогенеза перестройки морфофункциональной константы миокарда позволит разработать предпочтительный режим кардио- и вазопротекции, что должным образом отразится на функциональных параметрах ССС и в долгосрочной перспективе повысит качество жизни и прогноз заболеваний у пациентов кардиологического профиля.

რეზიუმე

პირის ღრუს დისბიოზის როლი ათეროგენეზში (მომოხილვა)

¹ავაგიმიანი, ²იმანუკიანი, ¹ნავასარდიანი, ³ჭელიძე, ²ს.რისოვანი

¹მკერაცის სახ. ერენის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სომხეთი; ²ყუბანის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

პირის ღრუს მიკრობული ეკოსისტემის დარღვევები (დისბიოზი) წარმოადგენს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების შედარებით ახალ და ნაკლებად შესწავლილ რისკ-ფაქტორს. წინამდებარე მიმოხილვაში გაანალიზებულია გულ-სისხლძარღვთა

დაავადებების, კერძოდ კი ათეროსკლეროზის პათოგენეზში ორალური დისბიოზის როლის შესახებ არსებული თანამედროვე შეხედულებები.

პირის ღრუს დისბიოზსა და ათეროსკლეროზული ფოლაქის ჩამოყალიბების, პროგრესირების და

არასტაბილურობის პროცესების ურთიერთკავშირის შესწავლა უკიდურესად მნიშვნელოვანია გულის იშემიური დაავადებით ავადობა/სიკვდილობის მართვის და რაც მთავარია, პრევენციის ახალი სტრატეგიების ფორმირების თვალსაზრისით.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ УЧАСТНИКА БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ И СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ

¹Абрамов С.В., ¹Кириченко А.Г., ²Корнацкий В.М., ³Огоренко В.В., ⁴Томах Н.В.

¹Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины;

²ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеска НАМН Украины», Киев;

³ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр; ⁴КНП «Городская больница №2», Запорожье, Украина

Проблема изучения, диагностики и коррекции стресс-ассоциированных нарушений, возникающих в результате воздействия психогенных факторов, источниками которых являются различные травмирующие события (аварии, катастрофы, военные действия, насилие), относится к числу наиболее актуальных. Особого внимания заслуживают участники вооруженных конфликтов [15,17,18].

На востоке Украины уже пятый год идет война и количество военнослужащих, побывавших на фронте, постоянно растет. Сейчас уже более 350 тысяч украинцев получили статус участника боевых действий. Из них в психологической реабилитации нуждается более 75% лиц, длительные реабилитационные мероприятия необходимы 32%. За 4,5 года боевых действий в Украине зафиксировано более тысячи суицидов, более половины (66%) происходит не на линии фронта, а в пунктах постоянной дислокации, по-видимому, это связано с тем, что многие участники АТО не являются профессиональными военными и просто не знают, как справиться со стрессом [5,8,18].

Традиционный подход – предоставление военнослужащим возможности участвовать в разных адаптационных программах – не решает проблемы, поскольку основная направленность всех этих программ заключается не в стремлении помочь человеку избавиться от психологической проблемы, а в попытке привести его изменившиеся представления об окружающей действительности к нормам, принятым в данном обществе [3,7,11,14].

К сожалению, многие врачи забывают тот факт, что истинное физическое и душевное здоровье состоит не в том, чтобы соответствовать социальным нормам и стандартам, а в том, чтобы прийти к согласию с самим собой и реальными фактами своей жизни. Следовательно, кроме реабилитации нужна реадаптация к условиям воинской службы [19].

Цель исследования – создание психологического портрета участника боевых действий для последующей разработки профилактических мероприятий стресс-ассоциированных нарушений.

Материал и методы. В целях исследования и для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-психологическое обследование 147 военнослужащих, поступивших в Днепропетровский военный госпиталь ВЧ А4615 после преимущественно минно-взрывных ранений, полученных при исполнении служебного долга в зоне АТО.

Для исследования психологических особенностей и психо-эмоционального состояния личности использованы следующие методики: ММРІ, шкала тревоги Спилбергера-Ханина, шкала депрессии Бека, шкала посттравматического стрессового расстройства (СЕС), опросник травматического стресса для диагностики психологических последствий, шкала клинической диагностики ПТСР (Clinical- administered PTSD Scale – CAPS), шкала оценки влияния травматического события (Impact of Event Scale-R), шкала оценки интенсивности боевого опыта (COMBAT EXPOSURE SCALE), Миссисипская шкала постбоевых стрессовых расстройств Т. Кино (1988), метод СМОЛ, тест САН, тест Люшера [19].

Оценка психической деятельности состояла из оценки компонентов: состояния психических функций и динамики умственной деятельности; эмоционально-волевой сферы и особенностей личности. Исследования проводились индивидуально. Проанализированы пункты и характеристики тестовых методик, подсчитывалось общее количество баллов отдельно по каждой шкале. Полученные данные статистически обработаны с использованием параметрических и непараметрических методов исследования, метода подлинности по Стьюденту с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У военнослужащих (35%) после минно-взрывного ранения определены следующие нарушения: посттравматическое стрессовое переживание, ночные военные кошмары, чувство вины выжившего, снижение аппетита и активности в повседневной жизни, а также специфические симптомы: трудности концентрации внимания (34%), нарушение памяти (21%), тревожность (67%), гиперактузия (18%), шум в ушах (42%), непостоянное головокружение (28%), нарушение равновесия (17%).

Ночные кошмары отражали события, связанные с опытом на войне, у 15% лиц были оторванные от реальности, а у 32% диагностирован поверхностный сон с частыми пробуждениями, связанный с внешними (различными звуками) и с внутренними (ночными сновидениями) факторами. В 63% случаев среди военнослужащих, получивших контузию головного мозга средней и легкой степени тяжести обнаружены астено-депрессивные и тревожно-депрессивные нарушения, которые развивались непосредственно в зоне боевых действий после различных психотравмирующих переживаний.

Повышенная раздражительность, ярость, гнев, тяга к насилию были типичными проявлениями еще одной констелляции симптомов повышенной возбудимости (96% лиц указывали на их наличие в той или иной степени выраженности).

У 71% военнослужащих отмечена повышенная ситуационная тревожность, настороженность и подозрительность, снижена способность контролировать свои эмоции и необходимость в групповой поддержке. Такая реакция характерна для ответа личности на экстремальную ситуацию в бою или на ранение [12]. Наибольшие изменения психологических показателей отмечались у тех, которые находились в условиях боевых действий более трех месяцев. У 49% отмечалась повышенная личностная тревожность, которая сопровождалась вегетативными реакциями: сердцебиением, повышенной потливостью, артериальной гипертензией, чувством затруднения дыхания. В структуре личности наблюдались проявления соматизации тревоги (53%) и перепады настроения (61%), которые достигали уровня патологии.

Частыми признаками стресс-ассоциированных расстройств были чувство подавленности (45%), пессимизм (39%), снижение активности (34%), апатия (34%), способность легко заплакать (21%), периодические мысли о самоубийстве (27%), отсутствие интереса к чему-либо (17%), депрессия (29%).

Депрессивные расстройства по степени выраженности были разделены на три уровня: субклинический (59%), клинический (29%) и значительно выраженный (12%). Доминирование проявлений ипохондричности выявлено у 63% обследованных, депрессивности – у 38% и ригидности аффекта – у 74%, которые достигали уровня патологии. Низкая лабильность отмечалась у 43%, средняя – у 37% и у 20% – высокая.

Следующим расстройством было импульсивное поведение (31%), которое проявлялось гипертвужимостью (повышенная раздражительность, взрывчатость, ярость), сопровождавшаяся сомато-вегетативной неустойчивостью (29%) и эмоциональными переживаниями (24%). Эти реакции по ведущему синдрому были разделены на тревожно-депрессивные (39%), астено-депрессивные (27%), астено-ипохондрические (42%), астено-невротические (49%), невротические и конверсионные (45%).

Исследование профиля личности выявило, что практически большая половина обследуемых имела повышение акцентуации, при этом у 38% наблюдалось нарушение механизмов интрапсихической адаптации и у 62% – экстрапсихической, к которой относятся ярко выраженная дезинтеграция личности (18%), сенситивные (23%) и истерические проявления (8%), повышение по шкале шизоидности (8%), значительное снижение по шкале гипомании (7%) и повышение по шкале психопатизации (19%), рис. 1.



Рис. 1. Исследование профиля личности

При этом наиболее распространенными были истерический (25%), сенситивные (23%) и психопатизационный (19%) типы реагирования, которые были проявлениями социально опосредованного отношения человека к действительности, своему месту в обществе и личностной реакции на социально значимые события или изменения своего социального статуса. Поэтому существенными были не травматические проявления, а неприятные ощущения последствий боевых действий и реакция на них со стороны окружающих.

В структуре психических процессов конверсионные защитные реакции отмечались у 34% военнослужащих и проявлялись симптоматикой, которая не имела физиологического подтверждения при клиническом обследовании. Механизм вытеснения (желания забыть) контузии или травмы, или боевое событие приводило к развитию интрапсихического напряжения и усиления болезненных проявлений (42%). У 32% отмечались реакции неустойчивого типа, основой которых была импунитивная мотивация: стремление любым способом уйти из стрессогенной ситуации, добиться направления в госпиталь, перевод из района боевых действий или освобождение от армии. В 28% случаев отмечались легкомыслие, беспечность, безответственность, незрелость и наивность; узость интересов; низкий уровень общей осведомленности. В 26% случаев – определенные реакции неустойчивого типа в соединенные с акцентуациями характера.

Среди дезадаптивных типов в 38% случаев отмечался интрапсихический с тревожными (57%) и неврастеническими (43%) проявлениями. «Тревожные» типы постоянно проявляли беспокойство относительно отрицательного влияния травмы, обеспокоены своим будущим, опасались за изменения стереотипов жизни. Для неврастенических («раздражительной слабости») характерны слабость (39%), быстрая утомляемость (35%), нетерпение (7%), низкий порог болевых ощущений (19%), наиболее ярко выражены с депрессивными (41%) и астеническими (59%) тенденциями.

Патохарактерологические реакции аффективно-эксплозивного типа встречались у 28% лиц преимущественно с эпилептоидно-истероидными и эпилептоидно-неустойчивыми акцентуациями характера, которые проявлялись экстрапунитивным реагированием в виде оппозиционно-вызывающего поведения, аффективной взрывчатости, агрессивности, открытого неповиновения, стремление делать «на зло» окружающим, «срывать на них гнев и обиду». Для них характерны развязность, бестактность в общении; импульсивность, возбудимость, конфликтность; эмоциональная гиперактивность; ригидность, произвол, нежелание подчиняться, слабый эмоциональный контроль, изменчивость настроения, циничная брань, угрозы с попытками расправы, нередко сочеталось с нанесением достаточно серьезных повреждений окружающим; тенденция противопоставить себя; аффективная логика. При ограничении их власти, ущемлении личных интересов возникало агрессивное поведение, которое отличалась большей грубостью, непредсказуемостью, тяжестью последствий.

Социально-психологическая дезадаптация, в основном сводилась к конфликтам с командирами и сослуживцами, вызывала декомпенсации в виде часто рецидивирующих полиморфных демонстративных реакций активного и пассивного протеста на фоне присущего им инфантильного эгоцентризма, внутренней бессодержательности.

Проведенное анкетирование выявило, что у 39% лиц отмечаются тенденции суицидального шантажа (в форме угроз покончить с собой, что выставлялось напоказ) и демонстративности, имеющие цель вызвать сочувствие, вернуть себе прежнее положение в воинской части. Все это сопровождалось ярким экспрессивным выражением чувств (криками, плачем, позёрством, вспышками раздражения), для достижения цели могли солгать, с имитировать психосоматические нарушения.

Таким образом, проведенное исследование эмоциональной и личностной сфер военнослужащего выявило, что для астенического симптомокомплекса характерны выраженные возбудимость и раздражительность на фоне повышенной утомляемости и истощаемости, эмоциональной слабости, пониженного настроения, обидчивости, поведение по типу раздражительной слабости, вспышки раздражения, особенно на фоне болевого синдрома, неудач при лечении. Раздражение нередко было направлено на окружающих людей. После этого возникало раскаяние за несдержанность.

Для тревожного типа реагирования характерны непрерывное беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения травмы и возможных осложнений. Отмечались тревожное настроение и подавленность, различные психосоматические расстройства. Обсессивно-фобический проявлялся чувствами немотивированной тревоги и страха, навязчивыми воспоминаниями психотравмирующего события. Ипохондрический тип реагирования проявлялся сосредоточением на субъективных болезненных и других неприятных ощущениях. При истерическом типе наблюдались повышенная внушаемость, стремление привлечь к себе внимание, демонстративный характер поведения. Для депрессивного типа характерно пониженное настроение, чувство пессимизма. Для эксплозивного – характерны повышенная раздражительность, взрывчатость, злобность и агрессивность.

В 10% определялся эргопатический (гармоничный) тип реагирования (трезвая оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть и без особого основания видеть все в мрачном свете, но и без недооценки изменений в состоянии своего здоровья, стремление содействовать успешному лечению, у 37% – тревожный тип реагирования. У большинства пациентов (63%) отмечались смешанный (ипохондрически-тревожный или ипохондрически-депрессивный – 43%) и диффузный (20%) тип реагирования.

С помощью полученных данных психологического обследования все военнослужащие были разделены на типы реагирования в процентном соотношении (от минимального к максимальному).

Первый тип – эргопатический (активно-оборонительный, преимущественно адаптированный), проявлялся адекватной оценкой тяжести контузии или осознанной тенденцией к ее игнорированию.

Второй тип – смешанный (пассивно-оборонительный, преимущественно дезадаптация с интрапсихической направленностью). В его основе лежит отступление, примирение с травмой. Характерные тревожно-депрессивные и ипохондрические тенденции. Психический дискомфорт проявлялся в жалобах соматического характера и к выраженному стремлению к обследованию и стационарно-амбулаторному лечению.

Третий тип – диффузный (деструктивный с дезадаптацией интерпсихической направленностью). Характерно для него нарушение социального функционирования. Наблюда-

лись внутренняя напряженность, дисфория. Часто отмечалась склонность к конфликтам, взрывному поведению; для разрядки негативных аффектов пациенты прибегали к алкоголю, наркотикам, агрессивным действиям [10].

Таким образом, среди поведенческих особенностей конфликтность с окружающими, вспышки гнева, драки, злоупотребление алкоголем и наркотиками, было обусловлено трансформацией личности, которая может возникнуть после первого убийства врага или после гибели одного из товарищей. Первичная реакция на такую травму может быть внешне незаметной или сопровождаться острой психической дезорганизацией. После возвращения из боевых действий остается привычка оценивать окружение с точки зрения потенциальной опасности, и малейшая провокация может внешне вызвать агрессию, а частые дисфории приводят к алкоголизации и снижению работоспособности [1, 4, 9].

Существенной психологической характеристикой было выявлено снижение порогов чувствительности к социальным воздействиям. В контексте это означает, что состояние психо-эмоциональной сферы у 70% лиц нуждается в психологической коррекции и сопровождении на всех этапах нахождения военнослужащего в армии и вне.

Анализ типов военнослужащих по данным опросника ЛОБИ выявил ряд существенных отличий: преобладал тревожный и депрессивный, ипохондрический, паранойяльный и эгоцентрический. В ходе исследования был выделен ряд значимых социально-психологических и личностных факторов и их влияние на возникновение ранних психосоматических проявлений. Фактор «недостаточной социальной поддержки» зарегистрирован в 59% случаев, который положительно коррелировал с невротическими симптомокомплексами. Фактор «длительного посттравматического стресса» положительно коррелировал с ипохондрическими и истероидными проявлениями, депрессивно-тревожными симптомами. Значимые характерологические особенности, которые не достигали расстройств личности коррелировали с полиморфными эмоциональными расстройствами или с личностными акцентуациями.

При обследовании были выявлены тенденции к агрессии у 40% обследованных; тревоги – у 33%; положительных эмоций – у 27%; защиты обнаружения – у 27%; отчуждения – у 13%; общительности – у 73%; ориентации на будущее – у 67%.

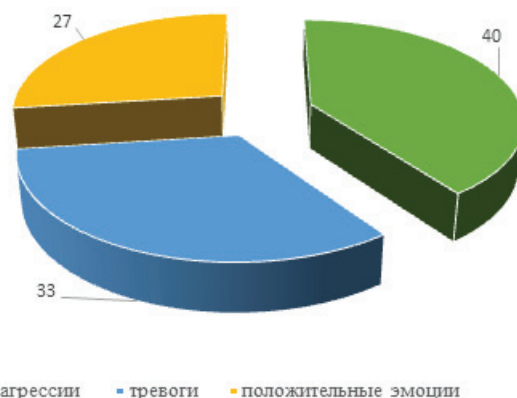


Рис. 2. Значимые эмоциональные тенденции у военнослужащих АТО

Следует отметить, что типы психологического реагирования с интрапсихической направленностью характеризовались изменением эмоционально-аффективной сферы лич-

ности в виде реакций по типу раздражительной слабости (43%), тревожности (67%), подавленного состояния (48%), пессимизма относительно будущего (46%) и депрессивности (37%), «капитуляцией» перед ранением (51%).

Самооценка их часто имела сниженный уровень и, вместе с тем, определялся высокий уровень притязания, что свидетельствовало о нереалистичном видении будущего. Отмечался внутренний конфликт между желаемым и возможным для себя, которые приводили к развитию невротического конфликта с высоким уровнем личностной тревожности, что способствовало развитию психосоматических нарушений.

Используя механизмы психологической защиты (43%), бессознательно выбирали проекцию «раздражительной слабости», реже – «отрицание дефекта, травмы», которые были недостаточно зрелыми конструктивными механизмами. Определение психологической составляющей необходимо для восстановления скрытых личностных ресурсов, за счет которых возможна компенсация ограниченных возможностей и наиболее полная реадаптация в новой для него ситуации развития. Без учета медико-психологических профилей военнослужащих и оценки их ресурсных возможностей, невозможно построить эффективную реабилитационную систему, с целью возвращения их к полноценной жизни в мирное время.

Обобщение результатов проведенного исследования позволило определить основные аспекты психологического портрета военнослужащего. Психологический портрет может быть адаптационным («положительным») и способствовать противоборству с ранениями и его последствиями (психологическая адаптация), а может быть и дезадаптационным («негативным») и потакать ранению и препятствовать лечебно-профилактическому воздействию (психологическая дезадаптация). Сущность портрета заключается в гармоничной перестройке с осознанных на неосознанные психологические установки и наоборот, в изменении субъективной иерархии ценностей, то есть в сдвигах, которые лишают значимости и тем самым обезвреживают то, что стало психологически травмирующим.

На этапе формирования эмоционально-психологических нарушений ведущее значение принадлежит констелляции социально-психологических (личностная акцентуация, последствие ранений, семейное положение, социальное отторжение и поддержка, семейные конфликты) и биологических (возраст, пол, ранения, травмы, степень ограничения жизнедеятельности) факторов. Личностные расстройства в рамках пограничных состояний проявлялись прежде всего в нарушениях поведения. Прогностически неблагоприятными признаками были склонность к генерализации различных форм поведенческих расстройств, возникающие в самых разных ситуациях и вызываемые различными, в том числе неадекватными, стимулами, приобретенными патологическими стереотипами.

Чаще всего отмечались расстройства личности в отличие от акцентуации, которая проявляется лишь в жизненно сложных ситуациях. Нарушение адаптации при акцентуации возникает только тогда, когда психотравмирующие обстоятельства прицельно попадают в «слабое звено» системы взаимодействия личности со средой (у каждой акцентуации своя избирательная уязвимость). При расстройствах личности проявления способствуют развитию пограничных психических нарушений, и влияют на эффективность в проведении терапии (коррекции).

Благополучно переживают жизненные трудности те лица, которые имеют устойчивую систему мотивации в структуре их личности, а также индивидуальные особенности: умение быстро переходить от одной схемы поведения к другой, более адекватной в настоящее время.

В большинстве случаев наблюдаются нарушения психологической адаптации, для которых характерна большая чувствительность к действию стрессовых факторов, сопровождающиеся тревожностью, амбициозностью, аккуратностью, усердием, незначительной ригидностью и строгостью соблюдения общепринятых норм поведения. Типичное использование механизмов подавления или воздержанию проявления своих эмоций (агрессии, злости, страха, враждебности), то есть трансформация запрещенных импульсов и желаний в более дружеские и социально общепринятые обществом, может привести к появлению у индивидуума различных психосоматических расстройств и поведенческой социальной дезадаптации.

Таким образом, выявленные психологические трансформации значительно коррелировали со степенью личностного преморбидности и имели нелинейный характер. Отмечена недостаточная зрелость психологических механизмов реагирования. Важное значение в портрете участника АТО имеет не сам характер психотравмирующей ситуации, а личностное отношение к ней участника и его окружения. У трети развивается доминирующий адаптивный механизм в виде вытеснения. Но вытеснение и продавливание не всегда завершается удачной адаптацией личности и это зависит от многих факторов, в частности от преморбидности и акцентуации личности. Иногда усиленное желание забыть фрустрирующие ситуации приводит к противоположному результату, в связи с чем снижается общий уровень социальной активности, возникают суицидальные мысли и действия. Желание быстрого вытеснения воспоминания о психотравмирующей ситуации приводит к развитию интрапсихического напряжения и усилению стресс-ассоциированных нарушений.

Выводы.

1. Комплексное применение тестовых методик позволило с большей вероятностью определить психологический портрет военнослужащего для выявления стресс-ассоциированных нарушений и психических проблем.
2. Выявленные пато-характерологические реакции были проявлениями психогенных расстройств в пределах личностных ресурсов, которые проявлялись ситуационно обусловленными патологическими нарушениями поведения со склонностью к стереотипному повторению поступков и способов реагирования, сопровождались невротическими, сомато-вегетативными расстройствами и возможной социально-психологической дезадаптацией, для которой характерны дисгармоничность в эмоциональной и волевой сферах, аффективная возбудимость, нестабильность настроения, обусловленная эгоцентричными защитными механизмами.
3. Отмечено снижение показателей, свидетельствующих об уровне поведенческой регуляции у обследуемых, морально-этической нормативности и коммуникативных способностей.
4. Военнослужащие, имеющие выраженные признаки посттравматического стресса, более интравертированы с высоким уровнем нейротизма и в меньшей степени склонны к компромиссам во взаимоотношениях с окружающими.
5. Анализ результатов базисных шкал показал наличие

тенденций к ипохондрии, которая проявлялась плохой переносимостью изменений в обстановке, утратой равновесия в социальных конфликтах, склонностью к тревогам и депрессиям, неуверенностью в себе, чувствительностью и сензитивностью.

6. У всех военнослужащих после минно-взрывного ранения наблюдались различной степени проявления изменения психического состояния в виде реакций на эмоциональные и физические стрессы от относительно кратковременного ощущения дискомфорта до психопатологических расстройств невротического и психотического уровней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антинаркотична профілактика: навч. посіб. / В.В. Черней, О.М. Стрільців, Е.В. Расюк та ін.; МВС України. НАВС; за ред. В.В. Чернея. – Київ: НАВС, 2013. – 180 с.
2. Анцупов А.Е., Шипилов А.И. Конфликтология / учебник для ВУЗов, 6-ое издание. – Питер, 2015 – 528 с.
3. Бабов К. Д. Реабілітація постраждалих в умовах надзвичайних ситуацій та бойових дій. Посттравматичний стресовий розлад / К. Д. Бабов, І. К. Бабова, І. В. Балашова [та ін.] / За ред. К.Д. Бабова, І.Я. Пінчук, В.В. Стаблюка. – Одеса, 2015. – 240 с.
4. Безгин М. А. Психические расстройства военнослужащих на корабле / М. А. Безгин, К. С. Улямаев, А. А. Симонова, А. В. Левин // Молодой ученый. – 2018. – №35. – С. 73–76. — URL <https://moluch.ru/archive/221/52483/>
5. Військово-медична доктрина України (Проект) / О.І. Затирайко, Г.В. Мясников // Новости. Медицины и фармации в Украине. – 2014. – № 19.– С. 3–5.
6. Вказівки щодо збереження психічного здоров'я військовослужбовців в зоні застосування військ (сил) та під час відновлення боєздатності військових частин (підрозділів) / А.В. Верба, О.А. Барбазюк, А.В. Швець, В.В. Стеблюк, В.І. Осьодло, А.П. Казмірчук, А.М. Галушка, П.І. Мех, О.В. Ричка, І.А. Васянович А.Р. Чайковський, Ю.П. Романенко, І.К. Середа, К.В. Проноза-Стеблюк, Г.В. Иванцова, О.І. Єщенко / Під заг. ред. Головного психіатра МО України, доктора медичних наук О.В. Друзя, Головного психіатра МВС України, доктора медичних наук Гічуна В. С. – К., 2017. – 83 с.
7. Ефремов А.О. Военная педагогика: Учебник для вузов. – СПб.: Питер, 2017. – 640 с.
8. Збереження працездатності військовослужбовців керівного складу різного віку, які працюють в умовах постійної дії стрес-чинників: метод. реком. / В.В. Кальниш, Е.М. Хорошун, А.Ю. Салієв, А.В. Швець, А.Ю. Кіх. – К., 2016. – 36 с.
9. Медико-психологічна реабілітація поліцейських, військовослужбовців Національної гвардії України, які приймали участь в антитерористичній операції: Клінічна настанова, 2-ге видання / Б. В. Михайлов, В.С. Гічун, О.П. Михайлік, О.М.Зінченко, В.Б. Мажбіц. – Київ, 2016. – 54 с.
10. Медичні заходи з попередження пресуїцидальних форм поведінки військовослужбовців в умовах воєнного конфлікту та після його завершення: метод. реком. / А.В. Швець, О.В. Коваль, І.А. Лук'янчук, А.Р. Чайковський. – К., 2016. – 57 с.
11. Основні завдання та заходи медичної реабілітації військовослужбовців в системі медичного забезпечення ЗС України / А.М. Галушка, Ю.М. Депутат А.В. Швець, А.Ю. Кіх, О.В. Горішна, О.В. Ричка // Med&Psy Rehab: Матеріали

міжнародного конгресу з медичної і психологічної реабілітації (м. Київ, 30-31 жовтня 2017 р.). – К., 2017. – С. 34–36.

12. Порядок організації та проведення медико-психологічної реабілітації військовослужбовців ЗС України: метод. реком. / В.В. Стеблюк, І.Ф. Гончаренко, А.В. Швець [та ін.] – К.: РРВ УВМА, 2016. – 54 с.

13. Посттравматичний стресовий розлад (етіологія, патогенез, діагностика, клініка, профілактика, диференційна діагностика та лікування): метод. реком. / Під загальною редакцією В.С.Гічуна. – Київ, 2014. – 29 с.

14. Потемина Т. Е. Дезадаптивные изменения в нервной системе после воздействия стресса и травм / Т.Е. Потемина, А.А. Зуйкова, С.В. Кузнецова, А.В. Перешейн // Вестник медицинского института. – Реавиз, 2019. – № 4. – С. 72–77.

15. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах (посібник) / Під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2017. – 209 с.

16. Проблеми немедичного вживання психоактивних речовин військовослужбовцями / Під ред. Стеблюка В. В. – Київ: УВМА, 2017 – 156 с.

17. Прогнозування адекватності поведінки військовослужбовців в екстремальних умовах: метод. реком. / Швець А. В., Дорошенко М. М., Иванцова Г. В., Коваль О.В., Лук'янчук І.А., Мальцев О. В. – К., 2016. – 40.

18. Система реабілітації військовослужбовців з бойовою нейротравмою в Збройних Силах України / Стеблюк В.В., Проноза-Стеблюк К.В. // Med&Psy Rehab: Матеріали міжнародного конгресу з медичної і психологічної реабілітації (м. Київ, 30-31 жовтня 2017 р.). – К., 2017. – С. 84–86.

19. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник / В. М. Корнацький, Т. С. Маноїленко, А. Г. Кириченко [та ін.]; під ред. В. М. Коваленка, В.М. Корнацького; Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска». – Київ: Коломійчин В. Ю., 2015. – 352 с.

SUMMARY

PSYCHOLOGICAL PORTRAIT OF A PARTICIPANT OF MILITARY ACTIONS AND STRESS-ASSOCIATED VIOLATIONS

¹Abramov S., ¹Kyrychenko A., ²Kornatsky V., ³Ogorenko V., ⁴Tomakh N.

¹Dniprovsky Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine; ²GU “National Scientific Center“ Institute of Cardiology named after Academician N.D. Guard of the NAMS of Ukraine”, Kiev; ³GU “Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine”, Dnipro; ⁴KNP «City Hospital No. 2», Zaporozhye, Ukraine

The problem of studying, diagnosing and correcting stress-associated disorders resulting from exposure to psychogenic factors, the sources of which are various traumatic events, is one of the most relevant.

The purpose of the work is to create a psychological portrait of a combat participant for the subsequent development of preventive measures for stress-associated disorders. To study the psychological characteristics and psycho-emotional state, a comprehensive clinical and psychological examination of 147 military personnel was carried out after mostly mine-blast inju-

ries received while performing official duties in the ATO zone.

The state of mental functions, and the emotional-volitional sphere and personality traits were evaluated. The points and characteristics of the test methods were analyzed, the total number of points was calculated separately on each scale.

A generalization of the results of the study allowed us to determine the main aspects of the psychological portrait of a military man. The essence of the portrait consists in harmonious restructuring from conscious to unconscious psychological attitudes and vice versa, in changing the subjective hierarchy of values and also to note that the character of the traumatic situation is not important in the portrait of the ATO participant, but the personal attitude of the participant and his environment.

Keywords: psychological portrait, rehabilitation, military personnel, psychological adaptation.

РЕЗЮМЕ

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ УЧАСТНИКА БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ И СТРЕСС-АССОЦИИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ

¹Абрамов С.В., ¹Кириченко А.Г., ²Корнацкий В.М.,
³Огоренко В.В., ⁴Томах Н.В.

¹Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины; ²ГУ Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеска НАМН Украины», Киев; ³ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»; ⁴КНП «Городская больница №2», Запорожье, Украина

Проблема изучения, диагностики и коррекции стресс-ассоциированных нарушений, возникающих в результате воздействия психогенных факторов, источниками которых являются различные травмирующие события, относится к числу наиболее актуальных.

Цель исследования – создание психологического портрета участника боевых действий для последующей разработки профилактических мероприятий стресс-ассоциированных нарушений. Для исследования психологических особенностей и психо-эмоционального состояния проведено комплексное клиничко-психологическое обследование 147 военнослужащих после преимущественно минно-взрывных ранений, полученных при исполнении служебного долга в зоне анти-террористических операций (АТО).

Оценено состояние психических функций, эмоционально-волевой сферы и особенностей личности. Проанализированы пункты и характеристики тестовых методик, подсчитано общее количество баллов отдельно по каждой шкале.

Обобщение результатов проведенного исследования позволило определить основные аспекты психологического

портрета военнослужащего. Сущность портрета заключается в гармоничной перестройке с осознанных на неосознанные психологические установки и наоборот, в изменении субъективной иерархии ценностей. Следует отметить также, что важное значение в портрете участника АТО имеет не сам характер психотравмирующей ситуации, а личностное отношение к ней участника и его окружения.

რეზიუმე

საბრძოლო მოქმედებების მონაწილის ფსიქოლოგიური პორტრეტი და სტრეს-ასოცირებული დარღვევები

¹ს.აბრამოვი, ¹ა.კირიჩენკო, ²ვ.კორნაციკი, ³ვ.ოგორენკო, ⁴ნ.ტომახი

¹დნეპრის ტრადიციული და არატრადიციული მედიცინის სამედიცინო ინსტიტუტი; ²ეროვნული სამეცნიერო ცენტრი “აკად. ნ. სტრაჟესკას სახ. კარდიოლოგიის ინსტიტუტი”, კიევი; ³დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია, დნეპრი; ⁴№2 საქალაქო საავადმყოფო, ზაპოროჟიე, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საბრძოლო მოქმედებების მონაწილის ფსიქოლოგიური პორტრეტის შედგენა სტრეს-ასოცირებული დარღვევების საპროფილაქტიკო ღონისძიებების შემდგომი შემუშავების მიზნით. ფსიქოლოგიური თავისებურებების და ფსიქოემოციური მდგომარეობის შეფასებისათვის ჩატარებულია 147 სამხედრო მოსამსახურის კომპლექსური კლინიკურ-ფსიქოლოგიური კვლევა, ძირითადად, ანტიტერორისტული ოპერაციების ზონაში სამსახურებრივი მოვალეობის შესრულებისას მიღებული ნაღმ-აფეთქებითი ჭრილობების შემდეგ.

შეფასებულია ფსიქიკური და ემოციურ-ნებითი სფეროს ფუნქციების მდგომარეობა და პიროვნული თავისებურებები. გაანალიზებულია ტესტური მეთოდების პუნქტები და მახასიათებლები, დათვლილია ქულების საერთო რაოდენობა ცალკეული შკალის მიხედვით.

მიღებული მონაცემების განზოგადების საფუძველზე განსაზღვრულია სამხედრო მოსამსახურის ფსიქოლოგიური პორტრეტის ძირითადი ასპექტები. პორტრეტის არსი მდგომარეობს გაცნობიერებული ფსიქოლოგიური განწყობის ჰარმონიულ გარდაქმნაში გაუცნობიერებელ განწყობად, და პირიქით, ასევე, ფასეულობათა სუბიექტური იერარქიის ცვლილებაში. აღსანიშნავია, რომ ანტიტერორისტული ოპერაციების მონაწილის ფსიქოლოგიურ პორტრეტში დიდი მნიშვნელობა აქვს არა ფსიქომატრაჟირებული სიტუაციის ხასიათს, არამედ მონაწილისა და მისი გარემოცვის დამოკიდებულებას მისადმი.

ИСТОРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СОЗДАНИЯ «КЛИНИК ПАМЯТИ» В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ

¹Курмышев М.В., ²Стасевич Н.Ю., ³Златкина Н.Е., ³Романов А.С., ⁴Картон Е.А., ⁴Зарецкая Э.Г.

¹ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» Департамента Здравоохранения г. Москвы;

²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт им. Н.А. Семашко»;

³ГБУ Московский научно-практический центр наркологии Департамента Здравоохранения г. Москвы;

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Россия

С начала XXI века на фоне увеличения продолжительности жизни борьба с деменцией признана важнейшей задачей, решение которой стало прерогативой систем здравоохранения и экономики большинства развитых государств [1-3]. По данным нескольких авторов [4-6], пионерские разработки новых форм организации диагностики и лечения деменций были предприняты в Великобритании, США и Австралии, где впервые в 60-70-х годах прошлого века созданы клиники памяти и Альцгеймеровские центры.

Специализированные службы, руководствуясь правилами организации психиатрических больниц и психиатрических отделений, разворачивали клинические подразделения в общесоматических учреждениях, ориентированных на помощь контингенту пациентов старших возрастных групп. Концепция первых клиник памяти состояла в расширении возможности диагностики и лечения с привлечением специалистов смежных и вспомогательных специальностей, разработок современных рекомендаций для лиц с ухудшением памяти и фокусировании научных исследований на проблеме деменций [6-9]. Такой вектор развития получил распространение и большинство клиник памяти создано с учетом мультидисциплинарной работы.

Цель исследования - комплексный анализ имеющихся литературных данных по целесообразности многогранного подхода при разработке концепции клиник памяти.

Материал и методы. В комплексном литературно-историческом анализе использовались данные официальных источников библиографических баз данных, как Российских, так и зарубежных: <https://www.who.int/countries/rus>; <http://www.staffordshirecares.info/HomeCommunityCare/Dementiasupportgroups.aspx>;

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70004-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70004-8); [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01022-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01022-3).

Основная методика – монографический метод анализа и контент-анализ. В исследовании проанализировано 17 литературных источников, в которых отражены основные исторические вехи становления и развития «Клиник памяти» в мировой практике.

Результаты и обсуждение. Как показали данные аналитического обзора, в активный период развития психиатрической науки (начало XX века), ожидалось, что новые организационные формы оказания специализированной помощи позволят диагностировать невыявленные случаи деменции, расширить спектр терапевтических подходов [10,11]. Особое внимание в этот период уделялось оптимизации диагностических методик, в частности определению обратимости деменций. Показано, что число обратимых деменций уменьшалось в старших возрастных группах, однако увеличивалось число выявленных состояний на додементном этапе в амбулаторных или популяционных выборках, что и повлекло изменение объема и роли углубленного обследования, а также уточнение возможностей дифференциальной диагностики додементных когнитивных нарушений [11,12].

Наибольшую проблему в деятельности рассматриваемых организаций составила практика первичной диагностики деменций, несмотря на то, что с самого начала работы клиник памяти предполагалось объединение усилий психиатров и неврологов в выявлении когнитивного снижения у лиц пожилого и старческого возраста; на ранних этапах развития клиник памяти специализированной помощью была охвачена ничтожно малая доля пациентов, так как этой проблемой занимались только исследовательские центры научных и учебных заведений крупных городов [1,2,12]. Однако, их вклад в разработку диагностического инструментария с использованием возможностей высокотехнологичных научных методов способствовал установлению критериев диагностики, определению маркеров различных заболеваний с когнитивным снижением, что создало перспективу их диагностики на доклиническом этапе и обеспечило поиск доказательных превентивных стратегий.

Несколько иной подход был реализован в США в рамках парадигмы свободного и добровольного доступа к психиатрической помощи, где клиники памяти также открывались при исследовательских центрах и научных институтах [13]. В Альцгеймеровских центрах при университетах и научно-исследовательских учреждениях работа с контингентом пациентов позднего возраста с когнитивным снижением определялась, в первую очередь, задачами раннего выявления, изучения клинических проявлений, течения и прогноза заболевания, поиска закономерностей патогенеза при различных формах деменций позднего возраста. Пациенты Альцгеймеровских центров и клиник памяти активно включались в исследования эффективности новых лекарственных препаратов для лечения деменции, определения валидности отдельных методик или комплекса тестов оценки когнитивных дисфункций, необходимых для создания стандартов обследования и проведения дифференциальной диагностики [11,13]. В тот же период в некоторых учреждениях создавались когорты для катamnестического наблюдения, что послужило, в некотором смысле, развитию концепции мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI) как доклинической стадии деменции [13], а применение современных методов нейровизуализации и изучение биомаркеров создали предпосылки к разработке ранней диагностики заболевания на додементном этапе [12].

Более прагматичные задачи определяли деятельность амбулаторных клиник памяти и Альцгеймеровских центров при территориальных лечебных учреждениях, крупных городских больницах, где осуществлялась консультативно-диагностическая и лечебная помощь. Терапия, рекомендуемая геронтопсихиатрами, проводилась семейными или врачами общей практики, а медико-социальная помощь оказывалась при активном участии местных подразделений альцгеймеровских ассоциаций. Значимым результатом деятельности этих служб явилось создание

регистров диагностированных случаев и определение потребности в медико-социальной помощи у населения. В некоторых странах созданы местные медико-социальные альцгеймеровские службы, в задачи которых входило обеспечение семей больных не только лекарственными препаратами и средствами по уходу, но и оказание психологической поддержки ухаживающим лицам, предоставление им возможности отдыха с временной заменой волонтерами или работниками подразделений. Особую форму внебольничной организации жизни пациентов представляли специализированные пункты дневного пребывания с досуговыми клубами и кафе. Эти упрочившиеся во многих странах нововведения служили укреплению концепции улучшения качества жизни больных деменцией и членов их семей, уменьшая бремя болезни и обеспечивая достойное существование страдающих продолжительным неизлечимым в настоящее время заболеванием.

На современном этапе в европейских странах клиники памяти включены в спектр услуг, оказываемых в рамках страховой медицины [14]. Наряду с научно-методическими Альцгеймеровскими центрами организованы центры высокотехнологической диагностики деменции, а также кабинеты памяти и когнитивных нарушений в учреждениях первичного звена здравоохранения, территориальные центры медико-социальной помощи больным деменцией [13,14].

В ходе анализа проанализированы показатели деятельности клиник памяти.

Внедрение специализированных клиник памяти в общемедицинской сети показало социально-экономическую целесообразность. На современном этапе можно проследить несколько основных мировых тенденций развития служб, оказывающих помощь лицам с мягким когнитивным дефицитом:

1. Количество диагностических центров увеличилось;
2. Обращаемость населения за специализированной помощью увеличилась;
3. Увеличилось количество обращений на ранних стадиях деменции;
4. Методики ранней диагностики додементных форм и признаков мягкого когнитивного снижения оказались валидными.

Так, в Нидерландах с распространением клиник памяти связывали восьмикратное увеличение числа обращений за помощью с жалобами на нарушение памяти. Ежегодное число впервые обратившихся возросло с 1700 до 14 175 лиц. В Великобритании отмечен рост на 77% направлений в клиники памяти с ранним этапом деменции или только с субъективными жалобами на память [14].

В Великобритании только за 2 года работы клиник памяти отмечено увеличение числа диагнозов деменции на 63%, в Нидерландах с распространением данных клиник связывают 5-кратный рост числа диагнозов — с 5 до 27% [11,14]. Параллельно с этим установлено, что средние значения показателя по шкале MMSE, свидетельствующие об уровне когнитивного функционирования, у обследованных пациентов возрастали с каждым календарным годом (с 15,6 в 1992 г. до 20,1 в 2004 г.), что указывает на более частое обращение больных на ранних стадиях деменции [8-10,15]. В то же время доля диагнозов деменции в клиниках памяти уменьшилась с 85 до 59% за счет увеличения обращений с мягким когнитивным снижением или только с жалобами на снижение памяти.

В Великобритании сравнительное исследование [10] показало, что пациенты, получившие диагноз в клинике памяти, моложе и показатель MMSE у них выше, в среднем,

на 6 баллов (19,4 против 14,0), чем у выявленных в населении психиатрическими бригадами, т.е. диагноз установлен предположительно на 2 года раньше в течение болезни. Внедрение этих новых служб привело к увеличению диагнозов, установленных специалистами клиник памяти.

Клиники памяти нацелены на улучшение эффективности и доступности помощи, способствуют открытости и дестигматизации.

Значимые результаты представлены в отчете 17-летнего опыта работы с контингентом пациентов с различной степенью деменции в городском центре деменции ADAC в Нью-Йорке. Полученные результаты показали рост обращений за последние годы на более ранней стадии заболевания с более высокими исходными показателями когнитивного и общего функционирования. Данные свидетельствуют об улучшении методов диагностики и оказания помощи особенно на ранних стадиях, в том числе и при мягком когнитивном снижении. В связи с этим авторы настаивают на необходимости увеличения числа центров и повышения их доступности. Учитывая, что работа с контингентом пациентов с мягким когнитивным снижением и при ранних стадиях деменции по сути неотличима от работы с дементными больными, были предложены концепции специализированной литературы и методических пособий по клиническим и юридическим вопросам.

Анализу подвергся также вопрос организации работы в клиниках памяти.

Согласно зарубежному опыту, пациенты зачастую обращаются в клиники памяти по направлению врачей общей практики или же другими специалистами. В одном из исследований деятельности клиники памяти Beard J.R. [3] указано, что 40% пациентов были направлены врачами общей практики, 18% — обратились самостоятельно, 15% — приведены членами семьи. В диагностическом обследовании больных, как правило, участвовали разные специалисты. Уже в первых клиниках памяти в обследование включены пять специалистов — психиатр, невролог, нейропсихолог, социальный работник и трудотерапевт, диагноз устанавливался в результате обобщения их заключений.

Анализ различных аспектов деятельности клиник памяти в Великобритании проводился с использованием шкал и структурированных опросников. В ходе исследования Rojas-Fernandez C. H. [15] установлено, что 60% клиник были открыты в последние 3 года, 75% — функционировали еженедельно; средние сроки деятельности составили 3,9 года (от 2 мес до 10 лет). Число сотрудников в клинике составило от 2 до 10 (в среднем 3) в режиме мультидисциплинарного подхода к обследованию пациентов. Диагностическая процедура занимала от 1 до 6 ч (в среднем, 3,1 ч). Использовались различные шкалы оценки когнитивных функций, шкала MMSE применялась в 95% случаев. Испытание лекарственных средств проводилось в 60% клиник, нейропсихологические исследования — в 35%, нейровизуализация — в 30%, генетические исследования — в 20%; эпидемиологические — в 20%.

Согласно полученным результатам, среднее число обращений больных в год составило 94, на день приема — 2,4. Виды деятельности учреждения включали диагностическую оценку специалиста, предоставление пациенту и его близким совета и информации, рекомендаций другим врачам по ведению больных, при необходимости направление в клинику или социальную службу, оценка больного для участия в исследовании лекарств,

начало и мониторинг лечения, просвещение и обучение профессионалов [15]. Обследование больных по единому протоколу мультидисциплинарной бригадой, включая лабораторные анализы и методы нейровизуализации, осуществлялось в клиниках памяти в Нидерландах. Из 180 наблюдавшихся 150 прошли полное обследование. Оценка и обобщение результатов занимали приблизительно 4,5 ч (за 3 визита) [14].

Национальные программы и международные проекты

В настоящее время государственные программы по преодолению проблемы деменций позднего возраста имеются в 27 странах Европы. При этом ведущая роль принадлежит Великобритании.

Учитывая масштабность задач, Министерство здравоохранения Великобритании создало Центр по разработке новых форм помощи, прежде всего амбулаторной, в первичном звене здравоохранения. Поставлена цель достичь высокого качества помощи, исходя из особенностей и возможностей региона. Консультанты центра помогают в разработке модели с учетом устремлений врачей и мнения пользователей. Деятельность центра включает обзор служб, разработку и внедрение новых стратегий, проведение исследований по проблеме, организацию и проведение конференций, конгрессов, мастер-классов и тренинга, а также представление публикаций. Первым шагом в рамках этой деятельности является изучение групп больных, их потребностей в видах помощи и потребностей членов их семей, второй шаг нацелен на определение, какие службы должны удовлетворить эти потребности, и выделение основ для их последующего планирования. Конкретные задачи новых служб помощи предусматривают идентификацию лиц, нуждающихся в помощи и обеспечение ее доступности; индивидуальное планирование помощи; осуществление поддержки в повседневной жизни, поддержание и развитие необходимых навыков у больных [1,2,15].

В Национальной стратегии решения проблем деменции в Англии ключевым компонентом плана реализации ранней диагностики и раннего вмешательства является развитие сети клиник памяти. Министерство Здравоохранения Великобритании на законодательном уровне постановило, что в условиях клиники памяти специалисты по гериатрической психиатрии должны проводить раннюю и точную диагностику деменции, мониторинг состояния и обеспечивать надлежащий уход за пациентами [16]. Эти положения влияют на внедрение в широкую практику, увеличение объема специализированной помощи, доступность информации о деменциях и преддементных состояниях как важнейший инструмент в борьбе с деменцией на государственном уровне.

Аналогично во Франции план по болезни Альцгеймера предусматривал создание консультативных центров по проблемам памяти с учетом территориального принципа. Для создания 38 новых клиник памяти инвестировано 7 млн. евро [14-16].

Реализация национальной стратегии борьбы с деменцией в Англии позволила высветить комплекс из трех факторов причин гиподиагностики деменций: фактор стигмы деменции, ложное представление о том, что проблемы с памятью обусловлены старением, и представление о том, что при деменции «ничего нельзя сделать» [11]. Констатируется, что для коррекции этих факторов и улучшения качества жизни пациентов необходима координация медицинских и соци-

альных служб, их интеграция и адаптация к меняющимся с течением болезни потребностям больных.

Коллективом авторов [1,2] разработана 7-ступенчатая модель планирования служб помощи пациентам с деменцией. Первая ступень предполагала преклиническую диагностику, просвещение населения, предоставление сведений о болезни и о том, куда обращаться за помощью. Вторая ступень — это диагностика и постановка диагноза. Третья ступень обеспечивает последующую поддержку пациента, информирование больных и членов их семьи о болезни, совместное планирование ведения, лечения и сохранения активности больного. Организация ухода, оценка и регулярный пересмотр потребностей пациента составляют задачи четвертой ступени. На пятой ступени включаются местные службы помощи — при быстром нарастании расстройств и возникновении психотических и поведенческих нарушений организуется помощь на дому или в центрах дневного пребывания для больных, пунктах отдыха для ухаживающих лиц. Шестая ступень предполагает необходимость длительного ухода, т.е. помещение больных в психиатрический стационар, интернат или приют. На последней ступени до ухода больного из жизни обеспечивается паллиативная помощь в специализированных психиатрических отделениях.

Правительство США рассматривает Национальный проект по проблеме деменций как историческую веху в решении приоритетных проблем общества. Одной из его амбициозных целей является осуществление профилактики и эффективного лечения болезни Альцгеймера к 2025 г. Другие цели направлены на улучшение ухода за больными, разработку системы поддержки ухаживающих лиц, увеличение их осведомленности о болезни и возможности отслеживать ее развитие. Совет разработчиков проекта возглавляет профессор Р. Петерсен — создатель концепции мягкого когнитивного дефицита. В совет входят также представители общественных организаций пациентов и ухаживающих за больными лиц [5,6,10].

В литературе нашли также отражение попытки оценки результативности и социально-экономической значимости национальных программ по преодолению проблемы деменции. По данным исследований, такие программы оказали существенное медицинское и социальное влияние [3,4,16]. Так, установлено, что если отсрочить начало болезни Альцгеймера на 5 лет, то к середине XXI столетия ее распространенность уменьшится на 50%, а если на 1 год — то число заболевших сократится на 9,2 млн, при этом предполагается, что в большей мере сократится число самых тяжелых форм, требующих больших затрат на уход за больными.

К. Rockwood [14] сравнил результаты исследования когнитивных функций и старения в Англии в 1991 и 2011 гг., т.е. до и после широкого внедрения клиник памяти. Ожидаемые показатели здоровья определялись тремя способами: самооценка, жизнь без инвалидности и период времени без когнитивного снижения. В 2011 г. по самооценке период жизни в состоянии здоровья был на 3,8 года больше у мужчин и на 2,7 года — у женщин, чем в 1991 г. Аналогичным образом в 2011 г. меньшее число лиц оценивали свое здоровье как плохое в сравнении с 1991 г. Сократились периоды состояния умеренной и тяжелой инвалидности, однако стали более длительными состояния легкого снижения здоровья. Сходные изменения касались уменьшения в целом на 0,7 года времени в состоянии

когнитивного снижения, прежде всего за счет тяжелых изменений, и увеличения на 4,4 года периода жизни без когнитивного снижения. Эти результаты превзошли ожидаемые/запланированные показатели, что стало предпосылкой экономического обоснования целесообразности развития внебольничных форм клиник памяти.

В журнале *Lancet* в 2013 г. опубликована Объединенная программа Евросоюза по исследованию болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний (Union Joint Programme — Neurodegenerative Disease Research, JPNDR). В программу входит изучение генетических, эпигенетических, средовых и протективных факторов этих болезней, а также разработка стратегий медицинской и социальной помощи. Положительной стороной таких программ является возможность объединения усилий исследователей разных стран и увеличение размеров выборок больных при проведении исследований.

Общая стратегия помощи лицам пожилого возраста нацелена на уменьшение инвалидизации и несостоятельности. В качестве приоритетных выдвигаются четыре направления активных действий [5-7,12]:

1. Учет потребностей стареющих людей.
2. Создание системы длительного наблюдения и оказания помощи больным пожилого и старческого возраста, что делает неизбежным партнерство с семьями, учреждениями, сообществами, частным сектором и всеми производителями услуг).
3. Доброжелательная позиция в обществе в отношении пожилых людей.
4. Создание физической и социальной среды, отвечающей потребностям стареющих членов общества.

Выводы. 1. Таким образом, организация «Клиник памяти» позволяет решить сразу несколько задач:

- а) предоставить врачам общей практики возможность оценки психического состояния пациентов с жалобами на прогрессирующие проблемы с памятью;
- б) разработать точные и валидные методы выявления ранних проявлений когнитивного дефицита;
- в) обеспечить пациентов информацией и советами по общим принципам сохранения памяти;
- д) выявить и включить пациентов с конкретными диагнозами (в том числе болезнью Альцгеймера) в реабилитационные и исследовательские программы.

2. Организация «Клиник памяти» как учреждений, оказывающих высоко специализированную помощь, является важнейшей прерогативой развития психиатрической службы, доказавшей на практике зарубежных стран целесообразность в контексте улучшения качества жизни пациентов с деменцией и членов их семей, а также имеющих положительное влияние на социально-экономические показатели.

ЛИТЕРАТУРА –

1. A grand plan for Alzheimer's disease and related dementias. *The Lancet Neurology*. 2012;11(3):201.
2. Azam B., Whitfield T. J., Radford D., Dontham S. G., Stevens T., Dannhauser Th., Walker Z. Trends in referred patient profiles in a memory clinic for over 20 years. *Dementia* 2014; 15(4) DOI: 10.1177/1471301214539691
3. Beard J.R., Officer A., Araujo de Carvalho I., Sadana R., Pot A.M., Michel J.P., Lloyd-Sherlock P., Epping-Jordan J.E., Peeters G.M., Mahanani W.R., Thiyagarajan J.A., Chatterji S. The World report on ageing and health: a policy framework for

healthy ageing. *The Lancet Neurology*. 2016;387:10033:2145-2154.

4. Benbow S. M., Jolley D. (2012). Organisation of services in geriatric psychiatry. In A. Sinclair, J. Morley, B. Vellas (Eds.), *Pathy's principles and practice of geriatric medicine* (Vol. 2, 5th ed. pp. 1001–1016). Chichester: Wiley-Blackwell.
5. Carillo M.C., Thies W., Bain L.J. The Global Impact of Alzheimer's Disease. In: *Alzheimer's Disease – Modernizing Concept, Biological Diagnosis and Therapy*. *Advances in Biological Psychiatry*. 2012;28:1-14.
6. Cohen C.I., McKenzie Sh.E., Rahmani M., Singh J., Prospere E. Historical Changes in the Severity of Dementia and Accompanying Neuropsychiatric Symptoms in Persons Presenting for Evaluation in a Multiracial Urban Dementia Center. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012; 26(4):352-357. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31823cfbdd>
7. Dubois B., Feldman H., Jacova C., Hampel H., Molinuevo J.L., Blennow K., DeKosky S.T., Gauthier S., Selkoe D., Bateman R., Cappa S., Crutch S., Engelborghs S., Frisoni G.B., Fox N.C., Galasko D., Habert M.O., Jicha G.A., Nordberg A., Pasquier F., Rabinovici G., Robert P., Rowe C., Salloway S., Sarazin M., Epelbaum S., de Souza L.C., Vellas B., Visser P.J., Schneider L., Stern Y., Scheltens P., Cummings J.L. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*. 2014; 13(6): 614-629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
8. Ferri C. P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Sczufca M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366, 2112–2117. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67889-0.
9. Gavrilova S.I., Pre-dementia neurocognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects. *Review of psychiatry and medical psychology*, 2018; (1): 98-98
10. Joining forces to fight neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):119. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70004-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70004-8)
11. Koch T., Iliffe, S. (2010). Rapid appraisal of barriers to the diagnosis and management of patients with dementia in primary care: A systematic review. *BMC Family Practice*, 11, 52. doi: 10.1186/1471-2296-11-52.
12. Passmore A. P., Craig, D.A. (2004). The future of memory clinics. *The Psychiatrist*, 28, 375–377.
13. Prince M., Bryce R., Ferri C. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2011. The benefits of early diagnosis and intervention/Published by Alzheimer's Disease International (ADI)*. 2011.
14. Rockwood K. What can we expect of health in old age? *The Lancet Neurology*. 2016; 387:10020:730-731. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01022-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01022-3)
15. Rojas-Fernandez C. H., Patel T., Lee L. An Interdisciplinary Memory Clinic: A Novel Practice Setting for Pharmacists in Primary Care in Ontario, Canada (2014) DOI: 10.1177/1060028014526857
16. Simpson. S., Beavis D., Dyer J., Ball, S. (2004). Should old age psychiatry develop memory clinics? A comparison with domiciliary work. *Psychiatric Bulletin*, 28, 78–82. *Staffordshire Cares*. (n.d.). Dementia support groups. Retrieved from <http://www.staffordshirecares.info/HomeCommunityCare/Dementiasupportgroups.aspx>.
17. Steenland K., Macneil J., Bartell S., Lah J. Analyses of Diagnostic Patterns at 30 Alzheimer's Disease Centers in the US. *Neuroepidemiology*. 2010;35:1:1927. <https://doi.org/10.1159/000302844>

SUMMARY

HISTORICAL ANALYSIS AND ANALYTICAL REVIEW OF THE CREATION OF “MEMORY CLINICS” IN THE WORLD PRACTICE

¹Kurmyshev M., ²Stasevich N., ²Zlatkina N., ³Romanov A.,
⁴Karton E., ⁴Zaretskaya Ye.

¹GBUZ “Psychiatric clinical hospital No. 1 named after N. A. Alekseev” Of the Department of Health of the city of Moscow; ²FGBNU “ national research Institute N. A. Semashko; ³GBU Moscow scientific and practical center of narcology Of the Department of Health of the city of Moscow; ⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, of the Ministry of health of Russia, Russia

The number of elderly and senile people with severe senile asthenia syndrome and cognitive disorders, which eventually develop into dementia, is increasing every year in the world. It is this disease that is the highest priority in the health care of the entire world community.

The article provides a historical overview of the creation of memory clinics that operate in the paradigm of providing community-based psychiatric care. The results of changes in the clinical-dynamic and epidemiological indicators of the prevalence of dementia in the direction of early detection of pre-dementia conditions with mild cognitive decline syndrome are presented. Global trends in the development of memory clinics for outpatient patients are considered.

The purpose of the study: to provide a comprehensive analysis of the available literature data on the feasibility of a multi-faceted approach in the development of the concept of memory clinics.

Keywords: memory clinics, cognitive decline, mild cognitive decline syndrome, neurocognitive rehabilitation program, elderly and senile persons, non-drug rehabilitation.

РЕЗЮМЕ

ИСТОРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СОЗДАНИЯ «КЛИНИК ПАМЯТИ» В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ

¹Курмышев М.В., ²Стасевич Н.Ю., ²Златкина Н.Е.,
³Романов А.С., ⁴Картон Е.А., ⁴Зарецкая Э.Г.

¹ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева» Департамента Здравоохранения г. Москвы; ²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт им. Н.А. Семашко»; ³ГБУ Московский научно-практический центр наркологии Департамента Здравоохранения г. Москвы; ⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Россия

В мире с каждым годом увеличивается число лиц пожилого и старческого возраста с выраженным синдромом

старческой астении и когнитивными расстройствами, которые перерастают в конечном итоге в деменцию. Именно это заболевание является наиболее приоритетным в здравоохранении всего мирового сообщества.

Цель исследования - комплексный анализ имеющихся литературных данных по целесообразности многогранного подхода при разработке концепции клиник памяти.

В статье приводится исторический экскурс по созданию клиник памяти, работающих в парадигме оказания внебольничной психиатрической помощи. Приводятся результаты изменения клинико-динамических и эпидемиологических показателей распространенности деменций в сторону раннего выявления додементных состояний с синдромом мягкого когнитивного снижения. Рассмотрены мировые тренды развития клиник памяти для амбулаторного контингента пациентов.

რეზიუმე

“მეხსიერების კლინიკების” შექმნის მსოფლიო პრაქტიკის ისტორიული ანალიზი და ანალიტიკური მიმოხილვა

¹მ. კურმიშევი, ²ნ. სტასევიჩი, ³ნ. ზლატკინა, ³ა. რომანოვი, ⁴ე. კარტონი, ⁴ე. ზარეცკაია

¹ნ. ალექსეევის სახ. ფსიქიატრიული კლინიკური საავადმყოფო №1, მოსკოვი; ²ნ. სემაშკოს სახ. ეროვნული სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი; ³მოსკოვის ნარკოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი; ⁴მოსკოვის ა. ევდოკიმოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, რუსეთის ფედერაცია

მსოფლიოში ყოველწლიურად იზრდება ხანდაზმული და მოხუცი ადამიანების რაოდენობა მოხუცებულობითი ასთენიის გამოხატული სინდრომით და კოგნიტიური დარღვევებით, რაც, საბოლოოდ, გადაიზრდება ხოლმე დემენციაში. სწორედ ეს დაავადება წარმოადგენს ყველაზე პრიორიტეტულ პრობლემას მსოფლიო თანამეგობრობის ჯანდაცვაში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიტერატურაში არსებული მონაცემების კომპლექსური ანალიზი მრავალმხრივი მიდგომების მიზანშეწონილების შესახებ მეხსიერების კლინიკების კონცეფციის შემუშავების სათვის.

სტატიაში მოტანილია ისტორიული ექსკურსი მეხსიერების კლინიკების შექმნის შესახებ, რომლებიც მუშაობდნენ არაპოსპიტალური ფსიქიატრიული დახმარების გაწევის პარადიგმაში. მოტანილია დემენციის კლინიკურ-დინამიკური და ეპიდემიოლოგიური მახვენებლების გავრცელების ცვლილებების ანალიზის შედეგები, კერძოდ, დემენციამდელი მდგომარეობების ადრეული გამოვლენის და რბილი კოგნიტიური დაქვეითების სინდრომისკენ გადახრის მიმართულებით. განხილულია მეხსიერების კლინიკების განვითარების მსოფლიო ტრენდები ამბულატორიული პაციენტებისათვის.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С ГИПОПЛАЗИЕЙ ДУГИ АОРТЫ

¹Труба Я.П., ²Радченко М.П., ¹Головенко А.С., ¹Беридзе М.М., ¹Лазоришинец В.В.

¹ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины»;

²ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев, Украина

Гипоплазия дуги аорты в сочетании с простой транспозицией магистральных артерий (ТМА) встречается не часто. Однако, при транспозиции в сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), двойном отхождении магистральных сосудов от правого желудочка транспозиционного типа (аномалия Тауссиг-Бинга) такое сочетание является более частым и требует более сложной коррекции, особенно при выборе тактики лечения. Степень обструкции на уровне дуги аорты может варьировать от дискретной коарктации аорты, тубулярной гипоплазии дуги аорты, до полного перерыва. Несмотря на улучшение результатов хирургического лечения этой патологии в последние годы, вопрос выбора тактики лечения остается дискуссионным [1]. Тактика хирургического лечения таких пациентов имеет два направления: одномоментная коррекция ТМА и пластика дуги аорты со срединного доступа, и этапный подход, при котором на первом этапе выполняется коррекция дуги аорты с бокового доступа с суживанием легочной артерии или без, а на втором этапе - дебандаж легочной артерии и коррекция транспозиции магистральных артерий.

Одноэтапная коррекция ТМА с гипоплазией дуги аорты впервые была описана Pigott в 1988 году [2]. С тех пор данная тактика была внедрена во многих ведущих кардиохирургических центрах мира. Однако, ряд характеристик этого комплексного порока существенно влияет на непосредственные и отдаленные результаты. Среди них: анатомические особенности гипоплазии дуги аорты, большой процент аномалий коронарных артерий, разница в диаметрах аорты и легочной артерии, субаортальный стеноз и аортальная регургитация развивающиеся в отдаленном периоде. Все это оставляет много вопросов в выборе тактики лечения таких пациентов.

Цель исследования - проанализировать непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения транспозиции магистральных артерий в сочетании с гипоплазией дуги аорты.

Материал и методы. За период с 2010 года по 2019 год в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины» и ГУ «Науч-

но-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины» 76 младенцам проведено хирургическое лечение гипоплазии дуги аорты в сочетании с ТМА. В группу исследования вошли только пациенты с двужелудочковой физиологией и последующей двужелудочковой коррекцией. Пациентов мужского пола было 49 (64%), женского - 27 (36%). Пациенты разделены на две группы: I группа - 52 (68%) пациента, которым выполнена одноэтапная коррекция ТМА и пластика дуги аорты, II группа - 24 (32%) пациента с двухэтапным лечением. Следует отметить, что у 21 пациента второй группы на первом этапе выполняли пластику дуги аорты и суживание легочной артерии, а на втором этапе - дебандаж легочной артерии и коррекцию ТМА; трём пациентам второй группы - на первом этапе выполнена коррекция ТМА, без коррекции гипоплазии дуги аорты через гемодинамически незначимое сужение, а на втором этапе - пластика дуги аорты из-за прогрессирования обструкции.

Всем пациентам перед операцией, интраоперационно и в послеоперационном периоде выполняли общеклинические, биохимические, бактериологические исследования, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию. Основным методом диагностики и оценки непосредственных и отдаленных результатов было эхокардиографическое (ЭхоКГ) обследование, позволяющее оценить морфологию, кинетику структур сердца, состояние гемодинамики, а также анатомию дуги аорты. При проведении ЭхоКГ измеряли каждый сегмент дуги аорты. Кроме сегментарного подхода для выявления гипоплазии дуги аорты, использовали калькулятор Z-score, который учитывает выраженность гипоплазии дуги аорты отклонением от нормальных показателей. Гипоплазированным сегмент дуги аорты считали при отклонении Z-score менее 2,0. Распределение отклонения от нормальных значений размеров дуги аорты по шкале Z-score в группах исследования представлено в таблице 1.

Как следует из таблицы, по размерам гипоплазированных сегментов дуги аорты группы являются однородными, разница статистически не достоверна ($p > 0,05$).

Таблица 1. Размеры сегментов дуги аорты в группах сравнения

Показатель	I группа	II группа	p
Сегмент А, Z-score	2,6±1,7 (-5±1,7)	2,08±0,6 (-5,6±1,9)	>0,05
Сегмент В, Z-score	4±0,9 (-2,7±1,5)	2,7±0,4 (-4,3±0,3)	>0,05
Сегмент С, Z-score	2,7±1,1 (-2,2±1,3)	4,3±0,2 (-2,8±0,8)	>0,05

Таблица 2. Частота аномалий коронарных артерий у пациентов с ТМА

Диагноз	Пациенты	Аномалии коронарных артерий
ТМА с интактной межжелудочковой перегородкой	14 (18,4%)	-
ТМА с ДМЖП	28 (36,8%)	6 (21,4%)
Аномалия Тауссиг-Бинга	34 (44,7%)	17 (50%)
Всего	76 (100%)	23 (30,2%)

Частота аномального отхождения и ветвления коронарных артерий при различных типах ТМА представлена в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, аномалии коронарных артерий выявлены только у пациентов с комплексной транспозицией, т.е. при наличии ДМЖП. Среди пациентов с аномалией Тауссиг-Бинга 50% имели необычную анатомию коронарных артерий. Разновидность аномалий коронарных артерий, согласно классификации группы ученых из Leiden, представлена в таблице 3.

Среди всех пациентов исследуемой группы у 19 (25%) пациентов была изолированная коарктация аорты, у 57 (75%) пациентов - обструкция на уровне дуги аорты представлена в виде гипоплазии одного или нескольких сегментов дуги аорты.

Пациентам первой группы одноэтапную коррекцию проводили через срединную стернотомию, что позволяет выделить все сегменты дуги аорты и брахиоцефальные сосуды. Канюляцию восходящей аорты выполняли в зоне отхождения брахиоцефального ствола. Канюляцию полых вен проводили по стандартной методике. У 28 (54%) больных анатомия гипоплазии дуги аорты позволяла выполнить реконструкцию дуги аорты на работающем сердце на параллельной перфузии с пережатием нисходящей аорты и дуги аорты в проксимальной части. У 24 (46%) пациентов после начала искусственного кровообращения (ИК) охлаждали пациента до 24-25°C. После этого, артериальную канюлю проводили в брахиоцефальный ствол и начинали селективную антеградную церебральную перфузию, снижая объемную скорость перфузии до 30-40% от нормативной (50-60 мл/кг/мин.). Во всех случаях для защиты миокарда использовали кардиоплегический раствор Бредшнайдера (Custodiol) из расчета 30-40 мл/кг. Для предупреждения воздушной эмболии церебральных сосудов во время основного этапа герметизировали турникетом аортальную канюлю и пережимали левую сонную и подключичную артерии. Разрез дуги аорты выполняли в продольном направлении от нисходящего

к восходящему участку по малой кривизне. Пластику дуги аорты выполняли расширенным анастомозом конец-в-конец или конец-в-бок по методике «Aortic Arch Advancement». У 2 пациентов первой группы пластику дуги аорты выполняли заплатой из аутоперикарда с предварительной фиксацией в 0,6% растворе глутаральдегида в течение 1-2 мин. После реконструкции дуги аорты и профилактики воздушной эмболии артериальную канюлю переводили с брахиоцефального ствола в сформированную дугу аорты, при этом восстанавливали расчетную системную перфузию. На этом этапе осуществляли коррекцию ТМА и ДМЖП при его наличии. Пересекали магистральные сосуды, проводили маневр Лекомпта, вырезали «баттоны» коронарных артерий и реимплантировали в соответствующие синусы неоаорты. Пластику синусов легочной артерии выполняли аутоперикардальными заплатами. Закрытие ДМЖП осуществляли аутоперикардальной или синтетической заплатой.

У пациентов второй группы, на первом этапе выполняли пластику дуги аорты и суживание легочной артерии доступом через левостороннюю заднебоковую торакотомию в III-м межреберном промежутке. Мобилизовали дугу аорты до брахиоцефального ствола, левую подключичную артерию, левую общую сонную артерию, проксимальный отдел нисходящей аорты. Открытый артериальный проток перевязывали и отсекали. Для лучшей мобилизации нисходящей аорты прошивали и отсекали 1-3 пары межреберных артерий. Участок сужения аорты удаляли с тщательным иссечением дуктальных тканей. Расширение гипоплазированных сегментов дуги аорты осуществляли по малой кривизне. Затем выполняли наложение расширенного анастомоза с помощью непрерывного обвивного шва. На втором этапе лечения выполняли дебандаж и пластику легочной артерии и коррекцию ТМА, выполняя операцию артериального переклужения, как указано выше.

Результаты и обсуждение. Общая госпитальная летальность составила 5,3% (n=4). В I группе госпитальная летальность составила 3,8% (n=2) и была достоверно ниже, чем во

Таблица 3. Аномалии коронарных артерий при ТМА с обструкцией дуги аорты

	ТМА с ДМЖП	Аномалия Тауссиг-Бинга	Всего
1-LAD, RCA, 2- Cx	1	1	2
1-LAD, 2 RCA, Cx	1	7	8
1-R, 2-LAD, Cx (double loop)	1	3	4
1-LAD, RCA, Cx single coronary artery		1	1
2-LAD, RCA, Cx single coronary artery	3	5	8

Таблица 4. Средние значения периоперационных показателей

Показатель	I группа Среднее значение (±SD)	II группа Среднее значение (±SD)	
		I этап	II этап
Длительность операции (мин.)	321,1±82,4	132,8±44,4	347,2±93,5
Время ИК (мин.)	194,3±73,1	-	199,7±40,03
Время пережатия аорты (мин.)	108,5±35,6	-	121±21,9
Время селективной антеградной церебральной перфузии	19,6±7,2	-	-
Продолжительность ИВЛ (часы.)	85,3±76,1	73±56,5	64,3±47,2
Пребывание в ОРИТ (сутки)	11,4±3,3	6,8±3,3	7,3±4,8

ИВЛ - искусственная вентиляция легких, ОРИТ - отделения реанимации и интенсивной терапии

II группе - 8,3% (n=2), p<0,05. Все четыре пациента были с диагнозом аномалия Тауссиг-Бинга и имели аномальную анатомию коронарных артерий. Два пациента первой группы, которым одномоментно выполнена операция артериального переключения и пластика дуги аорты, в послеоперационном периоде были на аппарате экстракорпоральной мембранной оксигенации. Причинами летального исхода у обоих пациентов первой группы был инфаркт миокарда левого желудочка вследствие проблем, связанных с реимплантацией коронарных артерий. Пациенту второй группы на первом этапе выполнили пластику дуги аорты и суживание легочной артерии, затем репластику дуги аорты и досуживание легочной артерии, а через 1,5 мес. выполнили операцию артериального переключения и пластику ДМЖП. Пациент умер на 14 сутки от нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. Ещё один пациент второй группы умер после второго этапа лечения вследствие инфаркта миокарда из-за аномального отхождения левой коронарной артерии под тупым углом, вследствие неудачной ее реимплантации. Показатели периоперационного периода у пациентов первой и двух этапов у пациентов второй группы представлены в таблице 4. Осложнения раннего послеоперационного периода представлены в таблице 5.

Как видно из данных таблицы, 6 пациентов первой и один пациент второй группы в раннем послеоперационном периоде были оставлены с разведенной грудиной, вследствие выраженной сердечной недостаточности и молодого сердечного выброса, причем количество таких пациентов достоверно выше во второй группе. Грудину сводили в течение 48 часов после операции. Источником кровотечения в раннем послеоперационном периоде была линия шва по малой кривизне дуги аорты у двоих пациентов. В одном случае источником кровотечения был шов на месте реимплантации левой коронарной артерии. Причины кровотечений успешно устранены путём наложения дополнительных швов. Ещё в одном случае причиной кровотечения была коагулопатия с диффузной кровоточивостью линий швов магистральных сосудов. Неврологических осложнений, стенозирования

трахеи и главных бронхов в раннем послеоперационном периоде не выявлено.

По данным ЭхоКГ, которая выполнялась планово в течение 24 часов с момента операции, отмечено достоверное снижение градиента давления на дуге аорты, и повышение фракции выброса (ФВ) левого желудочка у пациентов обеих групп исследования. Данные эхокардиографического исследования пациентов на разных этапах лечения приведены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, после хирургической коррекции дуги аорты отмечались хорошие непосредственные и отдаленные результаты относительно градиента давления на дуге аорты у пациентов обеих групп. ФВ левого желудочка восстановилась после оперативного вмешательства у всех пациентов и в дальнейшем сохранялась на достаточном уровне, что подтверждает эффективность лечения.

Продолжительность периода наблюдения составила от одного месяца до 9,1 года (среднее значение 3,7±2,8 лет). В отдаленном периоде было зафиксировано 1 летальный случай. Пациент из второй группы с транспозицией магистральных артерий, множественными мышечными ДМЖП, прошёл два этапа лечения. Имела место сложная коронарная анатомия: 1 LAD, RCA, 2Сх. Double loop. После коррекции была проведена повторная пластика огибающей ветви левой коронарной артерии. После выписки через 1,5 мес. умер по месту жительства от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

К повторным вмешательствам в отдаленном периоде относили как эндоваскулярные, так и хирургические реинтервенции по поводу рестеноза на дуге аорты, стеноза на выходном тракте правого желудочка, на уровне клапана, стволе и ветвях легочной артерии. Ревизии по поводу кровотечения, лимфоррея, нагноение раны, подключение и отключение экстракорпоральной мембранной оксигенации в анализе реинтервенций не учитывали. Рестеноз на дуге аорты развился у 11 (14,4%) пациентов: 7 (13,4%) пациентов первой группы и 4 (16,6%) пациента второй группы. У семи пациентов сужение было устранено эндоваскулярно, путем

Таблица 5. Осложнения госпитального этапа

Осложнения	I группа	II группа
Рестернотомия по поводу кровотечения	4 (7,7%)	1 (4,1%)
Разведение грудины вследствие выраженной сердечной недостаточности	6 (11,5%)	1 (4,1%)
Парез диафрагмы (пликация)	2 (3,8%)	1 (4,1%)
А-В блокада, имплантация ЭКС	1 (1,9%)	1 (4,1%)
Пролонгированная ИВЛ (>7 суток)	7 (13,5%)	3 (12,5%)
Всего	20 (38,4%)	7 (29,2%)

А-В блокада – атриовентрикулярная блокада, ЭКС – электрокардиостимулятор

Таблица 6. Послеоперационные показатели ЭхоКГ на разных этапах лечения

Срок наблюдения	Средние показатели ЭхоКГ			
	градиент давления на дуге аорты (мм рт.ст.)		ФВ левого желудочка (%)	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Непосредственно после операции	19,5±10,4	15,6±4,5	67±2,5	69±2,6
Спустя 6 мес. после операции	14,8±7,8	14,5±8,5	67±4,3	69±4,6
Спустя 3 года после операции	13,6±7,1	18±5,7	66±3,2	68±1,3
Спустя 5 лет после операции	14,4±4,8	14,3±6,04	67±4,1	65±4,3

При сравнении показателей двух групп, разница статистически не достоверна p>0,05

баланной дилатации. Трём пациентам выполнили повторную пластику дуги аорты хирургическим путем с боковой торакотомии. Ещё одному пациенту выполнили репластику дуги аорты в условиях ИК. У остальных пациентов в отдаленном периоде гемодинамически значимого градиента давления в месте реконструкции дуги аорты не отмечено. Повторные вмешательства по поводу рестеноза на выходном тракте правого желудочка и легочной артерии отмечено у 9 (11,8%) пациентов: 2 (3,8%) пациента первой группы и 7 (29,1%) пациентов второй группы. Четырём пациентам рестеноз был устранен эндоваскулярно, путём баланной дилатации, у пяти пациентов выполняли репластику в условиях ИК. Особое внимание уделялось вопросу аневризмобразования, особенно у пациентов, где для пластики использовали аутоперикард. Формирование аневризм в месте пластики дуги аорты не зафиксировано. В отдаленном периоде у 5 пациентов отмечено рещунтирование ДМЖП, которое не было гемодинамически значимыми и не нуждалось в повторном вмешательстве. Неврологических осложнений, компрессии трахеи и главных бронхов в отдаленном периоде не выявлено. Свобода от повторных вмешательств (как эндоваскулярных так и оперативных) в отдаленном периоде представлена на рис.

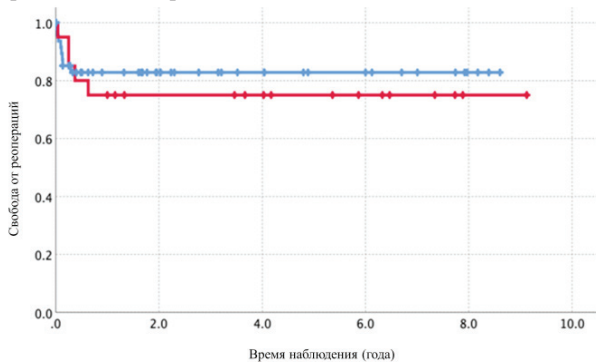


Рис. Свобода от повторных вмешательств у пациентов после одномоментной коррекции и двухэтапного лечения гипоплазии дуги аорты с ТМА в отдаленном периоде

По данным анализа Карпан-Меер показатель кумулятивной доли пациентов без повторных операций в отдаленном периоде наблюдения через 1 год и последующие 7 лет оставался постоянным и составлял 82,8% для группы с одномоментной коррекцией (синяя кривая) и 75,0% для группы с двухэтапной коррекцией (красная кривая). Следует отметить, что разница этих показателей в 7,8% не является статистически достоверной (тест Mantel-Cox, $p = 0,582$).

Транспозиция магистральных артерий в сочетании с гипоплазией дуги аорты является сложной патологией и обычно диагностируется у новорожденных. Клиническое состояние пациентов во многом зависит от степени гипоплазии дуги аорты, величины и локализации одного или нескольких ДМЖП. При значительной обструкции на уровне дуги аорты, пациенты находятся в тяжелом, что требует назначения простагландина E1 для поддержания адекватной системной перфузии, инотропной поддержки, искусственной вентиляции легких и проведения неотложного хирургического вмешательства. С 90-х годов прошлого века в литературе продолжают споры относительно выбора тактики хирургического лечения такой сочетанной патологии. Сторонники этапного лечения утверждают, что такой подход является более безопасным именно в такой возрастной

категории, так как позволяет избежать выполнения сложной операции в условиях ИК в периоде новорожденности. Однако, работы последних лет показывают безопасность проведения одномоментной коррекции гипоплазии дуги аорты и ТМА у новорожденных [3]. К преимуществам одноэтапного лечения относят раннее восстановление нормальной физиологии кровообращения и избегание второго этапа лечения [4]. Успешное лечение такого сложного сочетания (пластика дуги аорты, операция артериального переключения, пластика ДМЖП) во многом зависит от правильной транслокации коронарных артерий, особенно при аномалии Тауссиг-Бинга, при которой магистральные сосуды расположены бок в бок, есть большое несоответствие их в размере, а половина пациентов имеет аномальную анатомию коронарных артерий. Всё это остается важным фактором риска неудовлетворительных результатов, как непосредственных так и отдалённых [5]. В нашей группе исследования именно это было причиной госпитальной летальности.

Что касается пластики дуги аорты, то согласно нашему опыту, как одномоментная коррекция через срединный доступ в условиях ИК так и первый этап двухэтапного лечения с бокового доступа, позволяют адекватно устранить гипоплазию дуги аорты. Операции, выполненные через стернотомию, позволяют осуществить реконструкцию дуги на всем протяжении. Именно этот доступ обеспечивает адекватную мобилизацию всех сегментов дуги аорты, брахиоцефальных сосудов и нисходящей аорты и является весьма важным для избежания стенозирования трахеи и бронхов. В большинстве случаев, пластику дуги аорты выполняли собственными тканями. И только при выраженной гипоплазии всех сегментов дуги аорты для пластики использовали аутоперикард, что также предупреждает компрессию дыхательных путей. Использование ИК с селективной антеградной церебральной перфузией позволяет избежать нестабильной гемодинамики на период пережатия аорты и неврологических осложнений по сравнению с полным циркуляторным арестом [6]. Выполнение пластики дуги аорты как с помощью собственных тканей аорты, так и с использованием других материалов (аутоперикард, ксеноперикард, легочная артерия, гомографты, синтетические материалы) у новорожденных и младенцев всегда связано с риском возникновения рестеноза [7]. Случаи нарастания градиента давления на дуге аорты в послеоперационном периоде и повторные вмешательства (как эндоваскулярные так и хирургические) в исследуемой группе были связаны с недостаточным удалением дуктальных тканей в месте пластики дуги аорты.

Заключение. Хирургическая коррекция ТМА в сочетании с гипоплазией дуги аорты является эффективной у младенцев с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Проведенное исследование указывает на то, что одноэтапная коррекция имеет лучшие непосредственные и отдаленные результаты, по сравнению с двухэтапным лечением и может быть методом выбора в лечении этой комплексной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Outcomes of the arterial switch operation in patients with aortic arch obstruction / T.A. Fricke, S. Donaldson, J.R. Schneider, S. Menahem, C.P. Brizard, and I.E. Konstantinov // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. - 2019, Volume 159, Issue 2, P.592-599
2. Transposition of the great arteries with aortic arch obstruction

tion. Anatomical review and report of surgical management / Pigott JD, Chin AJ, Weinberg PM, Wagner HR, Norwood WI. // J Thorac Cardiovasc Surg. 1987;94(1):82-6.

3. Transposition Complex with Aortic Arch Obstruction: Outcomes of One-Stage Repair Over 10 Years / Kwang Ho Choi, Si Chan Sung, Hyungtae Kim, Hyung Doo Lee, Gil Ho Ban, Geena Kim, Hee Young Kim. // *Pediatr Cardiol* (2016) 37:160–166.

4. Outcomes and re-interventions after one-stage repair of transposition of great arteries and aortic arch obstruction / Christoph Huber, Branko Mimic, Nilesh Oswal, Ian Sullivan, Martin Kostolny, Martin Elliott, Marc de Leval, Victor Tsang // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 39, Issue 2, February 2011, Pages 213–220

5. Long-term outcomes of the arterial switch operation for transposition of the great arteries and ventricular septal defect and/or aortic arch obstruction / Alban-Elouen Baruteau, Mathieu Vergnat, David Kalfab, Jean-Guillaume Delpy, Mohamed Ly, André Capderoua, Virginie Lambert and Emre Belli // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2016, Volume 23, Issue 2, P. 240–246

6. Selective Antegrade Cerebral Perfusion With or Without Additional Lower Body Perfusion During Aortic Arch Reconstruction in Infants / Y. Kulyabin, Yuriy Gorbatykh, I. Soynov, A. Zubritskiy, A. Voitov, A. Bogachev-Prokophic // *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2020, Vol. 11(1) 49-55

7. Coarctation of the Aorta with Aortic Arch Hypoplasia: Mid-term Outcomes of Aortic Arch Reconstruction with Autologous Pulmonary Artery Patch / Zhi-Ling Ma, Jun Yan, Shou-Jun Li, Zhong-Dong Hua, Fu-Xia Yan, Xu Wang, Qiang Wang // *Chinese Medical Journal*. December 5, 2017. – Vol. 130. – Issue 23. – P. 2803–07.

SUMMARY

SURGICAL TREATMENT OF TRANSPOSITION OF THE GREAT ARTERIES AND AORTIC ARCH HYPOPLASIA

¹Truba Y., ²Radchenko M., ¹Golovenko O., ¹Beridze M., ¹Lazoryshynets V.

¹Amosov National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; ²Center For Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Kyiv, Ukraine

Aortic arch hypoplasia is a congenital anomaly of the development of the aortic arch, characterized by hemodynamically significant narrowing of one or more segments of the aortic arch. The combination of simple transposition of the great arteries (TGA) and obstruction at the level of the aortic arch is not very common. However, when transposition is combined with the VSD, Taussig-Bing anomaly, this combination is more common. The degree of obstruction at the level of the aortic arch may vary from discrete coarctation of the aorta, tubular hypoplasia of the aortic arch, to interruption. Despite the improvement in the results of surgical treatment of this pathology in recent years, the question of the stage of treatment remains debatable.

The objective of the study was to analyze immediate and long-term results of the correction of transposition of the great arteries and aortic arch hypoplasia.

From 2010 to 2019 at the “Amosov National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” and “Scientific Center For Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine”

76 infants underwent repair of TGA and aortic arch hypoplasia. The study included only patients with two-ventricular physiology and subsequent two-ventricular repair. There were 49 (64%) male patients and 27 (36%) female patients. The mean age of patients was 1.1 ± 0.5 months, mean body weight was 3.7 ± 1.4 kg. The average body surface area was 0.23 ± 0.05 m². Patients were divided into two groups: group I involved 52 (68%) individuals – patients who underwent one-stage repair of TGA and aortic arch hypoplasia, group II included 24 (32%) patients with two-stage repair, consisting of aortic arch reconstruction and pulmonary banding at the first stage and correction of TGA at the second stage. Antegrade selective cerebral perfusion was performed in 24 (46%) patients during reconstruction of the aortic arch.

The in-hospital mortality rate was 5.3% (n= 4). In group I, in-hospital mortality was 3.8% (n=2), and was significantly lower compared to the group II – 8.3% (n=2), $p < 0.05$. Eight patients (14.5%) had delayed sternal closure in the early postoperative period. The average long-term follow-up was 3.7 ± 2.8 years (from one months to 9.1 years). One late death occurred in group II. Aortic arch restenosis developed in 11 (14.4%) patients: 7 (13.4%) patients in group I and 4 (16.6%) patients in group II. Right ventricle outflow tract and pulmonary artery obstruction occurred in 9 (11.8%) patients: in 2 (3.8%) patients from group I and in 7 (29.1%) patients from group II. In the long term follow-up there were no neurological complications and compression of the trachea.

Surgical treatment of TGA with aortic arch hypoplasia is effective in infants with good immediate and long-term results. The study indicates that one-stage repair has better immediate and long-term results, compared to two-stage treatment and may be the method of choice in the treatment of this complex pathology.

Keywords: transposition of the great arteries, aortic arch hypoplasia, one-stage repair.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ С ГИПОПЛАЗИЕЙ ДУГИ АОРТЫ

¹Труба Я.П., ²Радченко М.П., ¹Головенко А.С., ¹Беридзе М.М., ¹Лазоршинец В.В.

¹ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины»; ²ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев, Украина

Цель исследования - анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения транспозиции магистральных артерий в сочетании с гипоплазией дуги аорты.

За период с 2010 по 2019 гг. в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины» и ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины» 76 младенцам проведено хирургическое лечение ТМА с гипоплазией дуги аорты. Группу исследования составили пациенты с двухжелудочковой физиологией и последующей двухжелудочковой коррекцией. Пациентов мужского пола было 49 (64%), женского - 27 (36%). Средний возраст пациентов составил $1,1 \pm 0,5$ мес., Средняя масса тела - $3,7 \pm 1,4$ кг. Пациенты разделены на две группы: I группа - 52 (68%) пациента, которым выполнена одноэтапная коррекция ТМА

и пластика дуги аорты, II группа - 24 (32%) пациента с двухэтапным лечением, которым на первом этапе выполнена пластика дуги аорты и суживание легочной артерии, на втором этапе - коррекция ТМА. У 24 (46%) пациентов первой группы при реконструкции дуги аорты проведена селективная антеградная церебральная перфузия.

Общая госпитальная летальность составила 5,3% (n=4). В I группе госпитальная летальность составила 3,8% (n=2) и была достоверно ниже, чем во II группе - 8,3% (n=2), p<0,05. 8 (14,5%) пациентов в раннем послеоперационном периоде были с разведённой грудиной. В отдалённом периоде зафиксирован 1 летальный случай во второй группе. Рестеноз на дуге аорты развился у 11 (14,4%) пациентов: у 7 (13,4%) пациентов первой группы и у 4 (16,6%) второй группы. Повторные вмешательства по поводу рестеноза на выходном тракте правого желудочка и легочной артерии проведены 9 (11,8%) пациентам: 2 (3,8%) пациентам первой группы и 7 (29,1%) пациентам второй группы. Продолжительность отдаленного периода наблюдения составила от одного месяца до 9,1 года (среднее значение 3,7±2,8 лет). По данным анализа Kaplan-Meier показатель кумулятивной доли пациентов без повторных операций в отдаленном периоде наблюдения спустя 1 год и последующие 7 лет оставался постоянным и составил 82,8% для группы с одноэтапной коррекцией и 75,0% для группы с двухэтапной коррекцией. Случаев компрессии трахеи, главных бронхов, неврологических осложнений в отдаленном периоде не зафиксировано.

Хирургическая коррекция ТМА в сочетании с гипоплазией дуги аорты у младенцев является эффективной с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Проведенное исследование выявило лучшие непосредственные и отдаленные результаты одноэтапной коррекции в сравнении с двухэтапным лечением. Авторы статьи рекомендуют одноэтапную коррекцию как метод выбора при хирургическом лечении ТМА в сочетании с гипоплазией дуги аорты.

რეზიუმე

მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის და აორტის რკალის ჰიპოპლაზიის ქირურგიული მკურნალობის შედეგები

¹ი. ტრუბა, ²მ. რაღჩენკო, ³ა. გოლოვენკო, ¹მ. ბერიძე, ¹ვ. ლაზორიშინცი

¹ნ. ამოსოვის სახელობის გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული ინსტიტუტი; ²ბავშვთა კარდიოლოგიისა და კარდიოქირურგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აორტის რკალის ჰიპოპლაზიასთან შერწყმული მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის ქირურგიული მკურნალობის უშუალო და შორეული შედეგების ანალიზი.

2010-2019 წწ. პერიოდში ნ. ამოსოვის სახელობის გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული ინსტი-

ტუტსა და ბავშვთა კარდიოლოგიისა და კარდიოქირურგიის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრში 76 ჩვილს ჩატარდა აორტის რკალის ჰიპოპლაზიასთან შერწყმული მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის ქირურგიული მკურნალობა. კვლევის ჯგუფი შეადგინა პაციენტებმა ორპარკუტიანი ფიზიოლოგიით და შემდგომი ორპარკუტიანი კორექციით. მამრობითი სქესის პაციენტი იყო 49 (64%), მდედრობითი - 27 (36%); პაციენტების საშუალო ასაკი - 1,1±0,5 თვე, სხეული საშუალო მასა - 3,7±1,4 კგ. პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი - 52 (68%) პაციენტი, ვისაც ჩატარდა მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის ერთეგაპიანი კორექცია და აორტის რკალის პლასტიკა, II ჯგუფი - 24 (32%) პაციენტი ორეგაპიანი მკურნალობით, რომელთაც პირველ ეტაპზე ჩატარდა აორტის რკალის პლასტიკა და ფილტვის არტერიის დაფიქრობა, ხოლო მეორე ეტაპზე - მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის კორექცია. I ჯგუფის 24 (46%) პაციენტს აორტის რკალის რეკონსტრუქციის დროს ჩატარდა სელექციური ანტეგრადული ცერებრული პერფუზია.

საერთო ჰოსპიტალურმა ლეტალობამ შეადგინა 5,3% (n=4). I ჯგუფში ჰოსპიტალურმა ლეტალობამ შეადგინა 3,8% (n=2) და იყო სარწმუნოდ ნაკლები, ვიდრე II ჯგუფში - 8,3% (n=2), p<0,05. 8 (14,5%) პაციენტი აღრეულ მისტოპერაციულ პერიოდში იყო გასსნილი მკერდის ძვლით. შორეულ პერიოდში II ჯგუფში დაფიქსირდა ერთი ლეტალური შემთხვევა. აორტის რკალის რესტენოზი განუვითარდა 11 (14,4%) პაციენტს: 7-ს (13,4%) - I ჯგუფიდან, 4-ს (16,6%) - მეორე ჯგუფიდან. რესტენოზის გამო განმეორებითი ჩარევა მარჯვენა პარკუტის გამოსავალ ტრაქტზე და ფილტვის არტერიაზე ჩატარდა 9 (11,8%) პაციენტს: 2-ს (3,8%) - I ჯგუფიდან, 7-ს (29,1%) - მეორე ჯგუფიდან. დაკვირვების შორეული პერიოდის ხანგრძლივობამ შეადგინა 1 თვიდან 9,1 წლამდე (საშუალოდ - 3,7±2,8 წელი). Kaplan-Meier-ის ანალიზის მონაცემების მიხედვით, განმეორებითი ოპერაციის გარეშე პაციენტების კუმულაციური წილი შორეულ პერიოდში 1 წლის შემდეგ და შემდგომი 7 წლის განმავლობაში იყო მუდმივი და შედგენდა ერთეგაპიანი კორექციის ჯგუფისთვის 82,8%-ს, ორეგაპიანისათვის - 75%-ს. ტრაქტის და მთავარი ბრონქების კომპრესიის, ნევროლოგიური გართულებების შემთხვევები შორეული პერიოდში არ დაფიქსირებულა.

მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის, კომორბიდული აორტის რკალის ჰიპოპლაზიით, ქირურგიული კორექცია ჩვილებში ეფექტურია და აქვს კარგი უშუალო და შორეული შედეგები. ჩატარებული კვლევით გამოვლინდა ერთეგაპიანი კორექციის უკეთესი უშუალო და შორეული შედეგები, ორეგაპიან მკურნალობასთან შედარებით. ავტორები რეკომენდებულად თვლიან ერთეგაპიან კორექციას, როგორც არჩევის მეთოდს მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის და მასთან შერწყმული აორტის რკალის ჰიპოპლაზიის ქირურგიული მკურნალობის დროს.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ACUTE LYMPHADENITIS IN CHILDREN

Herasymenko O., Klimanskyi R., Zharikov S., Herasymenko V.

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

In childhood acute lymphadenitis (AL) account for 20 to 51% of purulent-inflammatory diseases in pediatric surgical hospitals. Lymphadenitis (LA) is a disease that is manifested as any enlargement of the lymph nodes (LN) of the inflammatory nature according to the classification of ICD where D is coded as L 04 (acute LA) and I 88 (non-specific LA). In the case of unknown etiology the term lymphadenopathy (LAP) is used at the stage of preliminary diagnosis or other cause of the enlargement of LN and it is coded as R 59 – the enlargement of the lymph nodes. At present there is no clear classification of LN lesions both in children and adults. The most common one is the distribution according to the etiological factor and the course of the inflammatory process but this classification does not fully meet all clinical requirements [1-3].

In Ukraine, however, a high percentage of BCGs has been recorded during recent years. The subclinical course, lack of expressiveness of the symptoms and specific ultrasound manifestations when compared with other lymphadenopathies which are up to 66% of the cases among children determine the difficulties in their differential diagnosis that often requires additional thin-needle aspiration biopsy [4,5].

The problem of differential diagnosis of LA and LAP is of great importance for doctors of many specialties including hematologists, oncologists, therapists, pediatricians, surgeons, infectiologists. The main problem in the diagnosis of this pathology is that the clinical picture of tumor and inflammatory lesions of LN is often very similar [6]. First of all it concerns inflammatory diseases of the tissues of the facial and submandibular area and the neck that constantly requires increased attention of surgeons and otolaryngologists because of stable frequency of the pathology, the increase in the number of the cases of severe infection, sometimes with atypical clinical manifestation, and also predisposition to long-term disease course. The children with purulent-inflammatory ailments of the facial and submandibular area account for 40 to 60% of the patients seeking help from a surgeon. The most severe cases among them are adenophlegmones of the face and the neck [7,8].

Despite significant advances in diagnostics up to 40% of the children have diagnostic errors at the stages of their examination and treatment due to the absence of a classic clinical picture, especially in young children. Immaturity of the immune system and aggressiveness of pathogens cause a rapid course of LA with frequent development of purulent complications requiring surgical intervention [9,10].

The aim of the study is to determine the clinical and laboratory characteristics of acute lymphadenitis in children.

Material and methods. The study was performed using retrograde analysis of diagnosis and treatment of 158 children with acute lymphadenitis of non-specific and specific etiology, different localization (submandibular, cervical, axillary, inguinal and other peripheral localization) who were treated at the inpatient department in the pediatric surgery of MHCF “Local oncologic dispensary of Kramatorsk” from 2015 to 2019. Among the inpatient children there were 86 (54.4%) boys and 72 (45.6%) girls. The age of the patients ranged from 2 months to 18 years. The average age of the patients was 5 ± 0.61 years.

The surgical procedures were performed in 131 (82.9%) pa-

tients while the non-specific nature of the inflammatory process was confirmed in 102 (77.9%) patients taking into account the clinical course of the disease and the results of microbiological analysis. A specific inflammatory process was revealed in 29 (22.1%) patients. It was clinically found out that 18 (13.7%) children had BCG-lymphadenitis (confirmed by histological examination) and 11 (8.4%) patients had benign lymphoreticulosis (felinosis) among them. Felinosis was diagnosed on the basis of the clinical data: primary affect (regional LA), the results of the surgery and histological examination. Lymph node biopsy was performed only in case of the absence of positive dynamics during conservative treatment and during the subacute period.

Of course, the leading criterion for microscopic examination is the architectonics of the lymph node and the cellular composition of the primary and secondary lymphoid follicles, germinal centers, paracortical area and medullary cords.

Owing to the fact that the enlargement of the lymph node (hyperplasia) in children can be caused not only by the inflammatory process in it, therefore during histological examination differential diagnosis was performed in particular with the following pathological processes (taking into account clinical course data):

- infectious (viral, bacterial, fungal, parasitic);
- malignant diseases (leukemia, lymphoma, solid tumor metastases);
- immunological disorders (histiocytosis from Langerhans cells, hemophagocytic lymphogistiocytosis, Kawasaki syndrome);
- autoimmune diseases: autoimmune lymphoproliferative syndrome, systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis, sarcoidosis, congenital immunological defects;
- congenital metabolic diseases that are diseases of accumulation (e.g., Niemann-Pick disease, Gaucher disease);
- associated with the use of certain medicines (phenytoin, hydralazine, procainamide, isoniazid, allopurinol, dapsone).

Thus, macroscopic changes of the lymph node or a group of the lymph nodes (the enlargement in size, pain, redness, pinching or softening, etc.) are not pathognomonic in many cases unlike histological, histochemical and immunohistochemical methods.

Histological examination was performed on the preparations made after the embedding of the tissue by the traditional method pouring into paraffin wax, preparing sections on a rotary microtome and staining with hematoxylin and eosin.

Clinical data, laboratory and instrumental methods were considered when analyzing the data from the inpatients' medical records. Based on the retrospective analysis of the findings of ultrasound diagnostics (ultrasound) the following stages of the inflammatory process were determined: initial destructive changes (the stage of serous inflammation), abscessing (the stage of purulent melting of the tissues of LN) and presence of complications in the form of soft tissue phlegmon.

Results and discussion. To make the diagnosis and to assess the clinical course of the inflammatory process in all the children there were taken into account the general clinical manifestations which were described in the section “locus morbi” (general condition, temperature response and its dynamics, the duration of the disease), the laboratory methods of the examination (general blood test, and namely: total leukocyte count, leukocyte formula, ESR; immunologic: determination of Ig M to *Bartonella henselae* (qualitative method). The disorder of the general

condition was observed in 92 (58.2%) children at the time of hospitalization, they were mainly children of young age having LA of the cervical and submandibular area. Local manifestations specified primarily by soreness and swelling in the area of LN were detected in 100% of the cases. High body temperature was observed in 111 (70.3%) children but only 13 (8.2%) children had its hectic level. Normothermia occurred in four cases (2.5%) of immunologically confirmed felonosis at the time of hospitalization and during treatment, and there was subfebrile condition in one case (0.6%). In the cases of purulent LA the normalization of the body temperature was observed after the surgery during the first 24-48 hours.

The laboratory results indicated the presence of the inflammatory process of infectious genesis at the time of hospitalization: leukocytosis with a shift of the leukocyte formula to the left in 87.3% (138 children), an increase in ESR in 70.9% (112 children). The analysis of the given data shows that the total content of leukocytes and ESR in the blood normalized in both groups of the children up to 7-8 days. In the case of using antimicrobial therapy accelerated normalization of the laboratory indicators was observed in the group of operated patients. On the third day leukocyte content, leukocyte formula and ESR indicators were within the age norm in 97.3% of the patients as opposed to the group of non-operated children where the normalization of these results was observed only on the fifth day.

According to the study performed by Tereshchenko S.Yu. the etiological spectrum of acute nonspecific lymphadenitis of 128 examined children was represented by Gr “+” – flora in 73% with the dominance of *S. aureus* (59.5%), less frequently – Gr “-” flora (27%). Among other gram-positive pathogens *Streptococcus pyogenes* were detected in 5.4% and *S. epidermidis* in 8.1%. The entrance gates of infection were the mucous membranes of the nose, oropharynx and carious teeth in 78.1% [2]. According to the studies performed by Talko M.O., Filonenko G.V. it was found out that LA in children was a consequence of bacterial etiology in 30% of the cases and it was of viral etiology in 22% of the cases. In other cases it was the result of toxoplasmosis or 36% mycobacterial infection, and it was failed to establish the cause of their increase in 12% of the cases [3]. According to the results of our research, while studying the species composition of the pathogens in children with AL and, accordingly, the choice of antibacterial therapy, it was determined that the etiological structure is represented mainly by gram-positive bacteria (67.6% *S.aureus*) in children of all ages (up to one year; from 1 to 16 years) but with age the range of infectious agents increases and microbial associations appear. Penicillins had the lowest antimicrobial activity against clinical strains of *S. aureus*, aminoglycosides, fluoroquinolones, oxazolidinones and glycopeptides had the highest one.

The laboratory parameters were determined during hospitalization in the surgical ward and on the third and on the fifth days; ultrasound of LN within the first 24 hours from the moment of hospitalization with performing a check-up examination after 48 hours, and the next time according to the parameters. Local changes and the body temperature were monitored daily. Based on the data from the case history special attention was paid to the past disease when LA occurred. The attention was also paid to determine a possible entrance gate for the infection, the duration of the disease and antibacterial therapy at the pre-hospital stage. Among the local manifestations the presence of enlarged LN, their size, tenderness, mobility, the relationship with the surrounding tissues, the condition of the skin over them, the presence of “fluctuation” symptom were noted. Cytograms of

post-operative wound smears were assessed additionally according to M.P. Pokrovskaya’s method in D.M. Steinberg’s modification by means of staining the smears with hematoxylin and eosin and calculating cellular elements (neutrophils, lymphocytes, macrophages, fibroblasts), bacteriological examination of wound secretions, the dynamics of the wound process (the terms of purification of the wound from purulent secretions and necrotic mass, disappearance of local hyperemia and swelling, appearance of granulation and the beginning of retraction at the edges of the wound).

During the first day of hospitalization all the patients having no clear clinical and laboratory picture of AL that required urgent surgery was performed ultrasound to determine the stage of the process and the differentiation with other pathology, monitoring at the stages of treatment. LN was studied in the position of the child lying on his back with the maximum identification of the lesion area. The assessment of the latter was performed both on the side of the lesion and contralateral. Special preparation for the examination wasn’t conducted. If necessary, ultrasound-guided diagnostic puncture was performed under general anesthesia. Each time ultrasound was used to determine several parameters, namely: the shape (rounded/oval), the contours (clear/unclear; even/uneven), the differentiation of the cortical layer, the presence or the absence of the part of LN hilum, maximum (longitudinal L (long)) and minimum (transverse or anterior-posterior size S (short)) sizes, thickness of the cortex and hilum, echogenicity and echostructure, the nature of vascularization by means of color Doppler mapping (CDM), as well as the state of the parathyroid tissues and surrounding structures (adjacent vessels, muscles). It should be noted that to determine the nature of the lesion, primarily benign or malignant, an important role is played by Solbiati index the ratio of long to short axes (L/S). According to the sources of the literature if it is more than 2 then this type of LN is characterized by benign lesions and if it is less than 2 it is characterized by malignant [4].

Using Dopplerography study such qualitative characteristics of vascularization as the presence or absence of intranodal blood flow and the type of blood flow were assessed. At the same time it was impossible to find the optimal conditions for the assessment of quantitative characteristics of blood flow in the case of small sizes of intranodal vessels as well as in children of young age. The main survey was conducted in B- and CDM modes.

Repeated ultrasound was performed at all the stages of the treatment to assess its effectiveness. This method was also used to assess the course of the postoperative wound process, first of all, to determine the dynamics of reduction of purulent cavity, to identify possible purulent leaks and to determine the time of drainage removal from the wound. Using shear wave elastography (SWE) at different stages of the inflammatory process the study of LN stiffness was performed in 32 patients (20.3%) on an ultrasound apparatus equipped with the function of a 7.5-11.5 MHz linear sensor. This type of diagnosis is a type of ultrasound study which performs color elastic mapping in the study area. The control volume determines the quantitative characteristic of the stiffness of LN tissue in kPa. In this mode the mapping value is the error δ which is a part of the noise component in the signal of tissue movement in determining its rigidity (Young’s modulus). All studies used a standard range of color scale from dark blue (0 kPa) to bright red (60 kPa). In cases of heterogeneous LN structure its stiffness was determined in several areas. This study was also carried out on the contralateral side. We additionally assessed its structure, determined the total area of altered areas and its ratio to the total area of the lymph node (in %) at different stages of inflammation based on the analysis of color mapping.

Bhagat V. et al. discovered that 70% of pediatric patients had unilateral reactive lymphadenopathy while 30% of them had bilateral lesions. However, Engelis A. et al. reported that a bilateral process was revealed in 91% of the children with reactive LN. Bacterial and tuberculous LA tend to be unilateral (100%) in contrast to reactive hyperplasia. It was reported that the latter was common in the area of submandibular (87%), preauricular or parotid (9%) and submental (3%) lymph nodes, at the same time 98.6% of patients had unilateral enlargement of the nodes [11,12]. Unilateral lesions are also more common than bilateral lesions in Kawasaki disease. Reactive hyperplasia is the main cause of the enlargement of the cervical lymph nodes in children and it accounts up to 98% of the cases, primarily submandibular and cervical regions [13]. Although reactive nodes tend to be smaller than in infectious or bacterial LA and lymphoma. However, the size of LN cannot be used as the only criterion for differential diagnosis of LAP in children. It was reported that cervical LN in Kawasaki disease, bacterial LA and Epstein-Barr infection had similar sizes.

Thus, the main diagnostic methods of the stage of the inflammatory process in affected LN were ultrasound which was applied to all the patients of the experimental group (158 children) and SWE that was performed in 32 (20.3%) patients, if necessary, diagnostic puncture 68 (43.04%) children. This manipulation was performed by puncturing the area of maximum infiltration to an average depth of 2 cm with a special thick needle where the purulent area was most likely located and its search by aspiration from several point or under ultrasound control. This manipulation was performed in all 27 (17.1%) patients from non-operated patient group where only 7 (25.9%) children had hemorrhagic content and there was no content in the other 74.1% of the cases at all. 41 (25.9%) patients had purulent content after that the surgery was performed opening and drainage of AL. 17 (62.9%) children who didn't have any surgery managed to avoid extra puncture surgical procedure and the disease was treated conservatively due to the use of SWE.

The results of ultrasound examination are confirmed in 100% of the cases during a surgical procedure in case of abscessing and suspicion of its beginning and the pus was obtained only in 1 case when revealing infiltration.

The use of antibacterial therapy in children's AL is pathogenetically justified. Using this type of therapy in the treatment of bacterial LA accelerated rates of normalization of the body temperature response, the laboratory parameters and local manifestations during intravenous administration of the drug were noted both during the stage of serous inflammation and abscessing. The use of antibacterial therapy by the children at the initial stage of destruction of LN (according to the data of ultrasound) made it possible to avoid further abscessing and achieve recovery in a conservative way.

Surgical treatment which was performed in 82.9% of the cases (131 children) was administered on the background of antibacterial therapy (cephalosporins of II-III generations). As for 11 patients (8.4%) who were diagnosed with felinosis a differential approach was used depending on the course, local manifestations and dynamic ultrasound data. According to the treatment protocols desensitizing and analgesic drugs were also used in the postoperative period.

According to the clinico-laboratorial picture, local manifestations, dynamic ultrasound control and diagnostic puncture AL was detected at the abscessing stage and surgical treatment of 131 children was performed. Cervical and submandibular localization of AL was diagnosed in 52 (39.7%) patients, in the

inguinal area 48 (36.6%), axillary 31 (23.7%). The localization of LA was one-sided in 127 children (96.9%). The causal factors for the occurrence of AL were found in 98 (74.8%) children, ARVI was complicated by bacterial infection 31 (31.6%), tonsillitis, pharyngitis 22 (22.4%), suppurative skin diseases 16 (16.3%), cat scratches 11 (11.2%), vaccination 18 (18.5%).

According to the clinical data in some cases the uncertainty of the nature of the pathological process led to the performance of open biopsy of the lymph node in 131 (82.9%) patients with a diagnostic aim. The nonspecific nature of the inflammatory process was confirmed in 102 (77.9%) patients. In fact, it is reactive lymph node hyperplasia – the enlargement of the lymph node (limadenitis) caused by the immune response to the remote zone of infection, generalized infection, autoimmune processes. It is impossible clinically to differentiate reactive lymph node hyperplasia and other pathological processes in it in most patients before performing a biopsy. The enlargement of the lymph nodes can be interpreted as lymphadenitis in the following cases:

clear association of enlarged lymph nodes with primary area of inflammation, with the location in one or adjacent anatomic areas;

the presence of clear signs of local inflammation: redness of the skin over the lymph node, the glomeration of the lymph node with the skin or subcutaneous tissue, fluctuation, fistula formation;

the lymph node enlargement because of infectious disease where the diagnosis is determined by other dominant signs.

In most studied cases there was acute purulent lymphadenitis caused by purulent bacteria: histological structure of the node was effaced, there were marked abscesses with pus of different sizes (purulent detritus and neutrophilic leukocytes) which are surrounded by a red border (full-blood vessels).

In other cases, it is logical to use the term "enlargement of the lymph nodes" or "lymphadenopathy" that emphasizes the ambiguity of the pathological process in the lymph node itself.

Specific inflammatory process was detected in 29 (22.1%) patients, among them BCG-lymphadenitis was clinically revealed in 18 (13.7%) children that was confirmed by the results of histological examination where the changes resembled the histomorphological picture of acute productive-cellular (specific) inflammation with the accumulation of monocytes and macrophages around damaged areas with serous-fibrinous or leukocyte infiltration. Sometimes there were mature macrophages or epithelioid cells and giant cells with many nuclei (with a horseshoe-shaped or annular nucleus position) as a sign of a longer process.

11 (8.4%) patients had benign lymphoreticulosis (felinosis, Mollera granuloma) a cat scratch disease caused by Bartonella henselae. Histological examination of lymph nodes revealed inflammatory infiltrates with hyperplasia of the reticular cell, sometimes there was the presence of brucellous granules (area exudative inflammatory changes of serous nature).

All the operated patients underwent AL opening and drainage of the abscess cavity. The location of the incision was determined by palpation in the area of the greatest "softening". According to standard techniques the surgery was performed draining a purulent cavity with the help of a rubber drainage and the following carrying out under the gauze bandages soaked with hypertonic solution at the stage of exudation and soaked with hyperosmolar ointments at the stage of granulation and epithelialization.

Dynamic ultrasound monitoring of the condition of the postoperative wound was performed during the postoperative treatment. It ensured effective control over the course of the exudative-reparative process, helped to determine the efficacy of drainage of the purulent zone taking into account the depth of the abscess cavity and the lack of the possibility of visual con-

trol. This method also made it possible to assess the adequacy of the surgical procedure with its possible correction of the treatment and determination of the time of drainage removal. The absence of anechoic areas on the echograms, the preservation of the structure of the lymph node and the absence of periadenitis phenomena confirmed the absence of pus in the depth of the wound that in turn allowed the drainage to be removed.

Due to US in the dynamics the accumulation of purulent content in the depth of the wound was revealed in 29 children of young age (22.1%) during the first days of the postoperative period (1-2 days) despite its draining owing to clear soft tissue swelling which created a “lock” effect that required re-draining of the wound and that was not noted in older children.

Thus, sonography allowed to identify the stage of purulent melting, localize the process in details, follow the dynamics and to prevent possible complications. The method also allowed tracing the result of treatment after the surgery.

Conclusions. 1. Using retrospective analysis it has been found out that clinical course of AL in children differs depending on their age and the etiological factor with LA prevalence of the cervical and submandibular area (73%) in children under 3 that occurs because of bacterial complications in cases of ARVI (31.6%) while the lesions of the axillary and inguinofemoral areas (60.3%) were predominant in children over 3; specific LAs in children under 3 were represented by BCGs (8.4%) and felinosis (13.4%) with subclinical course and dominance of only local manifestations after being 3 years old.

2. 62.9% of the children who did not undergo any surgery were able to avoid being performed extra puncture and the disease was treated conservatively due to shear wave elastography.

REFERENCES

1. Talko M.O., Filonenko G.V. The characteristics of the species composition of the pathogens in purulent lymphadenitis in children and the choice of antibacterial therapy // *Clinical surgery*. 2018; 85 (2): 42-44.
2. Tereshchenko S.Yu. Cervical lymphadenopathy of infectious etiology in children: the questions of differential diagnosis // *Children's infections*. 2013; 12 (1): 36-42.
3. Vojtshovskiy V.V., Landyshev Y.S., Grigorenko A.A., Govorov N.D. Differential diagnosis in lymphadenopathy syndrome. *New St. Petersburg medical records*. 2014; 1: 32-43.
4. Nagornaya N.V., Bordyugova E.V., Vilchevskaya E.V. etc. Lymphadenopathy in children // *Child's health*. 2013; 6: 166-176.
5. Pavlenko O.V., Bida R.Yu. Clinico-microbiological aspects of the state of facial and neck phlegmon // *Archives of Clinical Medicine*. 2015; 21 (2): 46-49.
6. Georget E., Gauthier A., Brugel L., Verlhac S., Remus N., Epaud R., Madhi F. Acute cervical lymphadenitis and infections of the retropharyngeal and parapharyngeal spaces in children. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2014; 14:8.
7. Tsvetanov T. Acute lymphadenitis and affected spaces: A systematic Review. *Intern J of Applied Dental Sciences*. 2017; 3 (1): 32-34.
8. Mohamed A.M., Mohamed A.E., Heba A., Elaziz A. Evaluation of the role of sonoelastography in diagnosis of enlarged cervical lymph nodes. *The Egypt J of Radiology and Nucl. Med*. 2017; 48: 381-391.
9. Suhasini B. Role of High Resolution Ultrasonogram and Elastography In Cervical Lymphadenopathy. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2018; 17 (3): 5-10.
10. Safont M., Angelakis E., Richet H., Lepidi H., Fournier P.,

Drancourt M., Raoult D. Bacterial Lymphadenitis at a Major Referral Hospital in France from 2008 to 2012. *J Clin. Microbiol*. 2014; 52 (4): 1161-1167.

11. Bhagat V, Shah P, Patel C. Frequency of tuberculosis in cervical lymphadenopathy. *Int J Med Sci Public Health*. 2016; 5: 666-670.

12. Engelis A, Kakar M, Meikšāns R, Petersons A. BCG-SSI® vaccine-associated lymphadenitis: Incidence and management. *Medicina*. 2016; 52: 187-191.

13. Masih A, Ellison S, Moffett KS. Incomplete Kawasaki Disease Presenting with Fever and Cervical Lymphadenitis in a 10-Year-Old Child. *J Otolaryng and Rhinol*. 2019; 5(1): 1-3.

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ACUTE LYMPHADENITIS IN CHILDREN

Herasymenko O., Klimanskyi R., Zharikov S., Herasymenko V.

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

The aim of the study is to determine the clinical and laboratory characteristics of acute lymphadenitis in children.

The study was performed using retrograde analysis of diagnosis and treatment of 158 children with acute lymphadenitis of nonspecific and specific etiology, different localization (submandibular, cervical, axillary, inguinal and other peripheral localization) who were treated at the inpatient department in the pediatric surgery of MHCF “Local oncologic dispensary of Kramatorsk” from 2015 to 2019. Among the inpatient children there were 86 (54.4%) boys and 72 (45.6%) girls. The age of the patients ranged from 2 months to 18 years. The average age of the patients was 5.8 ± 0.61 years. The surgical procedures were performed in 131 patients (82.9%) while the non-specific nature of the inflammatory process was confirmed in 102 patients (77.9%) taking into account the clinical course of the disease and the results of microbiological analysis. A specific inflammatory process was found out in 29 patients (22.1%). It was clinically detected that 18 children (13.7%) had BCG-lymphadenitis (confirmed by histological examination) and 11 patients (8.4%) had benign lymphoreticulosis (felinosis) among them.

Due to the use of shear wave elastography 62.9% of the children were able to avoid any surgery, extra puncture and they were treated conservatively.

Keywords: lymphadenitis, ultrasound, puncture, surgical treatment.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ЛИМФАДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ

Герасименко А.И., Климанский Р.П., Жариков С.О., Герасименко В.В.

Донецкий национальный медицинский университет, Лыман, Украина

Цель исследования – определение клинико-лабораторных характеристик острых лимфаденитов у детей.

Исследование выполнено на основе ретроградного ана-

course of a patient who has the index diseases under study. Patients with JIA have the highest rate of cardiovascular risk factors, osteoporosis, uveitis, asthma and atopic diseases [4]. Liver damage is not included into already recognized indexes, such as Juvenile Arthritis Damage Index (JADI), which is composed of two parts, one devoted to the assessment of articular damage (JADI-A) and one devoted to the assessment of extraarticular damage (JADI-E) [14].

It is known to be methotrexate (MTX), which is metabolized by liver, the “Gold standard” of JIA management. Methotrexate use is associated with an increased risk of elevated transaminase levels; however the risk of an increased risk of serious liver adverse events with modern methotrexate monitoring protocols appears to be extremely low at present, but long-term follow-up studies of patients with mild transaminase elevations are needed [3].

Amyloidosis, extracellular accumulation of amyloid A, leading to multiple organ failure, especially kidney and liver failure, is a serious complication of JIA [11]. An unawareness of development mechanisms and stages of amyloidosis is possible can lead to the underreporting of liver disorders at children with juvenile idiopathic arthritis.

Liver disturbance, although not characteristic of JIA, is common and it has been attributed not only to the liver disease associated with rheumatoid diseases themselves but also to many other factors, such as fatty infiltration, drug toxicity, thrombotic accidents, or autoimmune liver disease [7, 11]. Liver fibrosis results from chronic damage to the liver in conjunction with the accumulation of ECM proteins, which is a characteristic of most types of chronic liver diseases [10]. The accumulation of extracellular matrix (ECM) proteins distorts the hepatic architecture by forming a fibrous scar, and the subsequent development of nodules of regenerating hepatocytes defines cirrhosis. After an acute liver injury, parenchymal cells regenerate and replace the necrotic or apoptotic cells. This process is associated with an inflammatory response and a limited deposition of ECM. If the hepatic injury persists, then eventually the liver regeneration fails, and hepatocytes are substituted with abundant ECM, including fibrillar collagen. The distribution of this fibrous material depends on the origin of the liver injury [5]. It is asymptomatic in the most cases in childhood and lack diagnosed by noninvasive methods, but can play significant role in the development of co-morbidity in adulthood. The onset of liver fibrosis is usually insidious, and most of the related morbidity and mortality occur after the development of cirrhosis [15].

Histologic examination is useful in identifying the underlying cause of liver disease and assessing the necroinflammatory grade and the stage of fibrosis. Specific staining of ECM proteins (e.g., with Sirius red) can be used to quantify the degree of fibrosis, using computer-guided morphometric analysis. The liver biopsy, an invasive procedure, is still the gold-standard method for detecting changes in liver fibrosis. Scores that include routine laboratory tests, such as platelet count, aminotransferase serum levels, prothrombin time, and serum levels of acute phase proteins have been proposed [9]. Serum levels of proteins directly related to the hepatic fibrogenic process are also used as surrogate markers of liver fibrosis [8], including N-terminal propeptide of type III collagen, hyaluronic acid, tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1), and YKL-40. Although these scores are useful in detecting advanced fibrosis (cirrhosis) in adult patients, as well as minimal or no fibrosis, they are not effective for differentiating intermediate grades of fibrosis. Also, fibrosis-specific markers may reflect fibrogenesis in other organs (i.e., pancreatic fibrosis in alcoholic patients). Hepatic fibrosis

can be estimated by imaging techniques. Ultrasonography, computed tomography, and MRI can detect changes in the hepatic parenchyma due to moderate to severe fibrosis [9]. Therefore, there is a need for reliable, simple, and noninvasive methods for assessing liver fibrosis. The long-term risk of comorbidities in JIA patients is uncertain and guidance on risk assessment is not currently available. An underreporting or unawareness of comorbidities by rheumatologists is possible; guidance on risk assessment in children with JIA is needed [7].

The aim of the research was to determine liver lesion in patients with Oligoarticular and RF-negative Polyarticular forms of JIA by noninvasive methods depending on duration of Methotrexate treatment.

Material and methods. The study included 42 patients with Rheumatoid factor (RF) negative oligo- and polyarticular joints forms of JIA from 3 to 18 years old. The average age was 166.14 ± 53.43 months. Patient's diagnosis was based on the 2nd revision of ILAR classification for JIA in Edmonton (2001) [12]. Duration of disease was within 5 months to 16 years and on average indicated 93.65 ± 67.14 months. All patients were treated with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and MTX in the standard dose $12-15 \text{ mg/m}^2$, in addition, 35.71 % of them took immunobiological agent (adalimumab) in standard pediatric dosage. All children were investigated by physical examination, Echsonography of joints, heart and internal organs of abdomen, joints' Xray, biochemical tests including measurement of alanine aminotransferase (ALAT), aspartate aminotransferase (ASAT), haptoglobin, triglycerides, gamma glutamine transferase (GGT), apolipoprotein-A (Apo-A), a2-macroglobulin, cholesterol levels. The equation for calculating the FibroTest score regression coefficient had been done according U.S. patent 6,631,330 [13], which had chosen as a noninvasive method to determination of liver damage.

Firstly, liver function dependence on duration of MTX treatment was analyzed. For this, studying children were divided into 3 groups according to duration of MTX use. Group I consisted of 9 children with duration of MTX treatment from 6 months to 1 year, Group II – 15 patients treated with MTX for 1 up to 5 years, Group III – 18 patients treated with MTX longer than 5 years (up to 14). Also, patients have been analyzed accordingly to results of FibroTest dividing into 2 groups: Group A included 6 patients who were diagnosed with fibrotic liver lesion F1-F2 and Group B consisted of 36 children who had F0 corresponding to FibroTest result.

Student –Fisher Test, Mann - Whitney U-test, and “Statistica +” for Windows were used for the statistical processing of the data.

Results and discussion. Analysis of liver function showed that increased level of ALAT was prominent (40 %) in children from Group II with duration of treatment from 1 up to 5 years in comparison with other studied patients ($p < 0.05$). It might have been associated with hepatotoxicity of the most active MTX treatment at that moment and as a sign of liver cytolysis. 17 % of children of Group III with MTX taking more than 5 years had increased GGT content, which most probably was caused by damage of liver cellular membrane under the prolonged autoimmune inflammation. Metabolic liver function was not changed because levels of Apo-A, haptoglobin, total bilirubin, cholesterol were within normal limits due to all stages of MTX taking. The increased level of a2-macroglobulin as a predictor of liver fibrosis was determined in all studying groups with the average frequency 36 % and it did not correspond to the duration of MTX treatment.

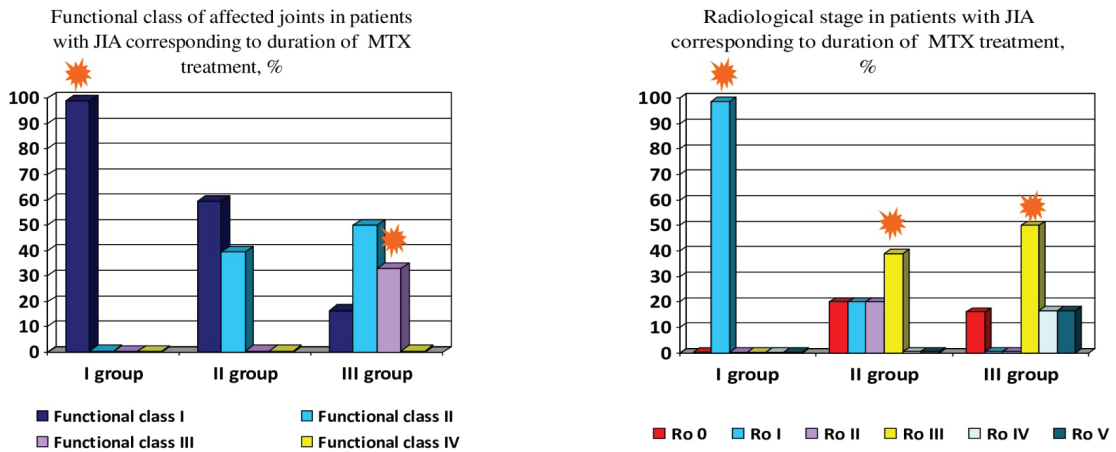


Fig. 1. Joints functional class and radiological stage by Steinbrocker score in comparison groups

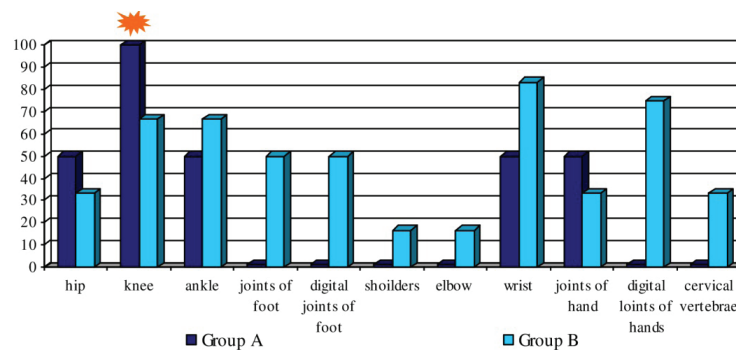


Fig. 2. Joints lesion in comparison groups, %

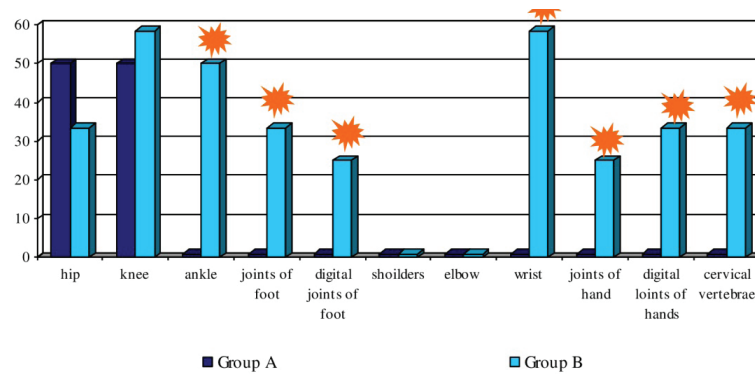


Fig. 3. Symmetrical joints in comparison groups, %

In spite of prolonged treatment progression of JIA due to increasing of disease duration was determined according assessment of joints functional class and radiological stage ($p < 0.05$) (Fig. 1).

According to FibroTest score regression 14 % of patients had liver fibrosis F1-F2 and were indicated as a comparison Group A. Presence of liver fibrosis accordingly FibroTest results did not depend on duration of MTX treatment. All 6 patients of Group A were male with Oligoarticular form of JIA and had not any clinical symptoms of liver damage.

Joints lesion of children of Group A was characterized by more frequent inflammation of knee joints and presence of regional hypomyotrophy (100 % versus 58 %, $p < 0.001$) (Fig. 2).

Joints lesion of patients of group B included more frequent

symmetrical inflammation of ankle, wrist, temporomandibular joints, joints of foot, digital joints of hands and cervical vertebrae ($p < 0.001$) (Fig. 3).

Difference in clinical presentation between comparison groups is most probably associated with form of JIA than presence of risk of liver fibrosis.

Conclusion.

According to our findings, patients using MTX for JIA management had joint damage progresses despite usage of MTX. Hepatic cytolysis has the most frequently appeared within 15 years of MTX taking.

Risk of liver fibrosis does not depend on duration of MTX using. Difference in clinical presentation between comparison groups is most probably associated with form of JIA than presence of risk of liver fibrosis.

REFERENCES

1. Bogmat L.F., N.S. Shevchenko A systemic type of juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis in children and adolescents: new in the treatment (review of literature and own observations) // Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:505-13
2. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M. et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment // Med Princ Pract 2018; Vol.27, No. 6:501–507. <https://doi.org/10.1159/000493390>
3. Conway R et al. Risk of liver disease in methotrexate treated patients // World J Hepatol. 2017 September 18; 9(26): 1092-1100. doi: 10.4254/wjh.v9.i26.1092
4. Elizabeth J. Coulson Wan-Fai Ng Iain Goff Helen E. Foster. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. // Rheumatology, Volume 52, Issue 7, 1 July 2013, Pages 1163–1171, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket106>
5. Gulsum Ozlem Elpek Cellular and Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Liver Fibrosis: An Update / World J Gastroenterol. 2014 Jun 21; 20(23):7260-76. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7260.
6. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review//Journal of Autoimmunity. 2015 Nov; Vol.64. p. 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.002>
7. Klotsche J, Betenstehl N, Ganser G, Seipelt E, Tatsis S, Weidemann H.F., Foeldvari I, Horneff G, Minden K. Frequency of comorbidities in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis – results of an observational cohort study // Arthritis Rheumatol 2017; 69 (supl.10).<https://acrabstracts.org/abstract/frequency-of-comorbidities-in-patients-with-juvenile-ideopathic-arthritis-results-of-an-observational-cohort-study>
8. Raab A, Sengler C, Niewerth M, Klotsche J, Horneff G, Zink A, Girschick H, Weber K, Minden K. Comorbidity profiles among adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results of a biologic register.// Clin Exp Rheumatol. 2013 Sep-Oct;31(5):796-802. PMID:23557722
9. Saim Dayan, Tuba Dal, Recep Tekin, Ozcan Deveci, Davut Ipek, et al. Non-invasive parameters in the assessment of liver fibrosis //Biomedical Research 2017; 28 (5): 2180-2184. <https://www.biomedres.info/biomedical-research/noninvasive-parameters-in-the-assessment-of-liver-fibrosis.html>
10. Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015 Jul;22(7):512-8. doi: 10.1002/jhbp.245. Epub 2015 Apr 13
11. Tadashi Nakamura (June 12th 2013). Therapeutic Strategies in Amyloid A Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis, Amyloidosis, Dali Feng, IntechOpen. doi: 10.5772/53801. Available from: <https://www.intechopen.com/books/amyloidosis/therapeutic-strategies-in-amyloid-a-amyloidosis-secondary-to-rheumatoid-arthritis/>
12. Tugal-Tutkun I, Quartier P, Bodaghi B. Disease of the year: juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis--classification and diagnostic approach. // Ocul Immunol Inflamm. 2014;22(1):56–63. doi:10.3109/09273948.2013.871565
13. U.S. patent 6,631,330. Diagnosis method of inflammatory, fibrotic or cancerous disease using biochemical markers. <https://patentimages.storage.googleapis.com>
14. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Buoncompagni A, Ruperto N, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of longterm damage in juvenile idiopathic arthritis. //Arthritis Rheum. 2005;52:2092–102.
15. Zhou W.-C., Zhang Q.-B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. // World J. Gastroenterol. 2014;20:7312–7324. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312.

SUMMARY

LIVER LESION IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS WITH DIFFERENT DURATION OF METHOTREXATE TREATMENT

¹Panko N., ¹Tsiura O., ^{1,2}Shevchenko N., ¹Zimnytska T.

¹V.N. Karazin Kharkiv National University, Department of Pediatrics No2; ²SI “Institute of Children and Adolescents Health Care of National Academy of Medical Sciences”, Kharkiv, Ukraine

The aim of the research was to determine liver lesion in patients with Oligoarticular and RF-negative Polyarticular forms of JIA by noninvasive methods depending on duration of Methotrexate treatment. The study included 42 patients with Rheumatoid factor (RF) negative oligo- and polyarticular joints forms of JIA from 3 to 18 years old. They were investigated by measurement of alanine aminotransferase (ALAT), aspartate aminotransferase (ASAT), haptoglobin, triglycerides, gamma glutamine transferase (GGT), apolipoprotein-A (Apo-A), a2-macroglobulin, cholesterol levels. The equation for calculating the FibroTest score regression coefficient had been done according U.S. patent 6.631.330. Student–Fisher Test, Mann - Whitney U-test were used for the statistical processing. In spite of MTX treatment progression of JIA was determined according assessment of joints functional class and radiological stage (p<0.05). Increased level of ALAT was prominent (40%) in children taken MTX for 1-5 years in comparison with other studied patients (p<0.05). 17 % of children who took MTX longer than 5 years had increased GGT content. Metabolic liver function was not changed because levels of Apo-A, haptoglobin, total bilirubin, cholesterol were within normal limits due to all stages of MTX taking. The increased level of a2-macroglobulin as a predictor of liver fibrosis was determined in all studying groups with the average frequency 36 % and it did not correspond to the duration of MTX treatment. According FibroTest score regression 14% of patients had liver fibrosis F1, which did not depend on duration of MTX treatment.

According to our findings, patients using MTX for JIA management had joint damage progresses despite usage of MTX. Hepatic cytolysis is most frequently appeared within 15 years of MTX taking. Risk of liver fibrosis does not depend on duration of MTX treatment.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, liver fibrosis, children, methotrexate.

РЕЗЮМЕ

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ

¹Панько Н.А., ¹Цюра О.Н., ^{1,2}Шевченко Н.С., ¹Зимницкая Т.В.

¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, кафедра педиатрии №2; ²ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, Украина

Цель исследования – определить изменения, происходящие в печени у пациентов с олигоартикулярной и РФ-негативной полиартикулярной формами ювенильного идио-

патического артрита, неинвазивным методом в зависимости от длительности лечения метотрексатом.

В исследование включены 42 пациента с олигоартикулярной и РФ-негативной полиартикулярной формами ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в возрасте от 3 до 18 лет. У пациентов определены уровни аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АСАТ), гаптоглобина, триглицеридов, гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ), аполипопротеина-А (Апо-А), а2-макроглобулина, холестерина. Коэффициент регрессии FibroTest выполнен в соответствии с патентом США 6.631.330 для определения наличия риска фиброза печени. Для статистической обработки использованы параметрические и непараметрические методы, тест Стьюдента-Фишера, U-критерий Манна-Уитни.

Дети разделены на 3 группы в зависимости от длительности терапии метотрексатом (МТХ). I группа состояла из 9 пациентов, принимающих МТХ в течение 6-12 месяцев, II группа – 15 пациентов, принимающих МТХ в течение 1-5 лет и III группа – 18 пациентов, принимающих МТХ на протяжении 5-14 лет. Согласно результатам FibroTest проанализированы фиброзные изменения: группа А включала 6 детей с F1-F2 и группа Б – 36 детей с отсутствием фиброза F0.

Согласно определению функционального класса и рентгенологической стадии, несмотря на лечение МТХ, отмечалось прогрессирование ЮИА ($p < 0,05$). У 6 (40%) детей, которые принимали МТХ в течение 1–5 лет, отмечался повышенный уровень АЛАТ в сравнении с другими пациентами ($p < 0,05$). 3 (17%) детей с длительностью приема МТХ более 5 лет имели повышенное содержание ГГТ. Метаболическая функция печени была без изменений на протяжении всех этапов приема МТХ, поскольку уровни Апо-А, гаптоглобина, общего билирубина, холестерина находились в пределах нормы. Повышенный уровень а2-макроглобулина как предиктора фиброза печени определен во всех изучаемых группах со средней частотой 36% и не зависел от длительности приема МТХ. По данным FibroTest у 6 (14%) пациентов отмечался фиброз печени F1-F2, который не зависел от продолжительности лечения МТХ.

Согласно результатам, пациенты с ЮИА имели прогрессирующее повреждение суставов, несмотря на прием МТХ. Цитолиз печени чаще всего проявлялся в период наиболее агрессивного лечения МТХ – в течение 1–5 лет. Риск фиброза печени не зависел от продолжительности лечения МТХ.

რეზიუმე

ღვიძლის დაზიანება იუვენილური იდიოპათიური ართრიტით ბავშვებში მეტოტრექსატით მკურნალობის ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულებით

¹ნ.პანკო, ¹ო.ციურა, ^{1,2}ნ.შეჭენკო, ¹ტ.ზიმინცკაია

¹ხარკოვის ვ.კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, პედიატრიის №2 კათედრა;
²უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ბავშვთა და მოზარდთა ჯანმრთელობის დაცვის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის ოლიგოარტიკულური და რემოციტიდულფაქტორ-ნეგატიური (რფ-ნეგატიური) ფორმების მქონე პაციენტების ღვიძლში განვითარებული ცვლილებების შეფასება არაინვაზიური მეთოდით მეტოტრექსატით მკურნალობის ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულებით.

კვლევაში ჩართული იყო 3-18 წლის ასაკის 42 პაციენტი იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის ოლიგოარტიკულური და რფ-ნეგატიური პოლიარტიკულური ფორმებით. პაციენტებს განესაზღვრა ალანინამინოტრანსფერაზას, ასპარტატამინოტრანსფერაზას, პაპტოგლობინის, ტრიგლიცერიდების, გამა-გლუტამინტრანსფერაზას, აპოლიპოპროტეინ A-ს, ა2-მაკროგლობულინის, ქოლესტერინის დონეები.

FibroTest-ის რეგრესიის კოეფიციენტი შესრულებულია აშშ-ის პატენტის (6.631.330) მიხედვით ღვიძლის ფიბროზის რისკის არსებობის განსაზღვრისათვის. სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოყენებულია პარამეტრული და არაპარამეტრული მეთოდები, სტიუდენტ-ფიშერის ტესტი, მან-უიტნის U-კრიტერიუმი.

ბავშვები, მეტოტრექსატით მკურნალობის ხანგრძლივობის მიხედვით, დაყოფილი იყო სამ ჯგუფად.

ფუნქციური კლასის და რენტგენოლოგიური სტადიის განსაზღვრის მიხედვით, მეტოტრექსატით მკურნალობის მიხედვით, აღინიშნებოდა იდიოპათიური იუვენილური ართრიტის პროგრესირება ($p < 0,05$).

6 (40%) ბავშვს, რომელიც მეტოტრექსატს იღებდა 1-5 წლის განმავლობაში, აღინიშნა ალანინამინოტრანსფერაზას მომატებული დონე სხვა ბავშვებთან შედარებით ($p < 0,05$). 3 (17%) ბავშვს, რომელიც მეტოტრექსატს იღებდა 5 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში ჰქონდა გამა-გლუტამინტრანსფერაზას მომატებული შემცველობა. ღვიძლის მეტაბოლური ფუნქცია მეტოტრექსატის მიღების ყველა ეტაპის განმავლობაში იყო ცვლილებების გარეშე - პაპტოგლობინის, გამა-აპოლიპოპროტეინ A-ს, საერთო ბილირუბინის, ქოლესტერინის დონე იყო ნორმის ფარგლებში. ყველა შესწავლილ ჯგუფში აღინიშნა ა2-მაკროგლობულინის – ღვიძლის ფიბროზის პრედიქტორის – დონის მომატება საშუალოდ 36%-იანი სიხშირით, რაც არ იყო გამოწვეული მეტოტრექსატის მიღებაზე. FibroTest-ის მიხედვით, 6 (14%) პაციენტს აღინიშნა ღვიძლის ფიბროზი F1-F2, რაც არ იყო დამოკიდებული მეტოტრექსატით მკურნალობის ხანგრძლივობაზე.

კვლევის შედეგების მიხედვით, იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებს ჰქონდათ სახსრების პროგრესირებადი დაზიანებანი, მიუხედავად მეტოტრექსატით მკურნალობისა. ღვიძლის ციტოლიზი უფრო ხშირად ვლინდებოდა მეტოტრექსატით ყველაზე აგრესიული მკურნალობის პერიოდში – 1-5 წლის განმავლობაში. ღვიძლის ფიბროზის რისკი არ იყო დამოკიდებული მეტოტრექსატით მკურნალობის ხანგრძლივობაზე.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ STAT3 GOF, АУТОИММУННОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИНДРОМА

¹Усенова О.П., ¹Моренко М.А., ²Ковзель Е.Ф., ¹Шнайдер К.В., ¹Влащенко К.Г.

¹НАО «Медицинский университет Астана», кафедра детских болезней №1;

²Республиканский диагностический центр корпоративного фонда «Университетский медицинский центр»,
отдел клинической иммунологии, аллергологии, пульмонологии, Нур-Султан, Казахстан

STAT3 GOF - генетическое заболевание, при котором иммунные клетки чрезмерно активированы.

У пациентов с STAT3 GOF в большинстве случаев отмечается тяжелое раннее проявление аутоиммунного заболевания. Наиболее распространенными проявлениями аутоиммунитета являются нарушения со стороны эндокринной и кроветворной систем, а также желудочно-кишечного тракта, легких и печени. Одним из заболеваний щитовидной железы при болезни иммунной дисрегуляции (БИД) является аутоиммунный тиреоидит. Со стороны кроветворной системы наиболее ярко проявляются тромбоцитопении, которые могут быть опасными для жизни и требуют своевременного переливания крови или тромбоцитов. Энтеропатия вследствие аутоиммунного поражения слизистой оболочки кишечного тракта вызывает нарушение всасывания питательных веществ. У некоторых пациентов с STAT3 GOF отмечаются воспаления толстого кишечника, к примеру, неспецифический язвенный колит. Одним из клинических проявлений являются также аутоиммунный гепатит и спленомегалия.

Особенно часто у пациентов с STAT3 GOF проявляется аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (АЛПС) – заболевание, характеризующееся лимфопролиферативным синдромом и аутоиммунными цитопениями с высоким риском развития лимфомы. При АЛПС иммунные клетки в лимфатических органах увеличиваются с аномальной скоростью, при этом клиническая картина АЛПС широко варьируема и включает в себя синдромы лимфоидной пролиферации и аутоиммунных нарушений [7]. Увеличение лимфоузлов регистрируется у 80–100% пациентов. Они сливаются в массивные конгломераты до 10–12 см в диаметре, наблюдается вовлечение в процесс периферических, средостения, брюшной полости, забрюшинных лимфоузлов. Выраженные клинические признаки иммунодефицитного состояния в виде инфекционного синдрома представляют большую редкость для пациентов с АЛПС [7]. Вторым по частоте и значению клиническим проявлением АЛПС является спленомегалия (85-90%). Жизнеугрожающим осложнением для пациентов с АЛПС является травматический разрыв селезенки [7].

В 1967 г. Canale V.C. и Smith C.H. [3] впервые описали 5 случаев с симптомокомплексом АЛПС, включавшим лимфаденопатию и спленомегалию. В клиническом симптомокомплексе заболевание походило на лимфоидную опухоль, однако при патоморфологическом обследовании биоптата опухоль не подтвердилась.

Исследования Rieux-Laucat F. [9] подтвердили генетическую природу данной аномалии. Заболевание долгое время имело название синдрома Канале-Смита. В последующих исследованиях показано, что АЛПС может являться результатом мутаций в гене FAS, а также в генах других белков, участвующих в апоптозе [8]. В National Institutes of Health (Бетесда, США) под наблюдением находились 250 пациентов с АЛПС. Большинство из них имели мутации в гене

рецепторного белка FAS, около 1/3 - неизвестные мутации, затрагивающие функции других сигнальных белков, участвующих в апоптозе [10].

По данным Weinreich M.A. et al [11], при генетическом тестировании пациента с подозрением на STAT3 GOF с использованием панели из более, чем 150 известных генов, связанных с первичными иммунодефицитами, включая CTLA4, LRBA, STAT3, PIK3CD, PIK3R1, FOXP3, AIRE, FAS, FASLG и CASP10, выявлена новая гетерозиготная миссенс-мутация в STAT3 с.1255G>C, р.G419R, которая обнаружена в ДНК-связывающем домене STAT3 GOF мутаций.

Заболевание выявляется с равной частотой у мужчин и женщин. Средний период клинической манифестации составляет 2 года.

Fabre A. et al [5] описали у взрослого пациента клинический случай болезни STAT3 GOF, на установление диагноза которой потребовалось более 10 лет, в анамнезе ревматоидный артрит, частые бактериальные инфекции, аутоиммунная гемолитическая анемия, по показаниям выполнена двусторонняя торакотомия. Проведено генетическое тестирование на 207 иммуногенов, полиморфизмы определены в 3 из секвенированных генов: AIRE, PIK3R1 и STAT3, которые имеют связь с клинической картиной заболевания.

На сегодняшний день окончательный диагноз для заболеваний STAT3 GOF устанавливается посредством генетического тестирования и функциональных тестов, наблюдается снижение показателей основных классов иммуноглобулинов A, M, G.

Jäggle S. и соавт. [6] изучили 17 различных мутаций STAT3 GOF на путь передачи сигналов STAT3 и описали их корреляционную связь с клиническими проявлениями. Авторами сделан вывод, что STAT3 GOF имеет гетерогенный характер мутаций, который непосредственно связан с клиническими паттернами заболевания.

Лечение пациентов с заболеванием STAT3 GOF концентрируется на иммуносупрессии аутоиммунных проявлений и лечении инфекционного синдрома. Аутоиммунную тромбоцитопению часто лечат кортикостероидами или другими препаратами, подавляющими иммунитет. В некоторых случаях к стандартной терапии требуется добавление иммунодепрессантов. Результаты иммунологической оценки являются значимым критерием в профилактике бактериальных, грибковых или вирусных инфекций. Данные пациенты получают заместительную терапию иммуноглобулинами G.

При STAT3 GOF имеется сильная сигнатура с провоспалительным цитокином IL-6. Известно, что IL-6 является цитокином, который связан с развитием специфических аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита. Блокировка IL-6 с помощью лекарственных препаратов (тоцилизумаб) была эффективной у пациентов с STAT3 GOF. Как STAT1, так и STAT3 активируются в клетке после активации специфических белков, называемых киназами януса. Доступны два препарата, которые блокируют активацию STAT-протеинов янус-киназой: тофацитиниб и руксолитиниб.

По данным некоторых авторов [11], трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) успешно используется в качестве основного лечения пациентов с STAT3 GOF.

Ниже приводится клинический случай: Ребенок от 3 беременности и 2 родов. Рост при рождении 52 см, вес - 3000 грамм. Состояние при выписке удовлетворительное. Привит по календарю до 2 лет, рос и развивался согласно возрастным нормам. Аллергоанамнез и наследственность не отягощены. Ребенок болеет с 2-летнего возраста, частные респираторные вирусные и бактериальные инфекции, жидкий стул, увеличение шейных, подчелюстных, паховых лимфоузлов. На фоне антибактериальной терапии в динамике лимфатические узлы уменьшались. В последующем ребенок неоднократно госпитализирован на стационарное лечение по месту жительства с диагнозами острый бронхит, двусторонняя пневмония, энтероколит. Рекомендовано проведение консультации онколога, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов и спленомегалия.

В возрасте 4 лет ребенку проведена биопсия шейного лимфатического узла, по результатам гистологии установлена его реактивная гиперплазия. Согласно решению консилиума, поставлен диагноз первичного иммунодефицита (ПИД). Назначена пожизненная заместительная терапия иммуноглобулином G (Октагам) из расчета 0,2-0,4 г/кг 1 раз в 3-4 недели. В динамике ОРИ редкие, симптомы энтеропатии уменьшились. На фоне заместительной терапии уровень иммуноглобулина G повысился с 2,0 до 6,22 г/л.

Повторная госпитализация проведена спустя 8 месяцев. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости выявила увеличение над-, подпочечных, подмышечных, внутригрудных (паратрахеальные, бифуркационные, бронхопальмональные, параэзофагеальные, парааортальные), внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов; гепатоспленомегалия; субкапсульное образование правой доли печени; очаговые изменения по ходу междольной плевры справа; очаговые изменения обеих почек.

Проведена биопсия подчелюстных лимфоузлов справа. Цитологическое исследование: выраженная пролиферация лимфоидных клеток, умеренный полиморфизм ядер. Гистологическое исследование: строение нарушено за счет расширения паракортикальной зоны. В корковом слое имеются множественные первичные и вторичные лимфоидные фолликулы. Иммуногистохимическое исследование: признаки сиалоаденита, реактивная гиперплазия лимфатического узла.

Ребенок был обследован:

Общий анализ крови (1): Нв-65 г/л; эр.- $1.74 \cdot 10^{12}/л$; лейкоц.- $2,0 \cdot 10^9/л$; с/я-11%; п/я 1%; лимф-68%; моно-16%; Тр-4 тыс.; ретик.- 170%.

Общий анализ крови (2): Нв-150 г/л; эр.- $4,65 \cdot 10^{12}/л$; лейкоц.- $5,83 \cdot 10^9/л$; с/я-65,5%; лимф-28,1%; моно-16%; Тр-54 тыс.

Биохимия крови (1): IgA- 0,01г/л; IgM- 0,43 г/л IgG- 2,5г/л.

Биохимия крови (2): IgA- 0,25г/л; IgM- 3,93 г/л IgG- 5,06г/л.

Имунофенотипирование иммунного статуса (1): общее количество лейкоцитов снижено. Относительные показатели В-, Т-клеточных звеньев иммунитета и натуральных киллеров в пределах нормы.

Имунофенотипирование иммунного статуса (2): общее количество лейкоцитов снижено. Относительные и абсолютные показатели В-, Т-клеточных звеньев иммунитета и натуральных киллеров в пределах нормы.

Обнаружение вируса Эпштейн-Барр (ВПГ-IV) в биологическом материале методом ПЦР качественное – положительное.

Обнаружение цитомегаловируса (ВПГ-V) в биологическом материале методом ПЦР качественное – положительное.

Миелограмма: пунктат костного мозга умеренно клеточный, полиморфизм, представлен всеми ростками кроветворения, гранулоцитарный росток сохранен, происходит задержка созревания зрелых лимфоцитов, отмечаются признаки дисгранулоцитоза, в нейтрофилах токсогенная зернистость, эритроидный росток расширен. Индекс гемоглобинизации в пределах нормы.

В г. Сеул (Корея) ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование и подтвержден диагноз ПИД, болезнь иммунной дисрегуляции, STAT3 GOF, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (таблица 1).

По данным клинических исследований терапия БИД, STAT3 GOF, АЛПС проводится ингибиторами ИЛ-6. Пациенту назначен тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг 1 раз в месяц, а также подкожный иммуноглобулин G из расчета 100 мг/кг 1 раз в неделю, пожизненно, под контролем содержания сывороточных иммуноглобулинов.

Следующим шагом в лечении назначена трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток костного мозга. У родного брата проведено HLA-типирование по высокому разрешению. Установлено совпадение донора на 100% (таблица 2).

Таблица 1. Результат молекулярно-генетического тестирования

Позиция (hg19)	Генотип	Ген	Положение в кДНК	Замена AA	Экзон	Транскрипт
Chr17:40469200G>A	G/A	STAT3	c.2144C>T	p.Pro715Leu	22	NM_139276.2

Заключение: гетерозиготная мутация обнаружена в экзоне 22 гена STAT3

Таблица 2. Данные HLA-типирования

HLA (SBT)	Донор	Реципиент
A	03;01 30:04	03;01 30:04
B	35;01 50:01	35;01 50:01
C	04;01 06:02	04;01 06:02
DRB1	04;05 07:01	04;05 07:01
DQB1	02;02 04:01	02;02 04:01

Однако трансплантация отложена на неопределенный период по причине болезни донора и стабильного состояния ребенка на фоне терапии тоцилизумабом и препаратами иммуноглобулина. Состояние ребенка стабильное, заместительную терапию получает, за последние полгода было 2 эпизода ОРВИ с легким течением.

Пациенты с STAT3 GOF должны соблюдать осторожность при контакте с инфекцией, так как подвержены прогрессирующему проявлению аутоиммунных синдромов. При ранней диагностике и лечении инфекций и аутоиммунных заболеваний с помощью заместительной терапии препаратами иммуноглобулина наблюдается стойкое проявление ремиссии. Успешным методом лечения STAT3 GOF является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) костного мозга. При ТГСК клетки костного мозга здорового донора вводят пациенту со STAT3 GOF, основной целью является замена дефектных лимфоцитов пациента нормальными клетками иммунной системы донора [4]. За последние 10 лет пациентам с STAT3 GOF выполнено немалое количество ТГСК, общая выживаемость составила 56% [1,2].

Заключение:

1. Несмотря на увеличение количества пациентов с верифицированным диагнозом первичных иммунодефицитов, учитывая международную практику, следует констатировать гиподиагностику данного заболевания.
 2. Для установления окончательного диагноза БИД, STAT3 GOF, АЛПС необходимо проводить молекулярно-генетическое тестирование для выявления генетических мутаций методом секвенирования в гене STAT3.
 3. Блокировка IL-6 с помощью лекарственного препарата тоцилизумаб в комплексе с заместительной терапией препаратами иммуноглобулина проявляет свою эффективность в лечении STAT3 GOF.
- Для публикации данного клинического случая было получено письменное информированное согласие от родителей пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F., Benhsaien I., Mahlaoui N., Casanova J.L., et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought // *J Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 33, №1. – P. 1–7.6.
2. Buckley R.H. Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – № 117 (4). – P. 756–758.
3. Canale V.C., Smith C.H. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. // *J. Paediatr.* -1967. - Vol.70(6). – P.891–899.
4. Chan A., Scalchunes C., Boyle M., Puck J.M. Early vs delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey // *Clin Immunol.* - 2011. - Vol. 138, №1. - P. 3–8.
5. Fabre A., Marchal S., Barlogis V. et al. Clinical Aspects of STAT3 Gain-of-Function Germline Mutations: A Systematic Review // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2019. - Vol.7(6). – P.1958–1969.
6. Jäggle S., Heeg M., Grün S. et al. Distinct molecular response patterns of activating STAT3 mutations associate with penetrance of lymphoproliferation and autoimmunity // *Clin Immunol.* – 2020. - Vol.210:108316. doi:10.1016/j.clim.2019.10831
7. Madkaikar M., Mhatre S., Gupta M., Ghosh K. Advances in autoimmune lymphoproliferative syndromes // *Eur. J. Haematol.* – 2011. – Vol.87. – P.1–9.

8. Rao V.K., Oliveira J.B. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome // *Blood.* – 2011. – Vol.118. – P.5741–5751.
9. Rieux-Laucat F., Le Deist F., Fischer A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways // *Cell Death Differ.* – 2003. – Vol.10. – P.124–133.
10. Turbyville J.C., Rao V.K. The autoimmune lymphoproliferative syndrome: A rare disorder providing clues about normal tolerance // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – P.488–493.
11. Weinreich M.A., Vogel T.P., Rao V.K., Milner J.D. Up, Down, and All Around: Diagnosis and Treatment of Novel STAT3 Variant // *Front Pediatr.* – 2017. - Vol.5:49. Published 2017 Mar 13. doi:10.3389/fped.2017.00049

SUMMARY

CLINICAL CASE OF STAT3 GOF IMMUNE DYSREGULATION DISEASE, ALPS

¹Ussenova O., ¹Morenko M., ²Kovzel E., ¹Schnaider K., ¹Vlashenyuk K.

¹NJSC “Medical University of Astana”¹, Department of Childhood Diseases N1; ²Republican Diagnostic Center of Corporate Fund “University Medical Center”, Department of Clinical Immunology; Allergology, Pulmonology, Nur-Sultan, Kazakhstan

Dysregulation of the immune system occurs when the immune system cannot regulate normal control of inflammation, which leads to the most common severe inflammatory infections. Some of the manifestations of diseases of immune dysregulation are called diseases of increased function of STAT1 (GOF) and enhanced function of STAT3 (GOF). STAT stands for a kind of signal converter and transcription activator. To date, six STAT proteins have been identified. The following clinical case is interesting and relevant in that, despite an increase in the number of patients diagnosed with primary immunodeficiencies, it should be noted that this pathology is underdiagnosed, since in this case, before making the diagnosis, the child was hospitalized more than 20 times in various hospitals for more than 20 times. The patient was diagnosed with primary immunodeficiency, immune dysregulation diseases, STAT3 GOF, autoimmune lymphoproliferative syndrome.

Keywords: primary immunodeficiencies, immune dysregulation diseases, STAT3 GOF, ALPS, HSCT.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ STAT3 GOF И АУТОИММУННОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИНДРОМА

¹Усенова О.П., ¹Моренко М.А., ²Ковзель Е.Ф., ¹Шнайдер К.В., ¹Влащенко К.Г.

¹НАО «Медицинский университет Астана», кафедра детских болезней №1; ²Республиканский диагностический центр корпоративного фонда «Университетский медицинский центр», отдел клинической иммунологии, аллергологии, пульмонологии, Нур-Султан, Казахстан

При нарушении контроля иммунной системы над воспалением возникает дисрегуляция иммунной системы, что приводит к развитию частых тяжелых воспалительно-

инфекционных осложнений. Проявлениями болезни иммунной дисрегуляции являются усиление функции STAT1 (GOF) и STAT3 (GOF). STAT - преобразователь сигнала и активатор транскрипции. На сегодняшний день установлено шесть белков STAT.

В статье представлен клинический случай болезни иммунной дисрегуляции, первичного иммунодефицита, STAT3 GOF и аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома у

ребенка 5 лет, состояние которого удалось стабилизировать назначением тоцилизумаба, подкожного иммуноглобулина G под контролем содержания сывороточных иммуноглобулинов. Блокировка IL-6 с помощью лекарственного препарата тоцилизумаб в комплексе с заместительной терапией препаратами иммуноглобулина проявила эффективность в лечении STAT3 GOF. Рекомендовано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга.

რეზიუმე

იმუნური დისრეგულაციის დაავადების STAT3 GOF
და აუტოიმუნური ლიმფოპროლიფერაციული სინდრომის კლინიკური შემთხვევა

¹ო.უსენოვა, ¹მ.მორენკო, ²ე.კოვზელი, ¹კ.შნაიდერი, ¹კ.ვლაშენიუკი

¹ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა დაავადებების №1 კათედრა;
²კორპორაციული ფონდის “საუნივერსიტეტო სამედიცინო ცენტრი” რესპუბლიკური დიაგნოსტიკური ცენტრი,
კლინიკური იმუნოლოგიის, ალერგოლოგიისა და პულმონოლოგიის განყოფილება, ნურ-სიღტან, ყაზახეთი

ანთებით პროცესზე იმუნური სისტემის კონტროლის დარღვევის დროს ვითარდება იმუნური სისტემის დისრეგულაცია, რაც იწვევს ხშირი ანთებით-ინფექციური გართულებების განვითარებას. იმუნური დისრეგულაციის გამოვლინებას წარმოადგენს STAT1 (GOF)-ის და STAT3 (GOF)-ის ფუნქციის გაძლიერება. STAT - სიგნალის გარდაქმნელი და ტრანსკრიპციის აქტივატორია. სადღეისოდ დადგენილია STAT-ის 6 ცილა.

სტატიაში წარმოდგენილია იმუნური დისრეგულაციის დაავადების, პირველადი იმუნოდეფიციტის, STAT3 GOF და აუტოიმუნური ლიმფოპროლიფერაცი-

ული სინდრომის კლინიკური შემთხვევა 5 წლის ბავშვში, რომლის მდგომარეობის სტაბილიზება მოხერხდა ტოცილიზუმბას - *per os* და იმუნოგლობულინი G-ს კანქვეშ შეყვანით, შრატის იმუნოგლობულინების კონტროლის პირობებში. ინტერლეკინ 6-ის დაბლოკვა სამკურნალოდ პრეპარატ ტოცილიზუმბას დახმარებით იმუნოგლობულინის პრეპარატების ჩანაცვლებით თერაპიასთან კომპლექსში ეფექტურია STAT3 GOF-ის მკურნალობისათვის. რეკომენდებულია ძველის ტვინის ღეროვანი ჰემოპოეტური უჯრედების ტრანსპლანტაციის ჩატარება.

GENDER-ASSOCIATED EFFECTS OF SEROLOGICAL MARKERS OF BLOOD GROUPS ON THE DEVELOPMENT OF ATTENTION FUNCTION OF YOUNG ADOLESCENT ATHLETES

¹Khoroshukha M., ¹Ivashchenko S., ²Bosenko A., ¹Biletska V., ³Kovalenchenko V.

¹Boris Grinchenko University of Kyiv; ²State Institution “South Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushinsky”, Odessa; ³SU “National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

It is known that the development of mental functions, in particular, thinking, memory and mind, is of great importance for the effective performance of long and sufficiently intense physical and mental loads by athletes in certain sports (such as tennis, game sports, sports orientation and other types), which require they to quickly and accurately assess situations, to have some skills to think and to make the right decisions in the time-constrained conditions, etc., [8, 9, 13, 14]. It is also known that there are associative relationships between serological markers of blood groups and likelihood of cardiovascular disease [19], impairment of motion functions [23, 24, 25], as well as some psychic properties predominantly in adults [16].

Based on the results of our longstanding research of the effects of serological markers of blood groups under the ABO system on the development of basic mental functions of young athletes (boys), we conclude that the use of blood groups is possible in the genetic prediction of the development of attention

[20], perception [21], thinking [22], and memory (recent studies are being prepared to be issued).

According to the research results of leading scientists engaged in the problems of formation and development of psychophysiological (neurodynamic) and mental functions in the ontogeny of people of all ages and professional employment [3, 6, 13, 15], it is known that there are a small number of works related to the study of these and other problems in young athletes with regard to sexual dimorphism. In particular, attention should be paid to the research results of G. V. Korobeynikov, G. V. Rossokha [5], I. Kulinich [7], O. Shynkaruk, E. Lysenko [18] on revealing gender peculiarities of psychophysiological and psychic functions in high qualification athletes, as well as K.A. Akhmedpashaeva [1] on the identification of gender differences in intellectual development and self-awareness of student youth, respectively. However, detection of gender differences in the genetic (by serological markers of blood groups) prognosis of the develop-

ment of mental functions (in our case, attention ones) of young athletes has not been investigated yet.

Moreover, the urgency of this problem is multiplied several times, given the unconditional fact of the specific effects of training loads of different orientation on the basic properties of mental functions of young athletes [13, 17]. Thus, the research of M.F. Khoroshukha [17] found that the integral indicator of attention function is improved (in dynamics) in adolescents engaged in different sports. The efficiency factor is implemented in different ways, namely: under the effects of physical exertion of high-speed nature - by increasing the speed of viewing signs, and not by correctness of work performance, while the mentioned factor increases due to the increase of the index of correctness of work performance, and not the speed of viewing signs under the effects of endurance loads.

Given the above, the question of the effects of serological markers of blood groups on the development of attention function of adolescent female athletes specialized in sports of different training orientation remains relevant and unresolved.

Material and methods. The study involved female athletes of 13-15 years old (n=141) of one of the specialized sports institutions of Ukraine - Brovary Higher School of Physical Education (experimental group), which were divided into two groups according to the classification of sports proposed by A.G. Dembo [4]: *Group A* (n=75) - high-speed sports (free wrestling, track and field: sprinting, hurdles, jumps, shot put and discus throw); *Group B* (n=66) - endurance sports (skiing, swimming: 200, 400 and 1500 m, track and field: jogging at 800, 1500, 3000 and 5000 m, walking). The control group of subjects was divided into two subgroups: Subgroup 1 - pupils of 13-15 years old of the Brovary Secondary School No. 3 not involved in sports (n=100); Subgroup 2 - students of 1-3 courses of 17-20 years old (n=158) of the National Pedagogical University named after M.P. Drahomanov (n=73) and Kyiv University named after Boris Grinchenko (n=85), who also did not play sports.

The study of attention function was performed according to the proofreading test created by B. Ya. Anfimov using a letter table. It included the randomly printed letters of the Russian alphabet (2,000 characters in total), which were arranged in 40 lines with 50 letters in each of them. All subjects were asked to find letters "K" and "X" in each line of this table. Test duration - two minutes. It was conducted with each subject individually.

The following indicators characterizing the attention function were determined: *the number of characters viewed* (A, units), *the number of correctly crossed out letters* (B, units), *the number of mistakes made* during the whole period (Fm, units), as well as the focus (concentration) of attention evaluated according to such constituents as speed of character viewing, correctness and efficiency factors [10]:

- *the speed of character viewing* was determined by the formula:
$$Sv = \frac{A}{120},$$

where Sv - speed of character viewing, relative units,

A - number of characters that the subject was able to view in two minutes, units,

120 - duration of work, s;

- *the factor of work correctness (success)*, which was calculated by the following formula:
$$Fc = \frac{B}{A},$$

where Fc - factor of work correctness, relative units,

B - number of correctly crossed letters, units,

A - number of characters that the subject was able to view in two minutes, units;

- *the factor of work efficiency*, was determined by the following formula, respectively:

$$Fe = Sv \times Fc,$$

where Fe - factor of work efficiency, relative units,

Sv - speed of character viewing, relative units,

Fc - factor of work correctness, relative units.

Testing was performed in an isolated room in the morning (from 9 to 12 a.m., not earlier than 2 hours after eating). One or two days before testing, the subjects were offered to reduce physical activity by 50% by volume and intensity, not to use tonic and sedative pharmacological preparations, as well as do not drink strong tea or coffee on the test day. Data on blood groups under the ABO system were taken from the medical records of the subjects. Individuals without data on their blood type were not allowed to testing.

In the course of research, the significance of difference between individuals with different blood groups of the ABO system, who presented experimental (female athletes) and control (female students) groups, was determined using the Student's parametric t-test.

The purpose of this article is to investigate the effects of serological markers of blood groups on the development of attention function of young adolescent athletes in the light of sexual dimorphism.

Research methods: theoretical analysis and generalization of scientific and methodological literature, pedagogical observation, testing, methods of statistics.

Results and discussion. The research results in identifying the associative relationship of blood groups with different properties of attention function of female athletes of 13-15 years old without taking into account the specific nature of their sports are presented in Table 1. The analysis of data given in this table showed the following: the number of signs viewed (A) was unreliable ($P > 0.05$) among girls in all four blood groups; the number of correctly crossed letters (B) was significantly higher in female athletes with 0(I) blood group compared to their peers, having A(II) group ($P < 0.05$), and no individual differences were found in persons, having B(III) and AB(IV) blood groups ($P > 0.05$); no significant difference was found in the mean values of the number of mistakes made during the whole period (Fm) in female athletes with different blood groups ($P > 0.05$); no statistically significant differences were found in the analysis of the character viewing rate (Sv) in all subjects ($P > 0.05$); no significant difference in the values of work correctness (success) factors (Fc) was found in persons with A(II), B(III) and AB(IV) blood groups ($P > 0.05$); however, there are significant differences of the given indicator between individuals with 0(I) and A(II) blood groups ($P < 0.05$), namely, the mean values of the given indicator were better in girls with 0(I) blood group than in persons with A(I) blood group; and lastly, the factor of work efficiency (Fe) was significantly higher in girls with 0(I) blood group compared to those, having A(II) blood group ($P < 0.05$) and there were no significant differences between subjects with B(III) and AB(IV) blood groups ($P > 0.05$). In general, young athletes of 13-15 years old with 0(I) blood group had the best associative relationship with different features of attention function, and the one with A(II) blood group - the worst.

The following two tables (Table 2 and 3) include the data of comparative analysis of indicators of attention function in adolescent athletes specialized in sports with different training orientation according to the classification of sports proposed by A. G. Dembo (Group A - high-speed sports, group B - endurance sports).

Table 1. Attention function indicators in female athletes of 13–15 years old (excluding specific nature of sports) with different blood groups, $X \pm m$, (n=141), relative units

No.	Blood group	n	Attention					
			A	B	Fm	Sv	Fc	Fe
1	O(I)	41	75,2±1,73	63,7±1,79	11,5±1,27	0,63±0,014	0,85±0,015	0,53±0,015
2	A(II)	38	70,8±1,78	56,6±2,10	14,2±1,31	0,59±0,015	0,80±0,019	0,47±0,017
3	B(III)	34	72,8±2,23	59,5±2,24	13,6±1,29	0,61±0,019	0,81±0,018	0,49±0,019
4	AB(IV)	28	71,1±1,94	59,4±1,87	11,8±1,16	0,59±0,016	0,84±0,015	0,49±0,015
Difference reliability	P1-P2		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	P1-P3		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P1-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-P3		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	P2-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	P3-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Table 2. Indicators of attention function in female athletes of 13–15 years old who mainly developed their high-speed power (group A) with different blood groups, $X \pm m$, (n=75), relative units

No.	Blood group	n	Attention					
			A	B	Fm	Sv	Fc	Fe
1	O(I)	22	75,1±2,51	60,4±2,28	14,8±1,84	0,63±0,021	0,81±0,020	0,51±0,019
2	A(II)	20	72,6±2,54	53,9±2,87	18,7±1,51	0,60±0,021	0,74±0,022	0,45±0,023
3	B(III)	18	73,0±3,03	55,6±2,90	17,4±1,74	0,61±0,025	0,76±0,025	0,46±0,024
4	AB(IV)	15	70,5±2,99	56,4±2,46	14,1±1,78	0,59±0,025	0,80±0,021	0,47±0,020
Difference reliability	P1-P2		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P1-P3		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P1-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-P3		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P3-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Table 3. Indicators of attention function in female athletes of 13–15 years old who mainly developed their endurance (group B) with different blood groups, $X \pm m$, (n=66), relative units

No.	Blood group	n	Attention					
			A	B	Fm	Sv	Fc	Fe
1	O(I)	19	75,4±2,42	67,6±2,60	7,8±1,31	0,63±0,020	0,90±0,017	0,57±0,022
2	A(II)	18	68,8±2,47	59,6±3,01	9,2±1,52	0,57±0,021	0,86±0,023	0,50±0,025
3	B(III)	16	72,5±3,38	63,9±3,22	9,3±1,26	0,61±0,028	0,87±0,017	0,53±0,028
4	AB(IV)	13	71,8±2,49	62,8±2,66	9,1±1,03	0,60±0,021	0,87±0,015	0,52±0,022
Difference reliability	P1-P2		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P1-P3		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P1-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-P3		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P3-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

The analysis of data given in these tables reveals the fact that there are no statistically significant differences in the quantitative features of the above indicators of the mentioned function in female athletes, some of whom mainly developed their speed power, and others - their endurance ($P > 0.05$ in both cases).

Table 4 presents mean values of attention function in pupils of 13-15 years old who did not play sports (control group) with dif-

ferent blood groups. The data in this table shows that there is no significant difference in the values of all indicators of the mentioned function ($P > 0.05$) in girls of the secondary schools with different blood groups, but the tendency to improve attention function is clearly observed in persons with O(I) group blood compared with the subjects, having A(II), B(III) and AB(IV) blood groups. For example, the integral indicator of attention

function (factor of work efficiency) was better in the individuals with 0(I) blood group (0.57 ± 0.022 relative units), whereas it was 0.50 ± 0.025 relative units in persons with A(II) blood group, as well as 0.44 ± 0.014 and 0.46 ± 0.013 relative units in persons with B(III) and AB(IV) blood groups, respectively.

According to the available literature [11, 17], the focus, stability and concentration of attention are improved over the years. Therefore, in our opinion, it can be assumed that different properties of attention function are more pronounced in adulthood or youth than in adolescence. In this regard, we have conducted studies to investigate the effects of serological markers of blood groups on the development of attention function of female students of 17–20 years old, studying at the higher education institutions and not playing sports. The results of these studies are given in Table 5.

The analysis of data contained in this table shows that female

students with 0(I) blood group had significantly better attention function compared to female students with A(II) blood group ($P < 0.05 - 0.001$) and compared to individuals with B(III) blood group ($P < 0.01$ in all cases) according to most indicators (except for Fm and Fc). However, no significant difference was found between subjects with 0(I) and AB(IV) blood groups in all indicators of attention function ($P > 0.05$). It should be noted that girls with B(III) and AB(IV) blood groups, like those with 0(I) blood group, had significantly better attention indicators in all respects than those with A(II) blood group ($P < 0.05 - 0.001$). No statistically significant difference (according to all indicators of attention function) was found between persons with AB(IV) and B(III) blood groups ($P > 0.05$). The above suggests that students with 0(I) and AB(IV) blood groups had the best associative relationships with different attention indicators, and individuals with A(II) blood group had the worst ones.

Table 4. Attention function indicators in girls of 13–15 years old who did not play sports with different blood groups, $X \pm m$, ($n=100$), relative units

No.	Blood group	n	Attention					
			A	B	Fm	Sv	Fc	Fe
1	0(I)	29	67,4±1,76	58,7±1,93	8,8±0,88	0,56±0,014	0,87±0,013	0,49±0,016
2	A(II)	27	65,0±2,41	50,9±2,44	14,0±1,33	0,54±0,020	0,78±0,020	0,42±0,021
3	B(III)	23	65,3±1,12	52,5±1,61	12,9±1,27	0,54±0,009	0,80±0,020	0,44±0,014
4	AB(IV)	21	66,3±1,35	55,4±1,56	10,9±1,54	0,55±0,011	0,84±0,022	0,46±0,013
Difference reliability	P1-P2		>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,001	<0,05
	P1-P3		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05
	P1-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-P3		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P3-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Table 5. Attention function indicators in students of the higher educational institutions of 17–20 years old with different blood groups, $X \pm m$, ($n=158$), relative units

No.	Blood group	n	Attention					
			A	B	Fc	Sv	Fc	Fe
1	0(I)	54	76,7±1,34	66,8±1,47	9,8±1,19	0,64±0,011	0,87±0,012	0,56±0,012
2	A(II)	47	65,3±1,41	51,5±1,39	13,1±1,06	0,54±0,014	0,79±0,013	0,43±0,013
3	B(III)	30	69,7±1,48	60,3±1,56	9,0±0,88	0,58±0,013	0,86±0,011	0,50±0,013
4	AB(IV)	27	73,2±1,52	65,0±1,69	8,1±0,90	0,61±0,015	0,88±0,016	0,54±0,015
Difference reliability	P1-P2		<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
	P1-P3		<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01
	P1-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P2-P3		<0,05	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001
	P2-P4		<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
	P3-P4		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

The following three tables (Table 6, 7 and 8) include the statistical results of gender comparison of mean development value of attention function in young adolescent athletes and their peers - pupils of the secondary schools and students of the higher educational institutions with different blood groups, not engaged in sports.

As shown by the data obtained, there are no statistically significant differences between girls and boys with different blood

groups ($P > 0.05$) among young athletes (Table 6) of the specialized sports institutions (without taking into account the specific nature of their sports) for all indicators of attention function.

Another nature of changes in the mean values of attention function is observed in non-athlete students with regard to sexual dimorphism (Table 7). Thus, it is clear from the data given in this table that boys have better values of attention function

than girls ($P < 0.01-0.001$) according to most indicators (except for the Fm recorded in all subjects and Fc in persons with O(I), B(III) and AB(IV) blood groups, respectively). In our opinion,

it should be noted that there is a likely (at $P < 0.01$) improvement in the factor of work correctness (Fc) in boys with A(II) blood group, compared with girls, having the same blood type.

Table 6. Comparative analysis of the mean development values of attention function in young athletes (girls and boys) of the specialized sports institutions (without taking into account the specific nature of sports) with different blood groups, $X \pm m$, ($n=251$)

Attention function indicators	Statistical indicators	Blood group			
		O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
Girls (1)					
		n=41	n=38	n=34	n=28
A	$X \pm m$	75,2±1,73	70,8±1,78	72,8±2,23	71,1±1,94
B	$X \pm m$	63,7±1,79	56,6±2,10	59,5±2,24	59,4±1,87
Fm	$X \pm m$	11,5±1,27	14,2±1,31	13,6±1,29	11,8±1,16
Sv	$X \pm m$	0,63±0,014	0,59±0,015	0,61±0,019	0,59±0,016
Fc	$X \pm m$	0,85±0,015	0,80±0,019	0,81±0,018	0,84±0,015
Fe	$X \pm m$	0,53±0,015	0,47±0,017	0,49±0,019	0,49±0,015
Boys (2) [20]					
		n=34	n=31	n=25	n=20
A	$X \pm m$	74,1±1,12	73,2±1,35	73,9±1,18	73,6±1,51
B	$X \pm m$	62,1±0,95	58,7±1,26	61,6±0,95	62,0±1,55
Fm	$X \pm m$	12,1±0,77	14,5±1,00	12,3±1,02	11,6±1,01
Sv	$X \pm m$	0,62±0,009	0,61±0,011	0,62±0,010	0,62±0,012
Fc	$X \pm m$	0,83±0,009	0,80±0,012	0,84±0,013	0,84±0,014
Fe	$X \pm m$	0,52±0,008	0,49±0,011	0,51±0,008	0,52±0,013
A	P1–P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
B	P1–P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Fm	P1–P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Sv	P1–P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Fc	P1–P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Fe	P1–P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Table 7. Comparative analysis of the mean development values of attention in girls and boys of the non-sports secondary schools with different blood groups, $X \pm m$, ($n=206$)

Attention function indicators	Statistical indicators	Blood group			
		O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
Girls (1)					
		n=29	n=27	n=23	n=21
A	$X \pm m$	67,4±1,76	65,0±2,41	65,3±1,12	66,3±1,35
B	$X \pm m$	58,7±1,93	50,9±2,44	52,5±1,61	55,4±1,56
Fm	$X \pm m$	8,8±0,88	14,0±1,33	12,9±1,27	10,9±1,54
Sv	$X \pm m$	0,56±0,014	0,54±0,020	0,54±0,009	0,55±0,011
Fc	$X \pm m$	0,87±0,013	0,78±0,020	0,80±0,020	0,84±0,022
Fe	$X \pm m$	0,49±0,016	0,42±0,021	0,44±0,014	0,46±0,013

Boys (2) [20]					
A	X±m	n=28	n=30	n=26	n=22
		74,4±1,06	73,2±1,11	73,8±1,31	73,5±1,27
B	X±m	65,7±0,95	61,9±0,75	62,2±1,14	64,5±1,20
Fm	X±m	8,7±0,57	11,3±0,77	11,7±0,87	9,0±0,49
Sv	X±m	0,62±0,009	0,61±0,009	0,62±0,011	0,61±0,011
Fc	X±m	0,89±0,007	0,85±0,009	0,84±0,010	0,88±0,006
Fe	X±m	0,55±0,008	0,52±0,006	0,52±0,010	0,54±0,010
A	P1-P2	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
B	P1-P2	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Fm	P1-P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Sv	P1-P2	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Fc	P1-P2	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
Fe	P1-P2	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Table 8. Comparative analysis of mean development values of attention in the students (girls and boys) of the higher educational institutions not engaged in sports with different blood groups, X±m, (n=493)

Attention function indicators	Statistical indicators	Blood group			
		O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
Girls (1)					
A	X±m	n=54	n=47	n=30	n=27
		76,7±1,34	65,3±1,41	69,7±1,48	73,2±1,52
B	X±m	66,8±1,47	51,5±1,39	60,3±1,56	65,0±1,69
Fm	X±m	9,8±1,19	13,1±1,06	9,0±0,88	8,1±0,90
Sv	X±m	0,64±0,011	0,54±0,014	0,58±0,013	0,61±0,015
Fc	X±m	0,87±0,012	0,79±0,013	0,86±0,011	0,88±0,016
Fe	X±m	0,56±0,012	0,43±0,013	0,50±0,013	0,54±0,015
Boys (2) [20]					
A	X±m	n=102	n=132	n=59	n=42
		72,8±1,45	64,8±1,32	65,3±2,08	70,0±1,56
B	X±m	65,8±1,49	56,4±1,28	56,7±2,42	62,7±1,88
Fm	X±m	7,0±0,75	11,3±0,85	8,5±0,94	7,2±1,25
Sv	X±m	0,61±0,012	0,56±0,010	0,54±0,017	0,58±0,013
Fc	X±m	0,90±0,010	0,83±0,012	0,85±0,019	0,90±0,018
Fe	X±m	0,55±0,012	0,47±0,011	0,47±0,020	0,52±0,016
A	P1-P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
B	P1-P2	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Fm	P1-P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Sv	P1-P2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Fc	P1-P2	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Fe	P1-P2	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Finally, a comparative analysis of the mean development value of attention in the students of the non-sports higher educational institutions with different blood groups (Table 8) showed that there were no significant differences in mean values of at-

tention function in girls and boys with O(I), B(III) and AB(IV) blood groups ($P>0.05$). At the same time, significant gender differences were found in individuals with A(II) blood group, namely, better values of attention function according to B, Fc,

and Fe indicators were recorded in male students than female ($P < 0.05$ in all cases). It is also interesting to note that differences in Sv indicator were unreliable for the girls of all four blood groups compared with boys ($P > 0.05$), but paradoxically, the mean values were higher for girls than for boys.

Based on the analysis of changes in different indicators of attention function of the subjects (young adolescent athletes, pupils of the secondary schools, students of the higher educational institutions not engaged in sports) with different blood groups, we conclude that genetic predisposition to the development of human psychic features, as mentioned by L.P. Serhienko, [16] takes it place. However, changes in the mentioned function indicators in the representatives of the two experimental and control groups are different.

For example, significantly better values of attention function indicators (such as number of correctly crossed letters (B), factors of work correctness (Fc) and efficiency (Fe) were registered in athlete girls of 13-15 years old (without taking into account the specific nature of sports) with 0(I) blood group compared with those, having A(II) blood group ($P < 0.05$). No significant differences were found between individuals with A(II), B(III), and AB(IV) blood groups ($P > 0.05$) for most indicators characterizing attention features. The above shows us that the best associative relationship with different attention features had female athletes with 0(I) blood group, and the worst - with A(II) blood group. The fact that athlete female with different orientation of the training process (according to the classification of sports by A.G. Dembo) did not find any significant differences in the indicators of the specified function ($P > 0.05$), is an indisputable evidence of the specific effects of physical activity on body functions of people of all ages and occupation [2,4,17].

Study results of female pupils of the secondary schools not engaged in sports indicate that the same individuals with 0(I) blood group have the best associative relationship according to most indicators, and the individuals with A (II) group - the worst.

Study results of female students indicate that the individuals with not only 0(I) blood group, but also AB(IV) group, have the best associative relationship with different features, whereas the worst association continues to be in the individuals with A(II) blood group. In our opinion, the above data indicate that attention features, like other mental functions, are more pronounced in adulthood or even in youth than in adolescence [11,17].

A comparative analysis of the mean development values of attention function in girls and boys of three groups studied revealed the following: 1) no gender differences were detected in the nature of changes in attention function indicators in young athletes with the same blood groups; 2) non-athlete boys with different blood groups have significantly better attention features compared to non-athlete girls with the same blood groups; 3) students (boys and girls) with 0(I), B(III), and AB(IV) blood groups did not show gender differences, whereas boys with A(II) blood groups had better values for some of the features mentioned than girls. In our opinion, the reason that students with different blood groups have a tendency to increased speed of character viewing (Sv) compared to their peers (male students with the same blood groups) is represented by adrenergic cardio-regulation orientation, which accelerates the speed parameters of the passage of mental processes (attention), but worsens the qualitative ones, and which may be more pronounced in girls according to A.V. Mahliovany.

Conclusions. Based on the results of longstanding research, we conclude that the use of serological markers of blood groups under the ABO system is possible in the genetic prediction of the development of attention features of modern youth (young athletes, pupils

and students not engaged in sports). In overall, we found that individuals with 0(I) and AB(IV) blood groups had the best associative relationships with different attention features, and individuals with A(II) blood groups had the worst ones. We revealed gender peculiarities of attention function development in pupils and students with different blood groups not engaged in sports. Gender differences in the development of attention function were not found in young athletes with different blood groups.

REFERENCES

1. Ахмедпашаева К.А. Уровень сформованости аспектов самосознания, связанных с гендерной идентификацией. // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук / журнал научных публикаций. Москва 2014, Ч. 2, N 01 (60): 206-9.
2. Булич Э.Г., Муравов И.В. Здоровье человека: Биологическая основа жизнедеятельности и двигательная активность в её стимуляции. К.: Олимпийская литература; 2003.
3. Голяка С.К. Стан властивостей основних нервових процесів, функцій пам'яті та уваги у спортсменів. // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту 2008, (9): 27-30.
4. Дембо А. Г. Актуальные проблемы современной спортивной медицины. Москва: Физкультура и спорт; 1980: 260-1.
5. Коробейников Г.В., Россоха Г.В. Нейродинамічні особливості статевого диморфізму у спортсменів високого класу. Особливості формування та становлення психофізіологічних функцій в онтогенезі : матеріали. Всеукраїнського наукового симпозиуму. Київ-Черкаси; 2006: 44.
6. Коробейников Г.В. Психологическая организация деятельности человека: монография. Белая Церковь: БНАУ; 2008.
7. Кулініч Ірина. Діагностика психофізіологічних функцій спортсменів високої кваліфікації ігрових видів спорту з урахуванням статевого диморфізму. Спортивний вісник / науково-теоретичний журнал Дніпропетровського державного інституту фізичної культури і спорту. Дніпропетровськ 2005; (3): 39-42.
8. Лебедев С.І., Тюрін О.Ю. Вплив тренувального процесу за програмою дитячо-юнацької середньої школи на психофізіологічні якості футболістів 10-12 років. // Слобожанський науково-спортивний вісник 2016; 1(51): 38-42.
9. Лукавенко С.Г. Развитие интеллектуальных способностей студентов за допомогою спортивного орієнтування. // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту 2002; (28): 22-6.
10. Лушак А.Р. Діагностика психофізичної підготовки курсантів навчальних закладів МВС України. Івано-Франківськ; 2001, 66 с.
11. Лушак А.Р. Діагностичні дані психофізіологічних результатів дослідження курсантів 1-3 курсів Прикарпатської філії національної академії внутрішніх справ України (результати вихідних даних). // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту 2001; (13): 11-5.
12. Магльований А.В. Закономірності взаємозв'язку розумової і фізичної працездатності студентів і методи оптимізуєного управління ними засобами фізичного виховання і спорту [дисертація]. Львів; 1993.
13. Макаренко М.В., Лизогуб В.С. Онтогенез психофізіологічних функцій людини. Черкаси: Вертикаль, видавець ПП Кандич С.Г.; 2011, 256 с.
14. Макуц Т.Б. Особливості прояву уваги у тенісистів 14-15 років та її вплив на ефективність змагальної діяльності. // Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М.П. Дра-

- гоманова. Серия № 15. «Научно-педагогические проблемы физической культуры (физическая культура и спорт)» 2015; 12 (67) 15: 82-5.
15. Раздайбедін В.М., Іванюра І.О., Боярчук О.Д., Пількевич Н.Б. Динаміка показників уваги та її зв'язок з властивостями основних нервових процесів у спортсменів старшого шкільного віку. // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту 2007; (6): 243-6.
16. Сергієнко Л.П. Актуальні психологічні проблеми спортивного відбору. // Вісник Чернігівського державного педагогічного університету ім. Т. Г. Шевченка. Вип. 44. Серія: педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт 2007; (44): 99-105.
17. Хорошуха М.Ф. Основи здоров'я юних спортсменів: монографія. Київ: НУБіП України; 2014, 722 с.
81. Шинкарук О., Лысенко Е. Влияние полового диморфизма и физических нагрузок на проявление нейродинамических свойств у спортсменов высокого класса. // Наука в олимпийском спорте 2004; (1): 75-9.
19. Fox M.N., Webber L.S., Thurmon T.F., Berenson G.S. ABO blood group associations with cardiovascular risk factor variables. II Blood pressure, obesity and their anthropometric covariables the Bogutusa Heart Study. // Human Biology 1986; 58 (4): 549-84.
20. Khoroshukha Mykhailo, Putrov Sergiy, Sushchenko Lyudmyla, Bazylchuk Oleg, Kabashnyuk Vitaliy. Influence of blood types serologic markers on development of concentration function of young 13-16 year old athletes. // Journal of Physical Education and Sport 2018, 18 (Supplement issue 4), Art 278: 1890-5.
21. Khoroshukha Mykhailo, Putrov Sergiy, Sushchenko Lyudmyla, Bazylchuk Oleg, Kabashnyuk Vitaliy. Peculiarities of using blood types serologic markers for the development of time perception function of young athletes aged 13-16. // Journal of Physical Education and Sport 2019, 19, Art 83: 567-72.
22. Khoroshukha Mykhailo, Sergiy Putrov, Lyudmyla Sushchenko, Olena Zavaliuk, Oleg Bazylchuk, Yurii Dutchak. Influence of blood type serologic markers on development of the function of logical thinking of athletes aged 17-20. // Journal of Physical Education and Sport 2019, 19 (issue 2), Art 153: 1060-5.
23. Lyshevska V, Shepoval S. Serological markers in the prognosis of the development of human speed abilities. // Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві 2017; 4(40): 53-9.
24. Strikalenko E.A., Serhiynko L.P., Serhiynko L.I. Blood groups and physical development of a person. // New Ideas in Sport Sciences 2003: 229-31.
25. Strikalenko E., Serhiynko L. Blood groups in the system of prognosis of children's predisposition to the sports activity. Sport kinetics 2003: 125.

SUMMARY

GENDER-ASSOCIATED EFFECTS OF SEROLOGICAL MARKERS OF BLOOD GROUPS ON THE DEVELOPMENT OF ATTENTION FUNCTION OF YOUNG ADOLESCENT ATHLETES

¹Khoroshukha M., ¹Ivashchenko S., ²Bosenko A.,
¹Biletska V., ³Kovalenchenko V.

¹Boris Grinchenko University of Kyiv; ²State Institution "South Ukrainian National Pedagogical University named after K.D. Ushinsky", Odessa; ³SU "National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The research is aimed at identifying gender peculiarities of the effects of serological markers of blood groups in the genetic

prediction of the development of attention function of adolescent female athletes specialized in sports of different training orientation.

The study involved girls of 13-15 years old (n=141), who were divided into two groups according to the classification of sports proposed by A.G. Dembo: Group A - high-speed sports (n=75); Group B - endurance sports (n=66). The control group consisted of female pupils of 13-15 years old (n = 100) and female students of 17-20 years old (n=158) not engaged in sports. The study of attention function was performed according to the proofreading test created by B. Anfimov using a letter table. It was found gender differences in the features of changes in the attention function of pupils and students with different blood groups. Individuals with 0(I) and AB(IV) blood groups have the best associative relationships with different attention features, and individuals with A(II) blood groups have the worst ones. No gender differences were found in the indicators of the attention function of young athletes, whereas in contrast among their age-mates who do not play sports the boys have for sure better values of the presented function than the girls with the same blood groups. Among the students, the best indicators of this function are registered in young men with A (II) blood group compared to girls of the same blood group. It was established the fact of possible use of serological markers of blood groups under the ABO system in genetic prediction of the development of attention function of modern youth.

Keywords: psychic functions, attention, research, sexual dimorphism, young athletes, pupils, students.

РЕЗЮМЕ

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ГРУПП КРОВИ НА РАЗВИТИЕ ФУНКЦИИ ВНИМАНИЯ ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

¹Хорошуха М.Ф., ¹Ивашченко С.Н., ²Босенко А.И.,
¹Билецкая В.В., ³Коваленченко В.Ф.

¹Киевский университет им. Бориса Гринченко; ²ГУ «Южно-украинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Одесса; ³ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

Цель исследования - выявить гендерные особенности влияния серологических маркеров групп крови в генетическом прогнозировании развития функции внимания девушек-спортсменок подросткового возраста, специализирующихся в видах спорта различной тренировочной направленности.

В исследовании приняли участие девушки 13-15 лет (n=141), которые согласно классификации видов спорта А. Г. Дембо были разделены на две группы: группа А - скоростно-силовые виды спорта (n=75); группа Б - виды спорта на выносливость (n=66). Контрольную группу составили ученицы 13-15 лет (n=100) и студентки 17-20 лет (n=158), которые не занимались спортом. Исследование функции внимания проводилось по корректурному тесту В. Я. Анфимова с использованием буквенной таблицы. Найдены различия в характеристике изменений показателей функции внимания учащейся и студенческой молодежи с разными группами крови. Выявлено, что лица с 0(I)

и АВ(IV) группами крови имеют самые лучшие ассоциативные связи с различными свойствами внимания, а лица с А(II) группой – наихудшие. Не обнаружено гендерных различий в показателях функции внимания юных спортсменов, тогда как у их сверстников, не занимающихся спортом, достоверно лучшие значения представленной функции имеют мальчики, нежели девочки с одинаковы-

ми группами крови. У студентов лучшие показатели этой функции зарегистрированы у юношей со А(II) группой крови по сравнению с девушками такой же группы крови. Установлен факт возможного использования серологических маркеров групп крови по системе АВО в генетическом прогнозировании развития функции внимания современной молодежи.

რეზიუმე

სისხლის ჯგუფების სეროლოგიური მარკერების გავლენის გენდერული თავისებურებანი ყურადღების ფუნქციის განვითარებაზე მოზარდი ასაკის სპორტსმენებში

¹მ. ხოროშუხა, ¹ს. ივაშჩენკო, ²ა. ბოსენკო, ¹ვ. ბილეცკაია, ³ვ. კოვალენჩენკო

¹კიევის ბორის გრიცენკოს სახ. უნივერსიტეტი; ²სამხრეთ უკრაინის კუშინსკის სახ. ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი; ³ფ.იანოვსკის სახ. ფოთიზატრიისა და პულმონოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის ჯგუფების სეროლოგიური მარკერების გავლენის გენდერული თავისებურებების გამოვლენა ყურადღების ფუნქციის განვითარების გენეტიკურ პროგნოზირებაში წვრთნის სხვადასხვა მიმართულებების სპორტის სახეობებში სპეციალიზებული მოზარდი ასაკის სპორტსმენ გოგონებში. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 13-15 წლის ასაკის გოგონებმა (n=141), რომლებიც, სპორტის სახეობების ადემბოს კლასიფიკაციის მიხედვით, დაიყო ორ ჯგუფად: ჯგუფი A - სპორტის ჩქაროსნულ-ძალოვანი სახეობები (n=75), ჯგუფი B - ამტანობაზე მიმართული სპორტის სახეობები (n=66). საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 13-15 წლის მოსწავლეებმა (n=100) და 17-20 წლის სტუდენტებმა (n=158), რომლებიც არ მისდევდნენ სპორტს.

ყურადღების ფუნქციის გამოკვლევა განხორციელდა განვითარების კორექტორული ტესტის მიხედვით ასობერითი ტაბულის გამოყენებით. დადგენილია განსხვავებანი ყურადღების ფუნქციის მანევრებლების ცვლილებების მახასიათებლებში სისხლის სხვადასხვა ჯგუფის მქონე მოსწავლე და სტუდენტ-ახალგაზრდებში. გამოვლინდა, რომ O (I) და AB (IV) ჯგუფების მქონე პირებს აქვთ ყველაზე კარგი ასოციაციური კავშირი ყურადღების სხვადასხვა თვისებასთან, ხოლო A (II) ჯგუფის მქონეთ – ყველაზე ცუდი. დადგენილია სისხლის ჯგუფების ABO სისტემის სეროლოგიური მარკერების გამოყენების შესაძლებლობა ახალგაზრდებში ყურადღების ფუნქციის განვითარების გენეტიკური პროგნოზირებისათვის.

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРАХ ЗА 2015-2017 ГГ. В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Макалкина Л.Г., Ихамбаева А.Н., Ахмадьяр Н.С., Калиева Ш.С., Кузекоев А.М.

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Наиболее часто назначаемыми и затратными лекарственными средствами, применяемыми в клинической практике, являются антибактериальные препараты (АМП) для системного применения. Уровень госпитального потребления системных АБП в детских стационарах Республики Казахстан не определен. Международная практика рекомендует надзор за использованием антибиотиков для обоснования их применения и избежания неправильного использования, предупреждая развитие антибиотикорезистентности [6].

Анализ потребления АБП способствует выявлению проблем, связанных с их чрезмерным или недостаточным использованием и предоставляет возможность совершенствования технологий с точки зрения регулирования их закупок, управления назначением, потреблением и отпуском на уровне медицинских организаций, регионов, страны [7].

DDD (defined daily dose) - методология, как составляющая АТС/DDD-системы (анатомо-терапевтическо-химиче-

ская классификация и система «установленных суточных доз»), является основным инструментом, рекомендованным ВОЗ, для проведения исследований по изучению использования лекарственных средств. DDD-анализ является фармакоэпидемиологическим видом анализа и отражает «интенсивность» воздействия лекарств на популяцию, дает возможность выявить существующие проблемы и повысить эффективность работы по оптимизации лекарственного обеспечения [2,5].

Цель исследования - анализ динамики и структуры потребления антибактериальных средств системного действия (J01) в детских стационарах Республики Казахстан за 2015-2017 гг.

Материал и методы. Проводилось ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование с использованием АТС/DDD методологии согласно индексам АТС/DDD ВОЗ с определением количества DDD/100 койко-дней (DBD).

Таблица 1. Показатели пролеченных пациентов по городам за 2015-2017 гг.

Город	Количество пролеченных детей за год		
	2015	2016	2017
г. Нур-Султан	12 061	12 535	12 763
г. Тараз	6 649	6 617	7 132
г. Павлодар	10 258	10 991	11 399
г. Кокшетау	8 436	9 159	8 615
г. Караганда	9 761	10 096	12 487

Сбор информации выполнялся ретроспективно в детских стационарах 5 регионов Республики Казахстан: г. Нур-Султан, г. Тараз, г. Павлодар, г. Кокшетау, г. Караганда, на основании документации по расходованию лекарственных средств. Информация о количестве койко-дней, проведенных пациентами в детских стационарах, заимствованы из отдела медицинской статистики. Значения DDD для каждого антибактериального препарата взяты из информации центра потребления ВОЗ по методологии лекарственной статистики [4].

В рамках исследования анализу подверглись данные об обращении в стационаре системных АМП следующих АТС групп: J01A - тетрациклины, J01B - амфениколы, J01C - бета-лактамы антибиотики, пенициллины, J01D - другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), J01E - сульфониламиды и триметоприм, J01F - макролиды, линкозамиды, G01G - аминогликозиды, J01M - хинолоны, J01R - комбинированные антибиотики, J01X - другие антибиотики [9].

В рамках исследования изучалось общее (тотальное) и потребление подгрупп антибактериальных средств за изучаемый период. Анализировались тенденции общего потребления и его вариации в отдельных группах антибиотиков.

Результаты и обсуждение. Общее потребление АМП для системного применения в детском стационаре г. Нур-Султан за три года оставалось практически на одном уровне и составило 32.75 DBD в 2015 г., 36.75 DBD в 2016 г. и 35.43 DBD в 2017 г.

За период 2015-2017 гг. общее потребление АМП для системного применения в детском стационаре г. Тараз со временем повышалось и составило 16.32 DBD в 2015 г., 20.05 DBD в 2016 г. и 23.62 DBD в 2017 г.

Данные потребления АМП для системного применения в детском стационаре г. Павлодар в течение трех лет снижались и составило 31.07 DBD в 2015 г., 25.92 DBD в 2016 г. и 15.19 DBD в 2017 г.

За период 2015-2017 гг. общее потребление АМП для системного применения в детском стационаре г. Кокшетау за три года показывает повышение показателей - 18.21 DBD в 2015 г., 25.70 DBD в 2016 г. и 27.69 DBD в 2017 г.

Общее потребление АМП для системного применения в детском стационаре г. Караганда за три года показывает повышение показателя в 2016 г. и составляет 35.27 DBD в 2015 г., 40.64 DBD в 2016 г. и 35.77 DBD в 2017 г. Данные приведены на диаграмме.

Сравнительный анализ между регионами выявил наиболее позитивные показатели в детском стационаре г. Павлодар, высокие уровни потребления АМП характерны детским стационарам г. Караганда и г. Нур-Султан. По количеству пролеченных пациентов соответственно лидировали также детские стационары г. Нур-Султан и г. Караганда. Показатели пролеченных пациентов по городам за 2015-2017 гг. представлены в таблице 1.

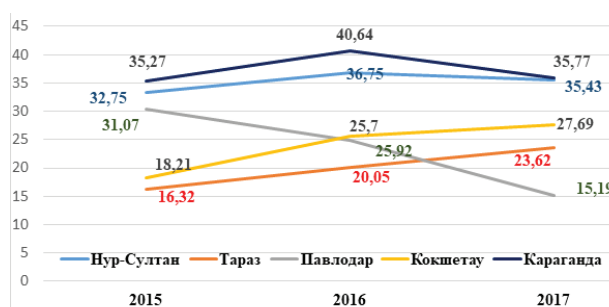


Диаграмма. Значения общего потребления DDD антибактериальных препаратов для системного применения на 100 койко-дней в детских стационарах за 2015-2017 гг.

Следует отметить, что в детском стационаре г. Павлодар, несмотря на некоторое увеличение количества пролеченных пациентов, уровень потребления АМП с течением времени снижался.

В пределах АТС классификации уровни потребления АМП группы J01 в детском стационаре г. Павлодар в 2015 г. составили: J01C - бета-лактамы антибиотики, пенициллины - 12.42 DBD, J01D - другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) - 16.06 DBD, J01F - макролиды, линкозамиды - 1.48 DBD, G01G - аминогликозиды - 1.44 DBD, J01M - хинолоны - 0.24 DBD, J01X - другие антибиотики - 0.06 DBD.

В 2016 г. J01C - бета-лактамы антибиотики, пенициллины - 2.91 DBD, J01D - другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) - 19.19 DBD, J01F - макролиды, линкозамиды - 1.50 DBD, G01G - аминогликозиды - 2.18 DBD, J01M - хинолоны - 0.05 DBD, J01X - другие антибиотики - 0.09 DBD.

В 2017 г. J01C - бета-лактамы антибиотики, пенициллины - 2.93 DBD, J01D - другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) - 12.06 DBD, J01F - макролиды, линкозамиды - 1.25 DBD, G01G - аминогликозиды - 0.92 DBD, J01M - хинолоны - 0.01 DBD, J01X - другие антибиотики - 0.02 DBD.

Наиболее потребляемыми АМП в течение трех лет отмечена группа J01D другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) с резким снижением потребления пенициллинов расширенного спектра J01CA - 2.91 DBD и некоторым повышением потребления аминогликозидов J01GB - 2.18 DBD в 2016 г. Остальные группы характеризовались более низкими показателями. Наиболее выраженные положительные изменения отмечены в 2017 г., также следует отметить низкий уровень использования антибиотиков резерва.

Поиск причин столь значительного снижения показателей потребления системных АМП в детском стационаре г. Павлодар показал, что со второго полугодия 2016 г. в стационаре запущен централизованный отпуск лекарственных средств, а

в 2017 г. все отделения стационара перешли на централизованный отпуск лекарственных средств, который позволил показательное снижение общего потребления АМП, кроме того, клиническим фармакологом внедрена программа по рациональному использованию антибактериальных средств.

В 2019 г. в Республике Казахстан в сфере медицины утверждена Дорожная карта по реализации пилотного проекта «Внедрение ресурсосберегающих технологий в медицинских организациях, путем персонализированного оборота лекарственных средств и медицинских изделий с созданием отдела госпитальной фармации на 2019-2021 гг.». Учитывая опыт детского стационара г. Павлодар, детские стационары других регионов были включены в список пилотных медицинских организаций, где на данном этапе ведутся обучающие мероприятия по созданию отделов госпитальной фармации в стационарах вышеперечисленных регионов [1].

Согласно АТС классификации в пределах группы J01 во всех детских стационарах пяти регионов наиболее высоким уровнем потребления характеризовалась группа J01D - другие бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы). Данные представлены в таблице 2.

Из группы карбапенемов во всех стационарах использовались имипенем/циластатин, меропенем. Монобактамы не представлены в государственном реестре лекарственных средств Республики Казахстан, следовательно не применялись в клинической практике.

Внутри АТС группы J01D за 2015 год в детском стационаре г. Нур-Султан удельный вес цефалоспоринов составил 98,87%, карбапенемов - 1,13%; за 2016 год удельный вес це-

фалоспоринов - 96,83%, карбапенемов - 3,17%; за 2017 год удельный вес цефалоспоринов - 98,96%, карбапенемов - 1,04%.

Внутри АТС группы J01D за 2015 год в детском стационаре г. Тараз удельный вес цефалоспоринов составил 99,17%, карбапенемов - 0,83%; за 2016 год удельный вес цефалоспоринов - 94,55%, карбапенемов - 5,45%; за 2017 год удельный вес цефалоспоринов - 97,44%, карбапенемов - 2,56%.

Внутри АТС группы J01D за 2015 год в детском стационаре г. Павлодар удельный вес цефалоспоринов составил 98,76%, карбапенемов - 1,24%; за 2016 год удельный вес цефалоспоринов - 95,78%, карбапенемов - 4,22%; за 2017 год удельный вес цефалоспоринов - 98,93%, карбапенемов - 1,07%.

Внутри АТС группы J01D за 2015 год в детском стационаре г. Кокшетау удельный вес цефалоспоринов составил 97,21%, карбапенемов - 2,79%; за 2016 год удельный вес цефалоспоринов - 97,70%, карбапенемов - 2,30%; за 2017 год удельный вес цефалоспоринов - 96,97%, карбапенемов - 0,6%.

Внутри АТС группы J01D за 2015 год в детском стационаре г. Караганда удельный вес цефалоспоринов составил 98,1%, карбапенемов - 1,90%; за 2016 год удельный вес цефалоспоринов - 98,61%, карбапенемов - 1,39%; за 2017 год удельный вес цефалоспоринов - 97,98%, карбапенемов - 2,02%.

Анализ внутри АТС группы J01D за три года по пяти регионам показал, что наиболее высоким уровнем потребления характеризовались т. Остальные группы характеризовались низкими показателями DDD на 100 койко-дней.

Анализ потребления цефалоспоринов выявил, что наиболее потребляемыми были цефалоспорины I-III поколений. Данные по городам представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 2. Показатели потребления DDD антибактериальных препаратов для системного применения в пределах АТС классификации группы J01 на 100 койко-дней в детских стационарах за 2015-2017 гг.

Города	Нур-Султан			Тараз			Павлодар			Кокшетау			Караганда		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
J01A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.006	-	-
J01B	0.009	0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03	0.05	0.28	0.08	0.09
J01C	1.06	1.74	2.17	0.64	1.06	1.08	11.79	2.91	0.93	2.22	4.48	3.47	2.23	2.52	2.10
J01D	27.41	30.24	28.92	14.43	17.40	16.76	16.06	19.19	12.06	12.15	16.89	19.74	26.21	31.53	28.16
J01F	1.92	2.05	0.72	-	-	-	1.48	1.50	1.25	2.53	3.04	2.37	3.07	2.59	1.48
G01G	1.01	1.42	2.06	1.02	1.52	5.58	1.44	2.18	0.92	1.00	0.53	1.67	2.65	2.21	2.11
J01M	0.04	0.09	0.18	-	0.003	0.10	0.24	0.05	0.01	0.08	0.24	0.10	0.30	0.26	0.53
J01X	1.30	1.19	1.38	0.23	0.07	0.10	0.06	0.09	0.02	0.23	0.49	0.29	0.52	1.45	1.30
Итого	32.75	36.75	35.43	16.32	20.05	23.62	31.07	25.92	15.19	18.21	25.70	27.69	35.27	40.64	35.77

Таблица 3. Показатели потребления DDD цефалоспоринов на 100 койко-дней в детских стационарах за 2015-2017 гг.

Группа АБП	1 поколение цефалоспоринов (J01DB)			2 поколение цефалоспоринов (J01DC)			3 поколение цефалоспоринов (J01DD)			4 поколение цефалоспоринов (J01DE)		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Города	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Нур-Султан	10.64	10.04	9.62	6.92	7.19	4.10	9.34	11.64	14.56	0.20	0.41	0.34
Тараз	3.08	2.54	3.88	5.77	7.64	6.11	4.31	5.13	5.69	1.15	1.14	0.65
Павлодар	9.56	10.54	8.15	2.89	4.43	1.67	3.28	3.28	2.07	0.13	0.13	0.05
Кокшетау	4.81	6.56	5.66	2.78	4.71	7.24	4.16	5.17	6.21	0.06	0.06	0.03
Караганда	6.64	7.95	10.47	3.20	3.00	3.28	15.64	19.86	13.53	0.23	0.28	0.31

Таблица 4. Динамика изменений DDD в группе цефалоспоринов на 100 койко-дней в детских стационарах за 2015-2017 гг.

Город	Нур-Султан			Тараз			Павлодар			Кокшетау			Караганда		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Препараты															
I пок.															
цефазолин	10,64	10,04	9,62	3,08	2,54	3,88	9,56	10,54	8,15	4,81	6,56	5,66	6,64	7,95	10,47
II пок.															
цефуроксим	6,92	7,19	4,10	5,77	7,64	6,11	2,89	4,43	1,67	2,78	4,71	7,24	3,20	3,00	3,28
III пок.															
цефиксим	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,001	-
цефотаксим	0,64	0,51	0,19	-	-	0,81	0,02	0,004	0,005	-	-	0,86	0,35	0,30	0,54
цефтазидим	6,35	5,02	4,95	3,85	4,28	4,07	1,15	1,35	0,56	1,93	2,08	2,42	1,17	0,45	0,48
цефтриаксон	2,35	6,11	9,61	0,46	0,85	0,81	2,11	1,93	1,50	2,19	3,07	2,84	13,28	19,11	12,46
цефалеразон	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	-	-	0,62	-	-
цефалеразон сульбактам	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,02	0,09	0,22	-	0,05
IV пок.															
цефепим	0,20	0,41	0,34	1,15	1,14	0,65	0,13	0,13	0,05	0,06	0,06	0,03	0,23	0,28	0,31
Итого	27,10	29,28	28,81	14,31	16,45	16,33	15,86	18,38	11,94	11,81	16,50	19,14	25,71	31,09	27,59

С целью правильного применения АМП, согласно перечню основных лекарственных средств для детей за 2019 г., они подразделяются на три группы: Access – группа доступа, Watch – группа наблюдения, Reserve – группа резерва (AWaRe). Подобное подразделение АМП помогает в разработке инструментов для управления антибиотиками на местном, национальном и глобальном уровнях и сокращает устойчивость к противомикробным препаратам.

В группу доступа (Access) включены антибиотики, характеризующиеся узким спектром действия с положительным соотношением риска и пользы и низким потенциалом развития резистентности, рекомендованные в качестве эмпирических методов лечения первого или второго выбора для распространенных инфекционных синдромов. В случаях, когда антибиотики группы доступа рекомендованы для ограниченного числа показаний на фоне опасений по поводу существующей или потенциальной устойчивости, они могут быть отнесены к группе наблюдения. Их использование должно быть ограниченным и сопровождаться мониторингом. В эту группу входят следующие АМП: амикацин, ампициллин, амоксициллин, амоксициллин клавуланат, бензилпенициллин, бензатинбензилпенициллин, цефалексин, цефазолин, хлорамфеникол, клиндамицин, клосацеллин, доксициклин, гентамицин, метронидазол, нитрофурантоин, феноксиметилпенициллин, прокаин бензилпенициллин, сульфаметаксозол+триметоприм.

Из группы доступа во всех детских стационарах пяти регионов за изучаемый период лидировал цефалоспорин I поколения - цефазолин, показатель DDD на 100 койко-дней других антибактериальных препаратов группы Access был значительно ниже.

В группу наблюдения (Watch) входят классы антибиотиков, которые обычно считаются обладающими более высоким потенциалом формирования резистентности, однако по-прежнему рекомендуются в качестве лечения первого

или второго выбора, однако для ограниченного числа показаний. Этим препаратам следует уделять основное внимание в рамках стратегии рационального использования антибиотиков. В данную группу входят: азитромицин, цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефутоксим, ципрофлоксацин, кларитромицин, пиперацеллин тазобактам, ванкомицин, цефтазидим, меропенем.

За изучаемый период из группы наблюдения во всех детских стационарах, кроме детского стационара г. Павлодар, лидировал цефалоспорин II поколения – цефутоксим и цефалоспорин III поколения – цефтазидим, который характеризовался высокими значениями потребления в детских стационарах г. Нур-Султан и г. Тараз. Следует отметить, что из цефалоспоринов III поколения цефиксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим являются критически значимыми антибиотиками и сопряжены с высоким риском селекции бактериальной устойчивости, в особенности бета-лактамаз расширенного спектра [3,8].

В группу резерва включены антибиотики, которые следует рассматривать в качестве «крайней меры», либо те, которые предназначены для весьма специфичных пациентов и условий, когда другие антибиотики не дают ожидаемого эффекта (например, множественная лекарственная устойчивость). Для данной группы определены 5 антибиотиков: цефтазидим авибактам, колистин, фосфомицин, линезолид, полимиксин В [10].

По результатам анализа в детских стационарах резервные АМП, указанные в модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей, за изучаемый период не применялись, кроме детского стационара г. Караганда, где показатели были очень низкими (DDD 100 койко-дней за 2016 год составил - 0,07 DBD и 0,05 DBD в 2017 г.).

Выводы. Исследование потребления антибактериальных препаратов для системного применения в детских стационарах пяти городов за три года выявило:

- высокие уровни потребления АМП характерны для детских стационаров г. Караганда и г. Нур-Султан, эти же ста-

ционеры лидируют по количеству пролеченных пациентов;

- наиболее позитивные показатели потребления АМП отмечены в детском стационаре г. Павлодар, что связано с открытием отдела госпитальной фармации с централизованным отпуском лекарственных средств с середины 2016 г., которое позволило показательно снизить общее потребление АМП;

- анализ внутри АТС группы J01D за три года по пяти городам показал, что наиболее высоким уровнем потребления характеризовались цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефтазидим). Среди данных АМП, особого внимания требует применение цефтриаксона и цефтазида, которые повышают риск селекции полирезистентных штаммов.

- резервные АМП, указанные в модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей, не применялись кроме детского стационара г. Караганда, где показатели были очень низкими (DDD 100 койко-дней за 2016 год составил - 0,07 DBD и 0,05 DBD в 2017 г.).

Мониторинг потребления АМП с помощью АТС/DDD-методологии с определением количества DDD/100 койко-дней (DBD) позволяет выявить недостатки в вопросах потребления антибиотиков и оценить эффективность программ по рациональному использованию антибиотиков. Полученные результаты рекомендуются для разработки стратегии по применению антибактериальных средств в детских стационарах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорожная карта по реализации пилотного проекта «Внедрение ресурсосберегающих технологий в медицинских организациях, путем персонифицированного оборота лекарственных средств и медицинских изделий с созданием отдела госпитальной фармации на 2019-2021 годы» Протокольное поручение Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 1.02.2019 г.
2. Жилевич Л.А., Мигаль Т.Ф., Адаменко Е.И., Гавриленко Л.Н., Кожанова И.Н., Романова И.С. Применение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических методов при разработке лекарственного формуляра государственной организации здравоохранения. Республика Беларусь. 2010.
3. Рассмотрение антибактериальных лекарственных средств в рамках пересмотра Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств (Перечень ОЛС) и Примерного перечня ВОЗ основных лекарственных средств для детей (Перечень ОЛС для детей) в издании 2019 г. ВОЗ Европейское региональное бюро. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/436568/2019-EML-changes-6.2-Antibacterials-rus.pdf?ua=1
4. АТС/DDD Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
5. Boxtor van C.J., Wang G. Some observations on pharmacoepidemiology in Europe. *Neth J Med.* 1997 Dec;51(6):205–212. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9499691>.
6. Meyer E, 2006; Rob Ticehurst, Mark Thomas, 2010; Sharma, et al, 2012; The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action, ВОЗ, 2013.
7. Wenjing Tao, Verica Ivanovska, Birgitta Schweickert, Arno Muller. Proxy indicators for antibiotic consumption; surveillance needed to control antimicrobial resistance. *Bulletin of the World Health Organization* 2019;97:3-3A. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.18.227348>.
8. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Anti-

microbial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine, fourth revision 2013. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251715/1/9789241511469-eng.pdf?ua=1>, accessed 21 March 2017).

9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, Oslo, 2019.

10. WHO Model List of Essential Medicines for Children 2019. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

SUMMARY

ANALYSIS OF CONSUMPTION OF SYSTEM ANTIMICROBIAL DRUGS IN CHILDREN'S HOSPITALS FOR 2015-2017 IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Makalkina L., Ikhambayeva A., Akhmadyar N., Kalieva Sh., Kuzekov A.

NC JSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, Kazakhstan

The study gives the results of studying the structure of consumption of systemic antimicrobial drugs in children's hospitals of the Republic of Kazakhstan for 2015-2017.

Purpose of the study - To analyze the dynamics and structure of consumption of systemic antibacterial drugs (J01) in children's hospitals.

A retrospective pharmacoepidemiological study in children's hospitals in 5 regions of the Republic of Kazakhstan, using the ATC/DDD methodology according to the WHO ATC/DDD indices with the determination of the number of DDD/100 bed-days (DBD).

The data on the consumption of systemic antibacterial drugs in children's hospitals for 2015-2017 are presented. A study of the consumption of antibacterial drugs for systemic use in children's hospitals in five regions over three years revealed the following:

- high levels of systemic antibacterial drugs consumption were characteristic of children's hospitals in Karaganda and Nur-Sultan, these same hospitals lead in the number of treated patients;

- the most positive indicators of the consumption of systemic antibacterial drugs were noted in the Pavlodar children's hospital, this was due to the opening of a hospital pharmacy department with centralized dispensing of medicines from mid-2016, which allowed a significant decrease in total consumption of systemic antibacterial drugs;

- an analysis within the J01D group ATC over three years across five regions showed that cephalosporins (cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, ceftazidime) were characterized by the highest levels of consumption. Data of systemic antibacterial drugs, special attention is required with the use of ceftriaxone and ceftazidime, which increase the risk of selection of multi-resistant strains;

- reserve systemic antibacterial drugs indicated in the WHO model list of essential medicines for children (2019) were not used, except for the children's hospital in the city of Karaganda, where the indicators were very low (DDD 100 bed days for 2016 amounted to 0.07 DBD and 0.05 DBD in 2017).

Monitoring the consumption of systemic antibacterial drugs using the ATC/DDD methodology with the determina-

tion of the number of DDD/100 bed days (DBD) allows you to identify deficiencies in the consumption of antibiotics and evaluate the effectiveness of programs for the rational use of antibiotics. The results will be used to develop a strategy to improve the use of antibacterial agents in children's hospitals.

Keywords: Antibacterial drugs, consumption of antibacterial drugs, ATC-DDD methodology, healthcare in Kazakhstan.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРАХ ЗА 2015-2017 ГГ. В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Макалкина Л.Г., Ихамбаева А.Н., Ахмадьяр Н.С.,
Калиева Ш.С., Кузекв А.М.

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан,
Казахстан

Цель исследования - анализ динамики и структуры потребления антимикробных препаратов системного действия (J01) в детских стационарах.

Выполнено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование в детских стационарах 5 регионов Республики Казахстан с использованием ATC/DDD методологии.

Приведены данные потребления системных антимикробных препаратов (АМП) в детских стационарах за 2015-2017 гг. Исследования потребления АМП для системного применения в детских стационарах пяти регионов за три года выявили, что:

- высокие уровни потребления АМП характерны для детских стационаров г. Караганда и г. Нур-Султан, эти же стационары лидируют по количеству пролеченных пациентов;

- наиболее позитивные показатели потребления АМП отмечены в детском стационаре г. Павлодар, что связано с открытием отдела госпитальной фармации с централизованным отпуском лекарственных средств с середины 2016 г., которое позволило показательно снизить общее потребление АМП;

- анализ внутри ATC группы J01D за три года по пяти регионам показал, что наиболее высоким уровнем потребления характеризуются цефалоспорины (цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефтазидим). Особого внимания требует применение цефтриаксона и цефтазидима, которые повышают риск селекции полирезистентных штаммов;

- резервные АМП, указанные в модельном списке ВОЗ основных лекарственных средств для детей (2019), не применялись, кроме детского стационара г. Караганда, где показатели были весьма низкие (DDD 100 койко-дней за 2016 г. составил - 0,07 DBD и 0,05 DBD в 2017 г).

Мониторинг потребления АМП с помощью ATC/DDD-методологии с определением количества DDD/100 койко-дней (DBD) позволяет выявить недостатки потребления антибиотиков и оценить эффективность программ по их рациональному использованию. Полученные результаты авторы рекомендуют использовать при разработке стратегии по улучшению использования антимикробных средств в детских стационарах.

რეზიუმე

სისტემური ანტიმიკრობული პრეპარატების მოხმარების ანალიზი ბავშვთა სტაციონარებში 2015-2017 წწ. ყაზახეთის რესპუბლიკაში

ღ.მაკალკინა, ა.იხამბაევა, ნ.ახმადიარი, შ.კალიევა,
ა.კუზეკოვა

ასტანას ეროვნული უნივერსიტეტი, ნურ-სულტანი,
ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისტემური მოქმედების ანტიმიკრობული პრეპარატების (J01) მოხმარების დინამიკისა და სტრუქტურის ანალიზი ბავშვთა სტაციონარებში.

ATC/DDD მეთოდოლოგიის გამოყენებით ჩატარებული რეტროსპექტიული ფარმაკოპედიოლოგიური კვლევა ყაზახეთის რესპუბლიკის 5 რეგიონის ბავშვთა სტაციონარებში.

მოყვანილია მონაცემები 5 რეგიონის ბავშვთა სტაციონარებში სამი წლის განმავლობაში (2015-2017 წწ.) სისტემური ანტიმიკრობული პრეპარატების მოხმარების შესახებ, რომელთა საფუძველზე გამოვლინდა, რომ:

- ანტიმიკრობული პრეპარატების მოხმარების მაჩვენებელი მაღალია ქ. ყარაგანდის და ქ. ნურ-სულტანის ბავშვთა სტაციონარებში; იგივე სტაციონარები ლიდერობენ გამოჯანმრთელებული პაციენტების რაოდენობითაც;

- ანტიმიკრობული პრეპარატების მოხმარების ყველაზე პოზიტიური მაჩვენებლები აღინიშნა ქ.პავლოდარის ბავშვთა სტაციონარში, რაც დაკავშირებულია 2016 წელს პოსპიტალური ფარმაციის განყოფილების გახსნასთან, სამკურნალო საშუალებების ცენტრალიზებული გაცემით, რამაც შესაძლებელი გახადა ანტიმიკრობული პრეპარატების ზოგადი მოხმარების სამაგალითო შემცირება;

- სამი წლის განმავლობაში 5 რეგიონში ATC-ის J01D-ჯგუფში ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ მოხმარების ყველაზე მაღალი დონით ხასიათდება ცეფალოსპორინები (ცეფაზოლინი, ცეფუროქსიმი, ცეფტრიიაქსონი, ცეფტაზიდიმი). განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს ცეფტრიიაქსონის და ცეფტაზიდიმის გამოყენება, რომლებიც ზრდიან პოლირეზისტენტული შტამების სელექციის რისკს;

- სარეზერვო ანტიმიკრობული პრეპარატები, მითითებული ბავშვებისათვის გამოსაყენებელი სამკურნალო საშუალებების ჯანმო-ს მოდელურ სიაში (2019), არ გამოიყენებოდა, გარდა ქ. ყარაგანდის სტაციონარისა, სადაც მაჩვენებლები იყო ძალიან დაბალი (DDD-მ 100 საწოლ-დღეზე 2016 წელს - 0,07 DBD, 2017 წელს - 0,05 DBD).

ანტიმიკრობული პრეპარატების მოხმარების მონიტორინგი ATC/DDD მეთოდოლოგიის გამოყენებით და DDD/100 საწოლ-დღის რაოდენობის (DBD) განსაზღვრით იძლევა ანტიბიოტიკების მოხმარების ხარვეზების გამოვლენის და მათ რაციონალურ გამოყენებაზე მიმართული პროგრამების ეფექტურობის შეფასების საშუალებას. ავტორები რეკომენდებულად თვლიან, მიღებული შედეგები გამოყენებული იყოს ბავშვთა სტაციონარებში ანტიმიკრობული პრეპარატების გამოყენების გაუმჯობესების სტრატეგიის შემუშავებისათვის.

СОДЕРЖАНИЕ СВИНЦА В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ ГИГИЕНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ Г. ТБИЛИСИ

Безарашвили С.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
департамент здоровья окружающей среды и профессиональной медицины, Грузия*

Загрязнение атмосферного воздуха населенных пунктов и связанные с ним изменения состояния здоровья и условий жизни населения являются актуальной проблемой медицины окружающей среды в условиях современного общества [41]. Охрана атмосферного воздуха – проблема государственной значимости, которая требует комплексного подхода и состоит из многих, взаимосвязанных моментов [2,3,38,41]. Комплексный подход является предпосылкой для обеспечения устойчивого развития общества [7].

Современное развитие общества характеризуется формированием экологически неблагоприятной среды, что ведет к развитию стрессов, срыву механизмов адаптации организма, его ускоренному износу. Это обстоятельство диктует необходимость проведения исследований по созданию новых методов интегральной оценки здоровья, связанных с состоянием окружающей среды, поиска новых методов оценки риска развития экологически обусловленных заболеваний [11,21,30,39,41].

Большую роль в формировании здоровья населения играет эколого-гигиеническое состояние среды обитания. Присутствующие в атмосферном воздухе загрязнители оцениваются как первостепенный фактор окружающей среды, приводящий к ослаблению иммунитета, провоцируя развитие всевозможных заболеваний [6,12,15,18,28].

При гигиеническом определении качества атмосферного воздуха населённых мест актуальна оценка вклада в формирование уровня загрязнения и развития риска для здоровья населения отдельных источников выброса в атмосферный воздух, среди которых ведущими являются промышленные предприятия и автотранспорт [6,8,10,14,19,25].

Среди методов оценки риска для здоровья населения наибольшее распространение имеет анализ, основанный на определении содержания вредных химических веществ в объектах окружающей среды. На сегодняшний день большинство специалистов склоняется к мнению, что такой подход не даёт представления о суммарном количестве химических загрязнителей, фактически поступивших в организм человека, и предлагается другой подход, основанный на методологии биомониторинга. Систематизация современных представлений о классификации биомаркеров, их токсикологическая и гигиеническая характеристика и перспективы практического использования результатов лабораторных исследований для профилактики заболеваний химической этиологии способствуют развитию и совершенствованию методологии биомониторинга с расширением спектра определяемых специфических биомаркеров. Вышеизложенное повышает объективность оценки риска развития болезней химической этиологии в результате загрязнения окружающей среды [18,24,26].

Состояние окружающей среды, в частности атмосферного воздуха, является глобальной проблемой. Пармская декларация, принятая в ходе Пятой министерской конференции по окружающей среде и охране здоровья в 2010 г., призывает интенсифицировать усилия государств-членов Европейского региона ВОЗ по защите здоровья детей от

воздействия факторов окружающей среды [9,20]. Значимым звеном в решении данной проблемы является биомониторинг человека (БМЧ) в качестве вспомогательного инструмента для научно обоснованных мер, направленных на защиту общественного здоровья от воздействия окружающей среды [20].

Для биомониторинга, с целью установления влияния загрязненного атмосферного воздуха на состояние здоровья населения конкретного населенного пункта, широкое применение нашел контроль содержания в биосубстратах организма человека различных загрязняющих веществ. Объектом исследования чаще является сыворотка крови [4,20,27,40]. Однако, к сожалению, величины показателей в «объектах» могут быть весьма различными и анализ этой биологической жидкости в определенных условиях не дает ответа на вопрос: является ли концентрация определенных минералов в ней такой же, как и в тканях-мишенях? В таких случаях все чаще используется микроэлементный анализ волос, как лучший метод диагностики минералов, накопленных в организме [16,32]. Выбор волос для объекта исследования определяется легкой доступностью материала [5,13,22]. Параллельный анализ содержания цинка в волосах и сыворотке показал одинаковый результат [4,40].

Волосы – своего рода «минеральный паспорт» организма, так как в человеческом волосе в виде минеральных соединений сохраняется информация о наличии или недостатке минералов, поступающих в организм с пищей, водой, воздухом, о загрязнении токсичными металлами.

Такой анализ позволяет считывать информацию о минеральном статусе организма в целом, выявить нарушения минерального обмена веществ, прогнозировать развитие определенных заболеваний на их ранней стадии [17,35,37].

Для анализа содержания химических элементов в волосе применяются различные неинвазивные методы, в основном, спектральные методы диагностики, среди них – микроэлементный анализ волос.

Спектральный анализ волос на определение содержания микроэлементов (НТМА – Hair Tissue Mineral Analysis) - это современный неинвазивный метод диагностики, позволяющий оценить состояние питания организма. Тесная взаимосвязь между уровнем элементов в волосах и их концентрацией во внутренних органах способствует оценке метаболической активности организма в целом и «нормальности» происходящих в нем процессов, благодаря определению количества каждого минерала и их взаимных пропорций.

Одним из распространенных спектральных методов является рентгено-флуоресцентная спектрометрия (РФС) волос – скрининговый метод, позволяющий выявить источник загрязнения окружающей среды в определенный период.

РФС является современным методом анализа, позволяющим определять элементарный состав различных веществ. С этой целью широко применяется EelvaX – анализатор нового поколения, энерго-дисперсионный рентгено-флуоресцентный спектрометр, предназначенный для качественного и количественного анализов металлических сплавов,

порошков, жидкостей, продуктов питания, биологических проб. Среди биологических проб с помощью данного метода определяются кровь, моча, ликвор, кость, ткани любых органов [23].

РФС-метод часто используется для осуществления гигиено-экологического мониторинга – количественного определения токсических элементов в атмосферном воздухе, воде, почве, пищевых продуктах, лако-красочных изделиях, детских игрушках. Сфера использования данного метода достаточно широка (медицинская диагностика, гигиено-экологический мониторинг, нефтеперерабатывающая, пищевая и химическая промышленности). Среди эксплуатационных характеристик примечателен диапазон исследуемых элементов: от серы (S, атомный номер - Z=16) до урана (U, атомный номер - Z=92). Возбуждающим устройством является Ti, W или Rh-анод [37].

Цель исследования - сравнительное определение содержания свинца в волосах детей, проживающих в различных гигиено-экологических условиях г. Тбилиси.

Материал и методы. Материалом для исследования явились волосы детей, проживающих в различных гигиено-экологических условиях г. Тбилиси.

Для достижения цели исследования сформированы качественно однородные две группы детей на основе проведенного на предыдущем этапе исследования [1,31,34]. Для наблюдения выделены основная и контрольная группы. В основную группу включены дети, проживающие в наиболее неблагоприятных гигиено-экологических условиях г. Тбилиси (район Дидубе). Контрольную группу составили дети, проживающие в наиболее благоприятных гигиено-экологических условиях г. Тбилиси (район Плато Нуцубидзе, 4-й м/р). Согласно данным наших предыдущих исследований и данным Национального Агентства окружающей среды Грузии, в районе Дидубе (основная группа) содержание свинца в атмосферном воздухе составило $0,073 \pm 0,012$ мкг/м³, что в 2,35 раза выше данных контрольной группы (район Плато Нуцубидзе, 4-й м/р) – $0,031 \pm 0,008$ мкг/м³ ($t=2,86$, $p<0,05$).

В отборе детей определенных групп учитывали рекомендации соответствующих поликлиник. В исследование включены 36 детей (по 18 детей в каждой группе) в возрасте 4-6 лет (25 девочек, 11 мальчиков), с примерно одинаковыми жилищно-бытовыми условиями. Обязательным условием при отборе детей было наличие хорошей психологической атмосферы в семье.

Предварительная подготовка проб волос для анализа проводилась по методике, предложенной Международным агентством по атомной энергии (IAEA) [33]. Для проведения анализа пробы волос взяты из затылочной части головы (ближе к коже). Полученный образец волос для удаления наружных загрязнителей промывался в ацетоне, затем в дистиллированной воде. Проба волос в размере 50 мг измельчалась, добавлялось вяжущее вещество „ULTRABIND“

[33], высушивалась и формировалась в форме таблетки толщиной не более 0,1 см.

Определение микроэлемента свинца в волосах проводилось методом рентгено-флуоресцентной спектрометрии^{®*}.

На каждом образце произведено по три параллельных измерения, результаты которых усреднены. Проведено всего 108 определений.

Полученный материал обработан с применением соответствующих методов вариационной статистики. В частности, вычислены среднеарифметические величины и их ошибки; между сравниваемыми величинами достоверность различий оценены коэффициентом достоверности Стьюдента (t, P) и коэффициентом соответствия Пирсона (X^2). Полученные данные обработаны с помощью программ Microsoft Excel Math и SPSS и Statistic.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований показали (рис. 1), что по средним данным, концентрация содержания свинца в волосах исследованных детей обеих групп является меньше предельно допустимой величины (<5 мкг/г). В основной группе она составила $4,11 \pm 0,81$ мкг/г, в контрольной группе – $1,60 \pm 0,72$ мкг/г. Различие в показателях основной и контрольной групп существенное: средний показатель содержания свинца в основной группе в 2,6 раза превышает соответствующий показатель контрольной группы (таблица 1). Различие данных основной и контрольной групп является статистически достоверным ($p<0,005$). Статистическая значимость различия полученных результатов подтверждается и высоким уровнем коэффициента соответствия Пирсона - $X^2=27,21$ (при $X^2_{0,05}=24,36$).

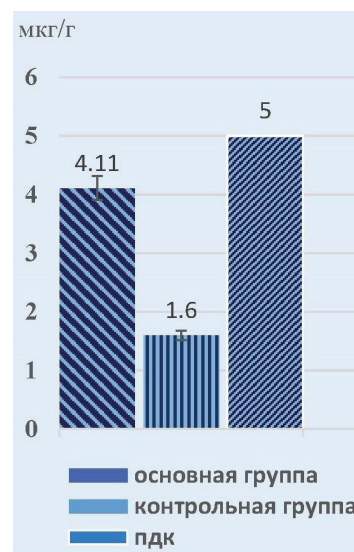


Рис. 1. Средние данные содержания свинца в волосах детей, проживающих в г.Тбилиси (мкг/г)

Таблица 1. Результаты изучения содержания свинца в волосах населения г.Тбилиси (мкг/г)

Группы исследованных	Пределы колебаний	Средняя (M)	±m	t	P
основная	1,65÷5,92	4,11	0,81	2,32	<0,05
контрольная	0,40÷5,03	1,60	0,72	-	-
Превышение, ...-раз	-	2,6	-	-	-
X^2	27,21				
$X^2_{0,05}$	24,36				

Из 18 исследованных детей основной группы у 5 (27,8%) выявлено содержание свинца выше предельно допустимой концентрации (ПДК). В контрольной группе повышенное содержание свинца установлено у 1 (5,6%) исследованного. Различие приведенных данных является статистически достоверным, $p < 0,001$ (рис.2).

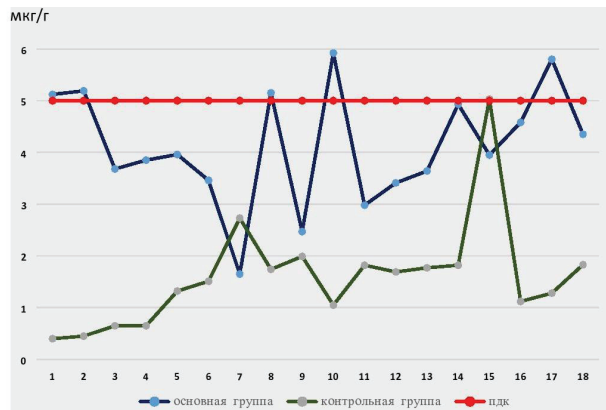


Рис. 2. Показатели содержания свинца в волосах детей, проживающих в г.Тбилиси (мкг/г)

Заслуживает внимания динамика изменений полученных результатов у отдельных исследуемых лиц. В основной группе (дети, проживающие в неблагоприятных условиях по загрязнению атмосферного воздуха химическими веществами - район Дидубе, содержание свинца в атмосферном воздухе в 2,35 раза выше в сравнении с контрольным районом) концентрации свинца варьировали в пределах от 1,65 до 5,92 мкг/г. Диапазон размаха показателей содержания свинца составляет 4,27 мкг/г. В контрольной группе (лица, проживающие в более благоприятных условиях по загрязнению атмосферного воздуха химическими веществами) показатели концентрации свинца колеблются в пределах от 0,40 до 5,03 мкг/г. Диапазон размаха показателей содержания свинца в контрольной группе больше в 1,1 раз в сравнении с данными основной группы (4,63 мкг/г), что обусловлено наличием в контрольной группе одного результата со значительно высоким содержанием свинца (5,03 мкг/г) при наличии минимального показателя на уровне 0,40 мкг/г. Углубленный анализ этого случая выявил, что семья этого ребенка в недалеком прошлом жила в недавно отремонтированной квартире и причину такого состояния (значительное повышение содержания свинца в организме ребенка) следует предполагать на неблагоприятном с гигиенической точки зрения качестве строительных материалов, в частности в высоких концентрациях химических веществ в лакокрасочных изделиях. Указанное обстоятельство является весьма значимым с точки зрения медицины окружающей среды и требует специального углубленного изучения для разработки соответствующих комплексных мер на интересекторальной основе.

Таким образом, выявлена четкая зависимость динамики содержания свинца в организме исследуемых детей от состояния загрязнения атмосферного воздуха.

Полученные результаты служат основой для разработки комплексных мер по улучшению состояния окружающей среды, в частности атмосферного воздуха крупного города. Мероприятия такого характера должны включать меры административно-законодательного, технического, санитарно-гигиенического и медико-профилактического характера.

Выводы. 1. Показатели содержания свинца в организме детей, проживающих в неблагоприятных с гигиено-экологической стороны районах г. Тбилиси, выше в сравнении с контрольной группой.

2. Среди детей основной группы средние показатели содержания свинца в организме находятся ниже ПДК.

3. Выявляется четкая зависимость динамики содержания в организме исследуемых детей свинца от состояния загрязнения атмосферного воздуха.

4. Полученные результаты служат основой для разработки комплексных мер по улучшению состояния окружающей среды, в частности атмосферного воздуха крупного города.

ЛИТЕРАТУРА

1. სპეზარაშვილი, რ. კვერენხილაძე, მარაბიძე, გ. კვერენხილაძე ქ. თბილისის ატმოსფერული ჰაერის დამაბინძურებლების ტერიტორიული გავრცელების თავისებურებები. //თსსუ სამეცნიერო შრომათა კრებულები. 2016; 50:28-31.
2. საქართველოს გარემოს დაცვის მოქმედებათა მესამე ეროვნული პროგრამა/საქართველოს მთავრობის განკარგულება №1124. 2018 წლის 22 მაისი. თბილისი: 2018. – 157 გვ//პტტპ//წწწ.ეიეც.გოვ.გვ/ ავ ენუ/ ოცუ-მენტს/ ცტიონ- ღან/საქართველოს-გარემოს-დაცვის-მოქმედებათა-მესამე-ეროვ.ასპს.
3. საქართველოს გარემოს და ჯანმრთელობის 2018-2022 წლების ეროვნული სამოქმედო გეგმა (-2)/ საქართველოს მთავრობის დადგენილება №680. 2018 წლის 29 დეკემბერი. თბილისი: 2018. – 114 გვ// პტტპ// გოვ.გვ/ინდეს.პპპ?ღანგ-იდ=გეო&სეც-იდ=496&ინფო-იდ=69389.
4. შ.ტუკვაძე, რ.კვერენხილაძე, რ.კვანჭახაძე თუთიის დეფიციტი ბავშვთა ასაკში და მისი პროფილაქტიკა. //საქართველოს სამედიცინო ჟურნალი. 2009. - №2. – გვ. 84-87.
5. Агаджанян Н. А., Скальный А. В., Березкина Е. С., Демидов В. А., Грабеклис А. Р., Скальная М. Г. Референтные значения содержания химических элементов в волосах взрослых жителей Республики Татарстан.//Экология человека. 2016. №4. С. 38-44.
6. Бактыбаева З.Б., Сулейманов Р.А., Кулагин А.А., Гиниятуллин Р.Х., Валеев Т.К. Эколого-гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха и состояния здоровья детского населения на территориях с развитой нефтяной отраслью.//Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – № 9. – С. 949-955.
7. Брундтландский отчет Комиссии ООН по окружающей среде и развитию. – Гаага: 1987. – 412 с.
8. Валеев Т. К., Сулейманов Р.А., Рахманин Ю.А., Малышева А.Г., Рахматуллина Л.Р. Методические подходы к гигиенической оценке объектов окружающей среды и обоснованию профилактических мероприятий на территориях размещения предприятий нефтехимии и нефтепереработки.//Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – № 9. – С. 923-929.
9. Вильмс Е.А., Гогодзе Н.В., Турчанинов Д.В., Корчина Т.Я. Сравнительный анализ микроэлементного состава волос городских жителей западной Сибири.//Гигиена и санитария. – 2015. – Том 94. – № 7. – С. 99-103.
10. Гегерь Э.В., Золотникова Г.П., Капцов В.А. Методы оценки эколого-гигиенического состояния территорий.//Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №12. – С. 1338-1341.
11. Журба О. М., Алексеенко А.Н., Шаяхметов С.Ф., Мери-

нов А.В. Исследование полициклических ароматических и нефтяных углеводородов в снеговом покрове на урбанизированной территории. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98, № 10. С. 1037-1042.

12. Карелин А. О., Ломтев А.Ю., Фридман К.Б., Еремин Г.Б., Панькин А.В. Выявление источников выбросов загрязняющих веществ, вызывающих жалобы населения на неприятные запахи. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №6. – С. – 601-607.

13. Копачевский В., Боброва Л., Кривошеева М. Анализ человеческих волос на лазерном анализаторе элементного состава LEA-S500. // Аналитика. 2014. – №5 (18). – С. 67-71.

14. Копытенкова О. И., Леванчук А.В., Еремин Г.Б. Гигиеническая характеристика воздушного бассейна в районе интенсивной эксплуатации дорожно-автомобильного комплекса. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №6. – С. 613-618.

15. Коренков И. П., Дёмин В.Ф., Соловьёв В.Ю. Проблемы установления зависимости доза-эффект для оценки риска от воздействия ионизирующего излучения и вредных химических веществ. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №7. – С. 697-700.

16. Корчина Т. Я., Миняйло Л. А., Сафарова О. А., Корчин В. И. Сравнительные показатели содержания железа и марганца в волосах у женщин северного региона с различной очисткой питьевой воды. // Экология человека. – 2018. – №4. – С. 4-9.

17. Луковенко В.П., Подрушняк А.Е. Содержание свинца и кадмия в волосах как показатель воздействия их на организм. // Гигиена и санитария. – 1991. – №11. – С. 56-58.

18. Новиков С.М., Шашина Татьяна Александровна, Додина Н.С., Кислицин В.А., Скворонская С.А., Мацюк А.В., Панченко С.В., Аракелян А.А. Опыт практических исследований по сравнительной оценке радиационных и химических рисков здоровью населения от воздействия факторов окружающей среды. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №12. – С. 1425-1431.

19. Петров С. Б., Петров Б.А. Оценка риска здоровью населения при воздействии твердых частиц в составе атмосферных выбросов многотопливных теплоэлектроцентралей. // Экология человека. – 2019. – №6. – С. 4-10.

20. Показатели на основе биомониторинга экспозиции к химическим загрязнителям Отчет о совещании. Катанья, Италия. 19-20 апреля 2012 г. – 46 с. // http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0014/171221/e96640r.pdf?ua=1.

21. Прохоров Н.И., Донцов В.И., Крутько В. Н., Ходыкина Т.М. Биологический возраст как метод оценки уровня здоровья при наличии экологических рисков. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №7. – С. 761-765.

22. Рафикова Ю.С., Семенова И. Н., Хасанова Р.Ф., Суюндуков Я.Т., Кутлиахметов А.Н. Содержание ртути в волосах населения геохимической провинции. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №12. – С. 1349-1354.

23. Синевич Е. А., Загорский С. Э., Мельнов С. Б. Содержание некоторых химических элементов в волосах детей и подростков без и с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта. // Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века. / материалы 17-й международной научной конференции, 18–19 мая 2017 г., Минск: в 2 ч. 2017. – Ч. 1. – С. 217-218.

24. Тафеева Е.А. Выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух и риск здоровью населения на территории нефтедобывающих районов республики Татарстан. // Элек-

тронный научный журнал Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. (<http://science-education.ru/ru/article/view?id=19660>). ISSN 2070-7428.

25. Федоров В.Н., Тихонова Н.А., Новикова Ю.А., Ковшов А.А., Историк О.А., Мясников И.О. Проблемы гигиенической оценки качества атмосферного воздуха населенных мест на примере городов Ленинградской области. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №6. – С. 657-664.

26. Шилов В.В., Маркова О.Л., Кузнецов А.В. Биомониторинг воздействия вредных химических веществ на основе современных биомаркеров. // Гигиена и санитария. – 2019. – Том 98. – №6. – С. 591-596.

27. Юрмазова Т.А., Шахова Н.Б., Рязанова Т.А. Использование физико-химических методов анализа в определении химического состава биосубстратов. // Электронный научный журнал Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. (<https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15292>). ISSN 2070-7428.

28. Burnett R, Chen H, Szyszkwicz M. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. Proc Natl Acad Sci. 2018;115:9592–9597. [PMC free article] [PubMed].

29. Dunicz-Sokolowska A., Graczyk A., Radomska K., Długaszek M., Wlazlak E., Surkont G. Contents of Bioelements and Toxic Metals in a Polish Population Determined by Hair Analysis. Part 2. Young Persons Aged 10-20 Years. // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172007/>.

30. Eroshina K., Danishevski K., Wilkinson P., McKee M. Environmental and social factors as determinants of respiratory dysfunction in junior schoolchildren in Moscow. // Journal of Public Health, Volume 26, Issue 2, - 2004, - P. 197–204. // <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdh144>.

31. <https://air.gov.ge>

32. <http://assol-club.net/2017/01/analiz-volos-na-mikroelementy-osobennosti-i-preimushhestva-dagnostiki/>.

33. https://laboratory.pall.com/content/dam/pall/laboratory/literature-library/non-gated/3.2.2_UltraBind.pdf.

34. <http://nea.gov.ge/ge/service/haeris-monitoringi/14/haeris-dabindzurebis-yoveldgiuri-biuletini/>

35. <https://nutrilife.by/services/mikroelementnyj-analiz.html>.

36. <http://www.iseu.bsu.by/institut/uslugi-na-platnoy-osnove/volosyi-kak-zerkalo-zdorovya/>.

37. Mohamed Fel B., Zaky EA., El-Sayed AB., Elhossieny RM., Zahra SS., Salah Eldin W., Youssef WY., Khaled RA., Youssef AM. Assessment of Hair Aluminum, Lead, and Mercury in a Sample of Autistic Egyptian Children: Environmental Risk Factors of Heavy Metals in Autism. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508811>.

38. Pisoni E., Guerreiro C., Lopez-Aparicio S., Guevara M., Cuvelier C. Supporting the improvement of air quality management practices: The “FAIRMODE pilot” activity, 1 September 2019, P. 122-130.

39. Robin M. Babadjouni, Drew M. Hodis, Ryan Radwanski, Ramon Durazo, Arati Patel, Qinghai Liu, William J. Mack. Clinical Effects of Air Pollution on the Central Nervous System; 2017 Sep; 43: 16–24.

40. Tukvadze Sh., Kverenchkhiladze R. Inclusion of fortified tea into the children’s diet and its hygienic assessment. // Georgian Medical News. 2013; 4(217): 53-56.

41. WHO. World Health Organization; Geneva: 2018. Ambient (outdoor) air quality and health. [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).

SUMMARY

RESULTS OF A COMPARATIVE STUDY OF LEAD CONTENT IN THE BODY OF LARGE CITY DWELLERS

Bezardashvili S.

Tbilisi State Medical University, Department of Environmental Health and Occupational Medicine, Georgia

The state of environmental hygiene of the urban dwelling environment plays a great role in the population health formation. The atmospheric air pollutants are among the principal factors affecting the immune system and provoking the development of a whole series of diseases. A wide distribution in a risk assessment system has gained a bio-monitoring methodology-based analysis for detecting toxic substances in human bio-substrates. For this purpose, a hair microelement analysis was conducted by an X-ray-fluorescence spectrometry technique to detect the content of lead in the bodies of children living in Tbilisi City under different conditions of environmental hygiene (according to the atmospheric air pollution degree). The average content of lead in the body of the children under study (according to hair analysis results) was found to be less than the maximum allowable concentration (MAC). At that, the content of lead in the children of the experimental group is 2,6-times more as compared with the control group, which is statistically reliable ($P < 0,005$). A strong dependence of the body lead content dynamics on the state of air pollution with toxic substances in the dwelling areas of the children under study was found. The obtained results should be considered as one of the grounds for developing complex measures aimed at improving the large city environment, in particular the state of its atmospheric air.

Keywords: environmental hygiene, atmospheric air, state of health, hair analysis, body lead content.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ СВИНЦА В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ ГИГИЕНО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ Г. ТБИЛИСИ

Безарашвили С.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент здоровья окружающей среды и профессиональной медицины, Грузия

Значимую роль в формировании здоровья населения играет гигиено-экологическое состояние окружающей среды. Присутствующие в атмосферном воздухе загрязнители оцениваются как первостепенный фактор, приводящий к ослаблению иммунитета, провоцируя развитие множества заболеваний. Для оценки риска для здоровья населения наибольшее распространение имеет анализ, основанный на методологии биомониторинга с определением в биосубстратах организма человека различных загрязняющих токсичных веществ. С этой целью проведен микроэлементный анализ волос методом рентгено-флуоресцентной спектрометрии для установления содержания свинца в организме

детей, проживающих в различных гигиено-экологических условиях г. Тбилиси (по качеству атмосферного воздуха). Установлено, что средние уровни содержания свинца в организме обследованных детей по результатам анализа волос находятся ниже предельно допустимой концентрации. Вместе с тем, у детей основной группы содержание свинца в 2,6 раза превышает показатель контрольной группы, что является статистически достоверным ($p < 0,005$). Выявлена четкая зависимость динамики содержания свинца в организме исследуемых детей от состояния загрязнения атмосферного воздуха.

Полученные результаты диктуют необходимость разработки комплексных мер по улучшению состояния окружающей среды, в частности, атмосферного воздуха крупного города.

რეზიუმე

თბილისში მცხოვრებ ბავშვების ორგანიზმში ტყვიის შემცველობის შესწავლა

ს. ბეზარაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გარემოს ჯანმრთელობისა და პროფესიული მედიცინის დეპარტამენტი, საქართველო

მოსახლეობის ჯანმრთელობის ფორმირებაში დიდ როლს ასრულებს საცხოვრებელი გარემოს ჰიგიენურ-ეკოლოგიური მდგომარეობა. ატმოსფერულ ჰაერში არსებული დამაბინძურებლები ფასდება, როგორც ორგანიზმის იმუნიტეტის დამასუსტებელი ძირითადი ფაქტორი, რაც მთელი რიგი დაავადებების განვითარების მაპროვოცირებელია. მოსახლეობის ჯანმრთელობის რისკის შეფასების სისტემაში ფართო გაერცვლება ჰპოვა ბიომონიტორინგის მეთოდოლოგიაზე დამყარებულმა ანალიზმა ადამიანის ორგანიზმის ბიოსუბსტრატებში სხვადასხვა დამაბინძურებელი ტოქსიკური ნივთიერებების განსაზღვრით. ამ მიზნით ჩატარდა თმის მიკროელემენტური ანალიზი რენტგენო-ფლუოროსცენტული სპექტრომეტრიის მეთოდით ბავშვების ორგანიზმში ტყვიის შემცველობის დასადგენად, რომლებიც ცხოვრობენ ქ. თბილისის სხვადასხვა ჰიგიენურ-ეკოლოგიურ პირობებში (ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების ხარისხის მიხედვით). დადგინდა, რომ გამოკვლეული ბავშვების ორგანიზმში (თმის ანალიზის შედეგების მიხედვით) ტყვიის შემცველობის საშუალო სიდიდეები ზღვარზე ნაკლებია. ამასთან ერთად, ძირითადი ჯგუფის ბავშვებში ტყვიის შემცველობა 2,6-ჯერ მეტია საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებთან შედარებით, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა ($p < 0,005$). გამოვლინდა ორგანიზმში ტყვიის შემცველობის დინამიკის მკვეთრი დამოკიდებულება საკვლევი ბავშვების საცხოვრებელ უბნებში ატმოსფერული ჰაერის ტოქსიკური ნივთიერებებით დაბინძურების მდგომარეობას შორის.

მიღებული შედეგები უნდა განვიხილოთ, როგორც ერთ-ერთი საფუძველი მსხვილი ქალაქის გარემოს, კერძოდ, ატმოსფერული ჰაერის მდგომარეობის გაუმჯობესების კომპლექსური ღონისძიებების შესამუშავებლად.

REACTIONS OF ASTROCYTES AND MICROGLIA OF THE SENSORIMOTOR CORTEX AT LIGATION OF THE CAROTID ARTERY, SENSITIZATION OF THE BRAIN ANTIGEN AND THEIR COMBINATION

Yaremenko L., Grabovoi A., Cherkasov V., Lakhtadyr T., Shepelev E.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Today it is widely recognized that a decrease in cerebral blood flow is an important risk factor for the development of neurodegeneration, cognitive impairment and dementia [5, 12,]. The morphological substrate of neurological disorders, the most pronounced are damage to the myelinated nerve fibers of the white matter [24, 14]. In addition, neuronal death in the hippocampus [3] and in the cerebral cortex [26, 27, 22] is observed. These processes are observed against the background of the activation of microglia and astrocytes [6, 3, 25, 27, 29]. The data obtained in the experiments showed that different areas of the brain react differently and at different time intervals [22, 23].

The vast majority of data on pathogenetic mechanisms and cellular reactions in brain tissue during hyperperfusion were obtained on experimental models. Moreover, in most studies, severe cerebral hypoperfusion was simulated, most often reproduced by bilateral simultaneous ligation of the carotid arteries [11, 25]. The rigid model was the model of delayed ligation of the second carotid artery [3]. Only a few studies were performed with soft models of brain hypoperfusion based on bilateral carotid artery stenosis [25, 20] or unilateral carotid artery ligation [22, 31].

As you know, brain tissue is normally separated from the immune system by a blood-brain barrier. However, from 5 to 92% of people, according to several authors, in the blood there are anti-brain antibodies that can cause brain damage, initiate or enhance neurological manifestations [7, 15].

Our previous studies [10] showed some changes in the cellular composition of the sensorimotor cortex in rats in the long term after ligation of the left carotid artery (after 1 and 3 months). This circumstance was the reason for conducting an immunohistochemical study to identify the details of these changes, and, first of all, in the early stages after circulatory disorders.

The aim of the work is to identify changes in the state of astrocytes and microglia with unilateral ligation of the carotid artery, sensitization with the cerebral antigen and their combination in the sensorimotor cortex in rats.

Materials and methods. Studies were performed on 185 males white Wistar rats weighing 260-290 g. Animals were kept in a vivarium of 3-4 individuals per cage on a standard diet with free access to food and water, and a constant light-darkened regimen. All experiments were carried out according to the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" [2]. Male rats were used in the experiments, since estrogen levels influence the course of ischemic brain damage [13].

Rats were randomly divided into 6 groups: group K – control, animals (conditionally intact), did not experience any action (n = 10); group PO – pseudo-operated, rats were given access to the left common carotid artery and its mobilization, after which the wound was sutured (n = 35); group LCA – ligation of the common carotid artery (n = 35), rats were accessed and mobilized to the left common carotid artery, a ligature was placed on it, and then the wound was sutured; group Ks, control sensitized (n = 35); group POs, PO with preliminary sensitization (n = 35); groups LCAs, LCA with preliminary sensitization (n = 35). Animals of the groups Ks, POs and LCAs were sensitized 12%

before the operation with 20% aqueous-salt extract (antigen) of homologous brain tissue (protein content 0.33-0.5 mg / ml according to Loury) [28]. The rats were injected subcutaneously: on the 1st day - 0.5 ml, on the 2nd day - 1 ml on the 3rd day - 1.5 ml of the extract [28].

All the operation interventions were done under thiopental anesthesia (50 mg / kg). Animal euthanasia was performed using thiopental in overdose (200 mg / kg).

The brain was examined 1, 3, 10, 30, and 90 days after surgery and, accordingly, 12 (1), 15 (3), 22 (10), 42 (30), 102 (90) days after sensitization (surgical intervention). After the introduction of thiopental overdose, the rat skull was quickly opened, the brain was isolated, it was divided into three parts by the frontal section. The middle part was immersed in 10% buffered cold formalin (pH 7.4, 4 ° C) for 24 hours. The samples were compacted into para-lapst and frontal sections 4 μm thick were made, which were stained with Azure II-eosin to assess the general condition of the cerebral cortex

Immunohistochemical reactions were carried out in accordance with the manufacturer's protocols. Primary antibodies were used in the work: rabbit polyclonal to S100 protein (Dako, Denmark), ready for use; rabbit polyclonal to glial fibrillary acidic protein (GFAP) (Dako, Denmark), ready to use; rabbit polyclonal to Iba-1 (Molecular Probes, USA), at a dilution of 1: 750. The reaction products were visualized using an EnVision FLEX detection system (Dako, Denmark) with diaminobenzidine (DAB).

Incubation of sections with antibodies was carried out at 22 ° C, with primary for 10 minutes, with secondary for 5 minutes. Slices of rat brain with established positive activity were used as a positive control. Procedures were performed for negative control, but without the use of primary antibodies. Sections intended for densitometry were enclosed in a water-soluble medium Dako Ultramount Aqueous Permanent Mounting Medium (Dako, Denmark) under a coverslip. Other sections were additionally stained with Gill hematoxylin and enclosed in Canadian balsam.

The resulting preparations were studied and photographed with the an Olympus BX51 microscope, an Olympus C3040ZOOM digital camera, and Olympus DP-Soft 3.2 software. Densitometric measurements of S100 expression were performed on a digital image (x200, x400, 1280x960 RGB pixels, lighting mode - photo, standard exposure) using the ImageJ 1.46 image analysis system: (Wayne Rasband (NIH), USA); and counting the number of labeled GFAP and Iba-1 cells (over an area of 430 × 320 μm) in five test fields of the 5th layer of the sensorimotor cortex of the left hemisphere of the brain.

The obtained digital data was processed by standard statistical methods with the calculation of the arithmetic mean. To assess the significance of differences in the average values of indicators between groups, Student t-test was used. The differences were considered statistically significant at p < 0.05.

Results and discussion. Performed observations showed that sensorimotor cortex of rat's brain from the control group has that cells with small dense nuclei and thin, moderately branch-

ing processes were detected by GFAP expression. Both in structure and in fact of GFAP expression, they corresponded to astrocytes [8, 9, 30]. In addition, numerous small fibrous and granular GFAP + structures were detected in the neuropil, which can be regarded as fragments of the processes of astrocytes. Around the blood microvasculature, GFAP-labeled the glial limiting membrane were also detected.

With group PO (Fig. 1), 1 and 3 days after the start of the experiment on the part of the operation, the number of GFAP + cells in the cerebral cortex significantly increased compared to K. After 10 days of the experiment, it decreased to control values. After that, on the 30th day of the experiment, their specific number again increased and became significantly higher than group K. After 3 months of the experiment, the number of these cells decreased, but remained significantly higher than in group K. Visually, some of the astrocytes had slightly enlarged bodies and thickened processes. Some thickening of the glial limiting membrane was also sometimes noted.

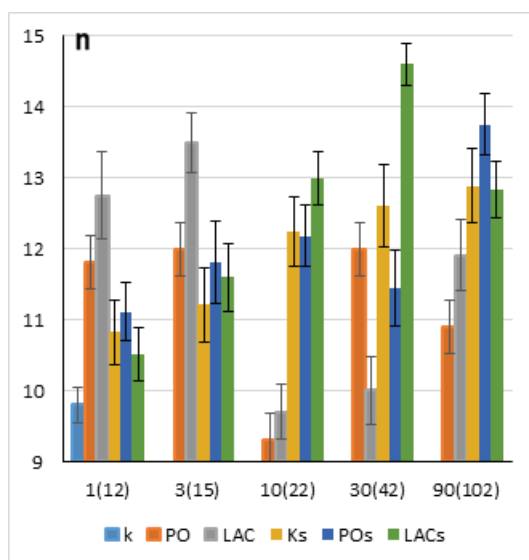


Fig. 1. The number of GFAP+ cells in the fifth layer of the sensorimotor cortex in rats after ligation of the common carotid artery on the left, sensitization with brain antigen, and a combination of these damaging factors. Groups: k - control; PO -; LAC -; Ks -; POs -; LACs -; n is the number of cells in the area of 430x320 mm. (M ± m). 1 (12) -90 (102) day after surgery (day after sensitization)

Under group LCA conditions (Fig. 1), the detection of GFAP in the left hemisphere also showed a significant increase in the number of labeled gliocytes compared with K after 1 and 3, and with PO - 3 days after the start of the experiment. In this case, more often than with PO, an increase in the bodies of astrocytes was observed, a thickening of their processes and perivascular glial membranes.

Sensitization by brain antigen (Ks) led (Fig. 1) to a significant increase in the number of GFAP + cells in the studied cortical area 12 days after the start of antigen administration and gradually increased until the end of the third month of observation. Moreover, the severity of these changes was greater than with group LCA. This also applied to the increase in the size of labeled hypertrophic astrocytes with thickened processes were more common. Also, an uneven thickening of glial limiting membranes was more often observed. However, the latter sometimes showed discontinuity.

The pseudo operation performed in sensitized animals did not lead to a significant change in the number of astrocytes compared with the group Ks (Fig. 1).

At LCAs (Fig. 1) showed a gradual uniform increase in the number of GFAP + cells compared to group K from the first to 30 days and a slight decrease by 90 days after the operation. But, in comparison with LCA on the 1st and 3rd day after the operation, their number was significantly lower, and on the 10th and 30th it became significantly larger, followed by a slight decrease by 90 days. Compared to group Ks, the increase was slower, and on day 30 of the experiment it became reliably large, and by 90 the indices in these groups were practically compared.

A densitometric evaluation of S100 expression showed (Fig. 2) that its significant changes were not observed in any of the groups. However, the tendency was observed that at group Ks one day after the operation, it was lower than in the control and subsequently, up to 30 days, it gradually increased. There was also a tendency to increase S100 expression in group LCAs from 1 to 3 days, which persisted up to 30 days. In this case, significant differences were noted between Ks and LCAs groups after 1 (12) and 3 (12) days of the experiment. Visually, the expression of S100 in group K looked like diffuse, small, often merging flakes in the neuropil. At the same time, it was practically impossible to identify the bodies and processes of individual astrocytes. With group LCAs against a background that did not visually differ from other groups, it was sometimes possible to distinguish individual cells whose bodies and processes were somewhat more intensely labeled.

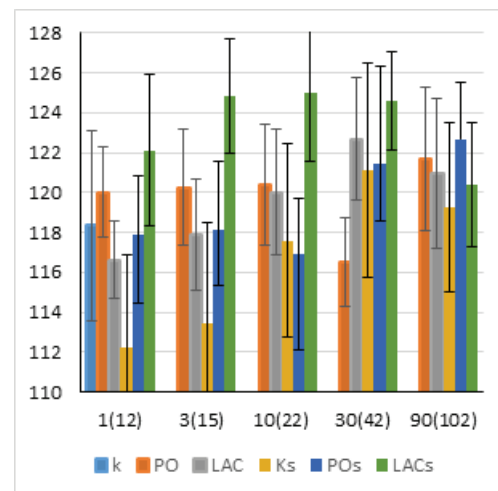


Fig. 2. - Densitometric evaluation of S100 expression in the fifth layer of the sensorimotor cortex in rats after ligation of the common carotid artery on the left, sensitization with brain antigen, and a combination of these damaging factors (conventional units, M ± m). Groups: k - control; PO -; LAC -; Ks -; POs -; LACs -; 1 (12) -90 (102) a day after surgery (a day after sensitization)

Evaluation of the number of detected Iba1+ cells in the sensorimotor cortex showed (Fig. 3) that, with group PO, their number does not change significantly during the experiment.

With group LCA, their specific number after 1 and 3 days after the operation becomes significantly larger than in K, and after 3 days - than with group PO (Fig. 3). Visually, an increase in some labeled cells was noted due to the volume of their bodies and thickening of the processes. Subsequently, their number decreased to the level of control values.

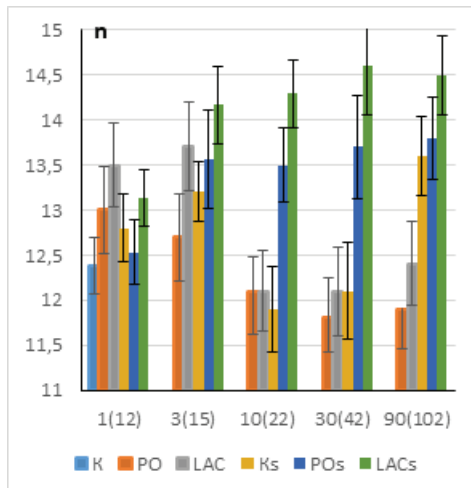


Fig. 3. The number of Iba1+ cells in the fifth layer of the sensorimotor cortex in rats after cerebrovascular accident and its reproduction after preliminary sensitization. *n* is the number of cells in the area of 430x320 mm ($M \pm m$). Groups: *k* - control; *PO* -; *LAC* -; *Ks* -; *POs* -; *LACs* -; 1 (12) -90 (102) days after surgery (day after sensitization)

After 12 and 15 days after sensitization with the brain antigen (Fig. 3), there was a slight, not significant, increase in the number of labeled microglia cells in the sensorimotor cortex, after which it decreased by 22 and 42 days of observation. However, after 102 days, the number of these cells in the Ks group turned out to be significantly larger than in group K. In the PO group, unlike the indicators in the Ks group, the number of these cells increased by 3 (15) days of the experiment and remained at this level until the end of the observations.

With LCAs group (Fig. 3) showed a statistically significant increase in the number of microglia cells compared to K group from the first day after the operation, which increased slightly by the 30th day of the experiment. Moreover, on 10 (22) and 30 (42) days, it was significantly larger than with POs group. In this group, there was also a tendency toward an increase in the size of part of the microglia cells and a thickening of their processes.

When comparing the data obtained with LCA and PSAs groups, it was revealed that in the last 10 (22) days of the experiment, the number of Iba1+ cells was significantly larger. At the same time, there was no distinct tendency towards its decrease.

Thus, the studies showed that such relatively small disorders in the brain that occur during unilateral ligation of the carotid artery cause reactions from astrocytes and microglia. Moreover, even such manipulations as immobilization of the carotid artery (in our case, group PO) can cause episodic significant increases in the number of these glial cells. The use of immunohistochemical markers allows us to identify these changes more fully and earlier than using general histological methods [10].

With LCA group, a more pronounced reaction of astrocytic glia, in comparison with microglia, is noteworthy. If a significant increase in the number of cells of the latter was observed only after 1 and 3 days, then the number of astrocytes was found to be increased after 3 months of the experiment. Moreover, the dynamics of the latter was uneven, and was characterized by a decrease in this indicator on 10 and 30 days after the operation. This may indicate different mechanisms for increasing the number of astrocytes expressing GFAP. It can be assumed that not all cells of this type normally express GFAP, and impaired

hemocirculation leads to their activation, which leads to the manifestation of these properties. The growth in the number of astrocytes after one month of the experiment, it must be assumed is already connected with a real increase in their number due to proliferation [28].

It should also be noted that despite the fact that the amount of microglia from 10 days of the experiment did not significantly differ from the control, a certain part of these cells could be considered as reactively [4,17,29]. The latter was manifested by an increase in cell bodies, a decrease in the number, but a thickening of the processes. Considering that a number of authors indicate that the microglia reaction precedes changes in astrocytes, in our case it can be assumed that microglia cell hyperplasia is accompanied by an increase in the production of pro-inflammatory factors [20, 25] without a significant increase in its number. On the other hand, given that astrocytes are intimately associated with blood vessels [18], it can be assumed that this determines their more pronounced reaction with relatively small circulatory disorders in the sensorimotor cortex with LCA.

In our observations, in general, it was not possible to identify a significant increase in S100 expression in the sensorimotor cortex, although a tendency to its growth was noted. However, its increase in some parts of the cells, which made them noticeable against the background of more or less uniform expression in the sensorimotor cortex, nevertheless coincides with the data of other observations [3,27]

Despite the presence of a blood-brain barrier, in the blood from 5 to 92% of the examined people who had no history of cerebrovascular accidents, antibodies to tissue components of the brain are detected [7,15]. Our sensitization of rats with a brain antigen performed by us to model this phenomenon was not accompanied by clear signs of neurological deficit. However, significant increases in blood levels of anti-brain antibodies and circulating immune complexes were noted [1]. It should be noted that they also increased with LCA, but to a much lesser extent [1]. Morphologically in the sensorimotor cortex, sensitization led to an increase in the number of reactively named neurons during the first month of observation and to a slight increase in the number of gliocytes after one and three months of observation [10].

Our studies revealed a reliable, gradually increasing increase in the number of GFAP + cells in the sensorimotor cortex after sensitization with the brain antigen. In rats of this group, as in PSA, the increase in astroglia was greater than microglia. A comparison of these results with those of LCA showed their significantly greater value during the first month of the experiment. Assessment of the number of microglia cells in Ks showed a gradual increase in their number, which became reliably large compared to K group only three months after sensitization. As for the assessment of S100 protein expression, no significant quantitative changes were observed in the LCA group.

The combination of software and sensitization also did not reveal significant changes in S100 expression. The increase in the number of labeled astrocytes was not significantly different from Ks group. The number of microglia cells significantly increased both in comparison with K and Ks groups.

Sensitization significantly stimulated an increase in the number of both astrocytes and microglia in the sensorimotor cortex. At certain stages of observation, they were significantly higher than those for Ks and, in the vast majority, for LCA. Also, in these animals, a significant increase in S100 expression was observed after 3 (15) days of the experiment compared with Ks, although such a point increase does not seem to be generally convincing.

A comparison of the levels of changes in the studied parameters with a combination of sensitization and LCA suggests that sensitization plays a more significant role in them.

In general, the observed reactions suggest that with discirculatory disturbances in the brain in rats, revealed changes in astrocytes and microglia tend to reverse. This can be explained by the fact that the animals used in the experiment were practically healthy and had high compensatory-adaptive potencies. In humans, a similar reverse development of glial reactions cannot be expected, since cerebral hypoperfusion / discirculation develops against the background of changes in the vascular bed, which, as a rule, also progress [21]. Accordingly, similar changes in human glia of the brain will act as secondary factors contributing to neurodegenerative processes [16,19].

Conclusion. Relatively small hemocirculation disorders in the brain with unilateral ligation of the carotid artery can cause activation of astrocytes and microglia. In this case, the reaction of astrocytes detected by the expression of GFAP is more pronounced than Iba 1 + cells. Perhaps this is due to the close contact of astrocytes with blood vessels. A significant role in glia changes is played by sensitization by cerebral antigens, which develops with impaired hemocirculation in the brain and potentiates the damage caused by it. When extrapolated to humans, it can be assumed that sensitization can make a significant contribution to the development of brain damage in conditions associated with hypoperfusion.

REFERENCES

1. Яременко Л.М., Грабовий О.М., Бордонос В.Г. Стан титрів аутоантитіл до тканинних антигенів головного мозку та циркулюючих імунних комплексів при моделюванні порушень кровопостачання головного мозку різного ступеню важкості та його корекція. // Імунологія та алергологія (Київ), 2009. - (2-3), 55-59.
2. Albus, U. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 8th edn. / Albus, U. – The National Academies Press. Washington, D.C., 2010. - 218 p.
3. Cechetti, F., Pagnussat, A. S., Worm, P. V., et al. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment. // Brain Research Bulletin, 2012. - 87(1), 109-116.
4. Cerbai, F., Lana, D., Nosi, D., et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in normal brain ageing and in a model of neuroinflammation in the rat hippocampus. // PloS one, 2012. - 7(9).
5. de la Torre Jack C. Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia // Cardiovascular Psychiatry and Neurology, vol. 2012, ArticleID 367516, 15 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/367516>
6. D'haeseleer, M., Hostenbach, S., Peeters, I., et al. Cerebral hypoperfusion: a new pathophysiologic concept in multiple sclerosis?. // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2015. - 35(9), 1406-1410.
7. Diamond, B., Honig, G., Mader, S., et al. Brain-reactive antibodies and disease. // Annual Review of Immunology, 2013. - 31, 345-385.
8. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP thirty one years (1969—2000). // Neurochem. Res. - 2000. - 25. 1439—1451.
9. Foerch C., Singer O., Neumann_Haefelin T. et al. Utility of serum GFAP in monitoring acute MCA territorial infarction. // Cerebrovasc. Dis. 2003. - 16. 45.
10. Grabovoy A.M., Jaremenko L.M. The condition of brain hemisphere cortex at circulation problems modulation and at the correction of accompanying changes in immune system in rats. // Naukovyi visnyk of Bohomolets National Medical University. - 2009 (4), 28-33.
11. Gueniot, F., Morel, J. L., Couffinha, T., Duplâa, C. Development of a mouse model for chronic cerebral hypoperfusion: Analysis of its impact on neurovascular unit and cognitive impairment. // Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, 2018. - 10(2), 225-226. <https://doi.org/10.1016/j.acvd-sp.2018.02.107>
12. Hillis, A. E., Wityk, R. J., Barker, P. B., et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. // Brain, 2002. - 125(5), 1094-1104.
13. Hurn, P. D., & Macrae, I. M. (). Estrogen as a neuroprotectant in stroke. // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2000. - 20(4), 631-652.
14. Inzitari, D. et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. // BMJ. - 2009.- 339, b2477
15. Irani, S., Lang, B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. // Autoimmunity, 2008. - 41(1), 55-65.
16. Kempuraj, D., Thangavel, R., Natteru, P. A., et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. // Journal of neurology, neurosurgery and spine, 2016. - 1(1).
17. Lana, D., Melani, A., Pugliese, A. M., et al. The neuron-astrocyte-microglia triad in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion: protective effect of dipyrindamole. // Frontiers in aging neuroscience, 2014. - 6, 322.
18. Liu, Q., Radwanski, R., Babadjouni, R., et al. Experimental chronic cerebral hypoperfusion results in decreased pericyte coverage and increased blood-brain barrier permeability in the corpus callosum. // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2019. - 39(2), 240-250.
19. Lobsiger, C. S., Cleveland, D. W. Glial cells as intrinsic components of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. Nature neuroscience, 2007. - 10(11), 1355-1360.
20. Manso, Y., Holland, P. R., Kitamura, A., et al. Minocycline reduces microgliosis and improves subcortical white matter function in a model of cerebral vascular disease. // Glia, 2018. - 66(1), 34-46.
21. Nelson, A. R., Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2016. - 1862(5), 887-900.
22. Nishino, A., Tajima, Y., Takuwa, H., et al. Long-term effects of cerebral hypoperfusion on neural density and function using misery perfusion animal model. Scientific reports, 2016. - 6, 25072.
23. Saxena, A. K., Abdul-Majeed, S. S., Gurtu, S., Mohamed, W. M. Investigation of redox status in chronic cerebral hypoperfusion-induced neurodegeneration in rats. // Applied & translational genomics, 2015. - 5, 30-32.
24. Schmidt, R. et al. White matter lesion progression in LADIS: frequency, clinical effects, and sample size calculations. // Stroke; a Journal of Cerebral Circulation 2012. - 43, 2643-2647.
25. Sigfridsson, E., Marangoni, M., Johnson, J. A., et al. Astrocyte-specific overexpression of Nrf2 protects against optic tract damage and behavioural alterations in a mouse model of cerebral hypoperfusion. // Scientific reports, 8(1), 2018. - 12552. DOI: 10.1038/s41598-018-30675-4
26. Tomimoto, H., Ihara, M., Wakita, H., et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces white matter lesions and loss of oligo-

dendroglia with DNA fragmentation in the rat. // *Acta neuropathologica*, 2003. -106(6), 527-534.

27. Vicente, É., Degerone, D., Bohn, L., et al. Astroglial and cognitive effects of chronic cerebral hypoperfusion in the rat. // *Brain research*, 2009. – 1251: 204-212.

28. Yaremenko L. M., Grabovoy A. N., Shepelev S. E. Expression of glial fibrillar acidic protein in the sensorimotor cortex of the cerebral hemispheres in the modeling of transient ischemia against the background of previous sensitization by brain antigen and immunocorrection. // *Pathologia*. 2017. - 14 (3 (41)), 314-318.

29. Yaremenko, L.M., Grabovyi, O.M. Reactions of Microglial Cells in the Sensorimotor Cortex of Rats after Transient Ischemia. // *Neurophysiology*. 2017. - 49 (2), 107-112.

30. Yaremenko L.M., Garboviy O.M. Influence of sensitization with brain antigen sensitization on the condition of cerebral cortex sensorimotor neuroglial elements of their immunohistochemical detection // *Deutscher Wissenschaftsherold*. – 2016. – Vol. 2. – P. 6–9.

31. Yoshizaki, K., Adachi, K., Kataoka, S., et al. Chronic cerebral hypoperfusion induced by right unilateral common carotid artery occlusion causes delayed white matter lesions and cognitive impairment in adult mice. // *Experimental neurology*, 2008. - 210(2): 585-591.

SUMMARY

REACTIONS OF ASTROCYTES AND MICROGLIA OF THE SENSORIMOTOR CORTEX AT LIGATION OF THE CAROTID ARTERY, SENSITIZATION OF THE BRAIN ANTIGEN AND THEIR COMBINATION

Yaremenko L., Grabovoi A., Cherkasov V., Lakhtadyr T., Shepelev E.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The aim of the work is to identify changes in the state of astrocytes and microglia with unilateral ligation of the carotid artery, sensitization with the cerebral antigen and their combination in the sensorimotor cortex in rats.

Studies were performed on 185 male Wistar white rats weighing 260-290 g. The brain was examined 1, 3, 10, 30 and 90 days after surgery and, respectively, 12 (1), 15 (3), 22 (10), 42 (30), 102 (90) days after sensitization (surgical intervention).

Immunohistochemical reactions were carried out in accordance with the manufacturer's protocols. Primary antibodies were used in the work: S100 (Dako, Denmark); GFAP (Dako, Denmark), Iba-1. Densitometric measurements of S100 expression were performed using ImageJ 1.46 and counting the number of labeled GFAP and Iba-1 cells. Statistical processing was performed using t-student test.

In general, the observed reactions suggest that with discirculatory disturbances in the brain in rats, the detected changes in astrocytes and microglia tend to reverse. This can be explained by the fact that the animals used in the experiment were practically healthy and had high compensatory-adaptive potencies. In humans, a similar reverse development of glial reactions cannot be expected, since cerebral hypoperfusion / dyscirculation develops against the background of changes in the vascular bed, which, as a rule, also progress. Accordingly, similar changes in human glia of the brain will act as secondary factors contributing to neurodegenerative processes.

Comparatively small hemocirculation disorders in the brain with unilateral ligation of the carotid artery can cause activation

of astrocytes and microglia. In this case, the reaction of astrocytes detected by the expression of GFAP is more pronounced than Iba 1 + cells. Perhaps this is due to the close contact of astrocytes with blood vessels. A significant role in glia changes is played by sensitization by cerebral antigens, which develops with impaired hemocirculation in the brain and potentiates the damage caused by it. When extrapolated to humans, it can be assumed that sensitization can make a significant contribution to the development of brain damage in conditions associated with hypoperfusion.

Keywords: carotid ligation, discirculatory disorders, S100, GFAP, Iba-1.

РЕЗЮМЕ

РЕАКЦИИ АСТРОЦИТОВ И МИКРОГЛИИ СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ ПРИ ПЕРЕВЯЗКЕ СОННОЙ АРТЕРИИ, СЕНСИБИЛИЗАЦИИ МОЗГОВЫМ АНТИГЕНОМ И ИХ КОМБИНАЦИИ

Яременко Л. М., Грабовой А.Н., Черкасов В.Г., Лахтадыр Т.В., Шепелев С.Е.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Цель исследования - определить изменения состояния астроцитов и микроглии при односторонней перевязке сонной артерии, сенсбилизации мозговым антигеном и их комбинации в сенсомоторной коре у крыс.

Исследования проведены на 185 самцах белых крыс линии Вистар весом 260-290 г. Головной мозг исследовали спустя 1, 3, 10, 30 и 90 суток после оперативного вмешательства и, соответственно, спустя 12 (1), 15 (3), 22 (10), 42 (30), 102 (90) дней после сенсбилизации (оперативного вмешательства).

Иммуногистохимические реакции проводили в соответствии с протоколами производителя. В исследовании использованы первичные антитела: S100 (Dako, Denmark); GFAP (Dako, Denmark), Iba-1. Проведены денситометрические измерения экспрессии S100 при помощи Image J1,46 и подсчет количества меченых GFAP и Iba-1 клеток. Статистическую обработку проводили при помощи t-критерия Стьюдента.

Наблюдаемые реакции позволяют судить, что при дисциркуляторных нарушениях в мозге у крыс выявленные изменения астроцитов и микроглии проявляют тенденцию к обратному развитию. Это можно объяснить тем, что животные, используемые в эксперименте, были практически здоровы и обладали высоким компенсаторно-приспособительным потенциалом. У человека нельзя ожидать подобного обратного развития глиальных реакций, поскольку гипоперфузия мозга/дисциркуляция развивается на фоне изменений сосудистого русла, которые, как правило, еще и прогрессируют. Соответственно, аналогичные изменения глии мозга у человека выступают как вторичные факторы, способствующие нейродегенеративным процессам.

Сравнительно небольшие нарушения гемоциркуляции в мозге при односторонней перевязке сонной артерии способны вызвать активацию астроцитов и микроглии. При этом реакция астроцитов, выявляемая по экспрессии GFAP, более выражена, чем Iba 1+-клеток, что, по всей вероятности, связано с тесным контактом астроцитов с кровенос-

ნებით ცვლილებების განხორციელებას. მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სენსიტიზაცია და სენსიტიზაციის შედეგად დაზარალებული ქსოვილის რეპარაცია. აღნიშნული პროცესები ხელს უწყობს დაზარალებული ქსოვილის რეპარაციას და სენსიტიზაციის შედეგად დაზარალებული ქსოვილის რეპარაციას.

რეზიუმე

სენსომოტორული ქერქის ასტროციტებისა და მიკროგლიის რეაქცია საძილე არტერიის გადაკვანძვის, ტვინის ანტიგენით სენსიტიზაციის და მათი კომბინაციის დროს

ლ. იარემენკო, ა. გრაბოვოი, ვ. ჩერკასოვი,
ტ. ლახტადიძე, ე. შეველევი

ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვირთაგვების სენსომოტორულ ქერქში ასტროციტების და მიკროგლიის მდგომარეობის ცვლილებების შეფასება საძილე არტერიის ცალმხრივი გადაკვანძვის, ტვინის ანტიგენით სენსიტიზაციის და მათი კომბინაციის დროს.

კვლევა ჩატარდა Wistar-ის ხაზის 260-290 გრ მასის 185 თეთრ მამრ ვირთაგვებზე. თავის ტვინის კვლევა განხორციელდა ოპერაციული ჩარევიდან 1, 3, 10, 30 და 90 დღის შემდეგ და, შესაბამისად, სენსიტიზაციიდან 12 (1), 15 (3), 22 (10), 42 (30), 102 (90) დღის შემდეგ.

იმუნოჰისტოქიმიური რეაქციები ჩატარდა მწარმოებლის პროტოკოლების შესაბამისად. კვლევაში გამოყენებული იყო პირველადი ანტისხეულები: S100 (Dako, Denmark), GFAP (Dako, Denmark), Iba-1. ჩატარებულია S100-ის ექსპრესიის დენსიტომეტრიული გაზომვა

Image J1,46-ის გამოყენებით და განსაზღვრულია ნიშნული GFAP და Iba-1 უჯრედების რაოდენობა. შედეგები სტატისტიკურად დამუშავდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმის გამოყენებით.

განვითარებული რეაქციები მიუთითებს, რომ ვირთაგვების თავის ტვინის დისცირკულაციური დარღვევების დროს ასტროციტებისა და მიკროგლიის ცვლილებებს ახასიათებს უკუგანვითარების ტენდენცია. ეს შეიძლება აიხსნას იმით, რომ ექსპერიმენტში გამოყენებული ცხოველები იყო პრაქტიკულად ჯანმრთელი, მაღალი კომპენსაციურ-შემგუებლობითი პოტენციალით. ადამიანის ორგანიზმში გლიის რეაქციის ასეთი უკუგანვითარებითი ხასიათი მოსალოდნელი არ არის, რადგანაც ტვინის ჰიპოპერფუზია/დისცირკულაცია ვითარდება სისხლძარღვოვანი კალაპოტის ცვლილებების ფონზე, რომელიც, როგორც წესი, ამავე დროს პროგრესირებს კიდევ. შესაბამისად, ადამიანის ტვინის გლიის ცვლილებები ნეიროდეგენერაციული პროცესების ხელშემწყობ მეორად ფაქტორს წარმოადგენს.

ტვინში ჰემოცირკულაციის შედარებით მცირე დარღვევებმა საძილე არტერიის ცალმხრივი გადაკვანძვის დროს შეიძლება გამოიწვიოს ასტროციტების და მიკროგლიის აქტივაცია. ამასთან, ასტროციტების რეაქცია, გამოვლენილი GFAP-ის ექსპრესიით უფრო გამოხატულია, ვიდრე Iba 1+-უჯრედებისა. შესაძლოა, ეს დაკავშირებულია ასტროციტების მჭიდრო კონტაქტთან სისხლძარღვებთან. გლიის ცვლილებებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სენსიტიზაცია ტვინის ანტიგენებით, რომელიც ვითარდება ტვინის ჰემოცირკულაციის დარღვევის დროს და აძლიერებს მის მიერ გამოწვეულ დაზიანებებს. ადამიანის ორგანიზმზე ექსტრაპოლაციის დროს უნდა ვივარაუდოთ, რომ შესაძლოა სენსიტიზაციამ მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს ტვინის დაზიანების განვითარებაში ჰიპოპერფუზიასთან დაკავშირებული მდგომარეობების დროს.

THE PHYSIOLOGICAL BASIS FOR ASSESSMENT OF HAEMODYNAMIC PARAMETERS BY MEANS OF ARTERIAL PRESSURE PULSE WAVEFORM ANALYSIS IN PERIPHERAL ARTERIES

¹Pugovkin A., ¹Erkudov V., ²Sergeev I., ³Khananashvili Y.

St. Petersburg State Pediatric Medical University; ²I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg; ³State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Online control of the major haemodynamic parameters – systemic arterial pressure (SAP) and cardiac output (CO) is an actual problem both in the intensive care and open-chest surgery. The common obstacle in the implication of various clinical approaches for measuring and monitoring of these parameters is the problem of combination of precision, practical simplicity and minimal damage. This can be provided by means of non-invasive pulse waveform analysis in peripheral arteries with further reconstruction of the pressure and flow pulse waveforms in the major arterial vessels [12, 20, 31, 33]. This methodology was suggested long ago [16, 7, 25], but its practical implementation remained limited for decades by the absence of suitable computer software. Progress in computer programming has made

this methodology accessible both in clinical practice and experimental research.

Correlation between simultaneous and corresponded periodical processes in the cardiovascular system that follow pulsatile heart performance can be expressed in terms of transfer functions – differential operators that describe such correlations [2, 9, 11, 20, 21, 22, 26, 32, 33, 34, 43]. According to common views [4, 6, 7, 13, 14, 29, 45] this approach is effective only under steady-state conditions in the cardiovascular system. Physiological responses evoked by changes in circulation blood volume (CBV), action of vasoactive agents, surgical manipulations and various pathological states critically increase technical and calculating errors of such estimations [19, 28, 37, 38, 39,

45]. Minimization of such errors is a special problem [8, 23, 31, 40, 44, 48, 49]. The aim of the study was elaboration of an experimental approach for its further clinical application in the assessment of CO and SAP using data obtained via measurement of the pulse waveform in peripheral arteries under steady-state and transitive conditions.

Material and methods. Experiments were carried out on 47 narcotized (urethane, 1 mg/g) Wistar white male rats (m. 240-380 g). Arterial pulse pressure curves were recorded simultaneously in carotid and femoral arteries by the tensometric gauge PDP-400. Blood flow was also measured (8 rats) in ascending aorta with 2-mm cuff gauge of the EBF-2 electromagnetic flowmeter. Pressure and flow pulse curves were recorded in digital form (computer database system HEART-300-10) every 1 mc during 2 – 5 min. time intervals. SAP and CO were measured simultaneously in 8 rats under steady-state conditions. SAP was measured separately before and after adrenaline (8 rats), sodium nitroprusside (8 rats), dextran (8 rats), infusions, and acute haemorrhage (15 rats). Adrenalin hydrochloride or sodium nitroprusside (both - 0.001 mg/kg) were injected thrice in every experiment. Isotonic dextran solution was injected in every experiment twice at 6.5 ml/kg, which is about 5-7% of the average rat CBV or 2.2-5 ml (16-22% of CBV in 7 and 8 rats, respectively).

The resulting data was presented in the form of records taken at duration of 3 to 10 min. These records were divided by consecutive fragments in correspondence to steady-state conditions or states after injections of vasoactive agents or induced changes of CBV. Pressure and flow waveforms in each time domain were ensemble-averaged with periodicity normalized to the mean frequency of a cycle onset systole/start of the next systole. Transfer functions were determined by Fourier transforms of pressure and flow waveforms as the ratio between frequency spectra of pressure waveforms measured in the femoral and carotid arteries [11, 34, 47]. General vascular impedance (GVI) was estimated as a ratio between the frequency spectra of averaged pressure and flow waveforms in carotid artery and ascending aorta respectively according to the results of direct measurements in the carotid artery, and estimated via transfer functions [5].

Pressure and volume waveforms in the time domain for each individual were ensemble-averaged (with periodicity normalized to 1 second by scaling the time axis). Individualized transfer functions (ITF) relating carotid to the femoral artery pulse pressure waveform and relating the carotid pressure waveform to the frequency domain were determined from fast Fourier transformations (FFTs) of waveforms for each estimation.

The ITF amplitude which is a dimensionless value, and ITF phase measured in radians were calculated similarly to the amplitude ratio and phase shift for IT (Prad/Pulse Prad) (1,2).

$$\frac{P_{car}}{P_{pulse\ fem}} = \frac{abs[FFT(Pulse\ P_{car})]}{abs[abs[FFT(Pulse\ P_{fem})]]} \quad (1)$$

$$\frac{P_{car}}{P_{pulse\ fem}} = \frac{angle[FFT(P_{fem})] - angle[FFT(P_{pulse\ fem})]}{angle[FFT(P_{pulse\ fem})]} \quad (2)$$

The first 10 harmonics of each waveform curve were used for this analysis because higher harmonics do not contribute significantly. ITFs were determined at baseline and 3 minutes after administration of vasoactive substances by use of a minimum of 6 consecutive stable cycles. Generalized transfer functions (GTF) for waveforms at rest and after drug administration were derived by averaging ITFs at baseline and after drug administration. The mean GTF for all measurements was used to predict volume waveform curves in consequence with pressure waveforms. The agreement between predicted and measured waveforms was quantified by the square root of the difference between the two signals.

GTFs and ITFs were calculated as mean values (M) for transfer functions under all conditions for every experiment, while GTFs as a mean expression for all transfer functions under steady-state conditions only before administration of vasoactive substances or changes in the CBV, and ITFs as mean expressions of transfer functions 2-5 min after every type of test. Further reconstructions of SAP and CO were provided on the basis of direct measurement of peripheral arterial pressure and a calculation of GVI.

Changes in vascular rigidity aftermath administration of vasoactive agents and CBV shifts due to haemorrhage were estimated by calculation of pulse wave velocity (PWV) through the carotid-femoral arterial segment by management of time delay between the arrival of the pulse wave in carotid and femoral arteries [30, 31] and dividing the post-mortally managed length of this vascular segment by the time delay between the pulse wave appearance in the femoral and carotid artery.

The results were presented as M ± SD (mean values ± standard deviation). Statistical measurement was provided with the use of ANOVA unifactoral disperse analysis to compare differences of errors between directly measured and reconstructed values of SAP or CO waveforms. Pulse wave velocities before or after infusions of vasoactive substances were compared according to the paired Wilcoxon criterion, where P<0,05 represented a significant difference.

Results and discussion. The analysis of experimental data did not reveal any statistically significant differences between the SAP and CO values either obtained directly or predicted via estimation of GTF (Fig. 1) or GVI (Fig. 2)

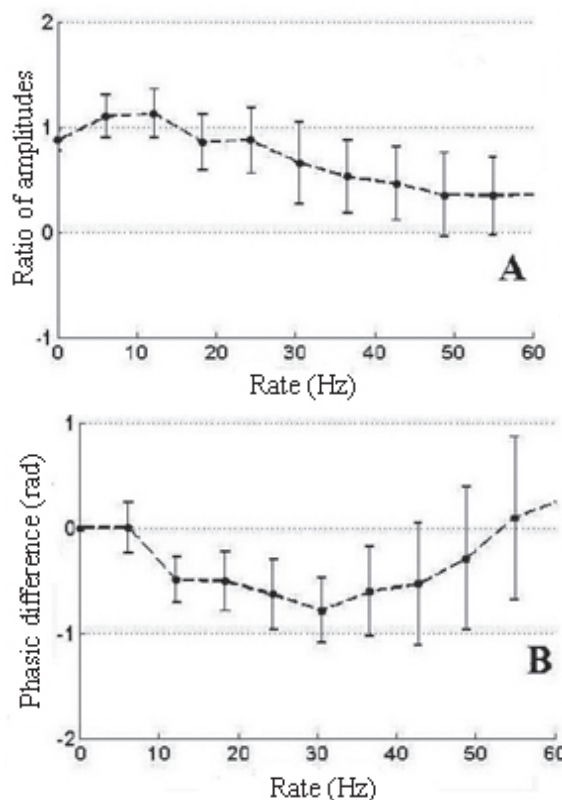


Fig. 1. GTF's that link up systemic arterial pressure (A) and intracarotid blood pressure (B) waveforms

Under steady-state conditions (Tab. 1, 2). SAP curves obtained by direct measurement or reconstructed via GTF al-

most coincided in shape (Fig. 3). After injections of vasoactive agents, no significant differences arose in SAP either measured or predicted via GTF estimation and expressed numerically or by curves (Fig. 4, 5). These differences were observed after dextran infusions (Fig. 6, Tab. 1) and implica-

tion of GTF, but were not revealed via implication of ITF. Haemorrhage (1.2 - 1.9 ml or 2.2 - 5 ml) was not followed by any significant differences in AP measured directly or approximated via GTF or ITF if the latter had been estimated for haemorrhage or volume load.

Table 1. Systolic and diastolic intracarotid pressure under steady-state and transitive conditions (M±SD)

Parameter Conditions	Direct measurement		GTF		ITF	
	Systolic	Diastolic	Systolic	Diastolic	Systolic	Diastolic
Steady-state	143,3±21,6	89,6±19,3	141,3±32; p=0,75	93,1±26,6; p=0,58	–	–
Adrenaline infusion	157,6±14,4	77,1±14,5	156,3±22,2; p=0,93	78,8±11,4; p=0,98	154,5±20,6; p=0,93	78,8±8,2; p=0,98
Sodium nitroprusside infusion	148,7±20,6	95,5±19,5	147,6±25,6; p=0,93	94,9±24,6; p=0,98	144,0±25,1; p=0,93	97,1±25,1; p=0,98
Dextran infusion	164,4±14,6	116,5±9,7	189,1±17,8; p=0,004	131,0±10; p=0,02	159,1±12,1; p=0,64	118,2±12;p=0,12
Haemorrhage 1,2-1,9 ml	93,9±19,3	54,9±8,4	81,6±17,9; p=0,5	52,8±10,0; p=0,75	91,2±19,8; p=0,5	55,2±10,4; p=0,75
Haemorrhage 2,2-5,0 ml	75,4±25,0	40,6±4,1	57,0±12,3; p=0,29	38,4±9,1; p=0,75	71,9±17,1; p=0,29	41,9±9,8; p=0,75

Table 2. Cardiac output measured directly and reconstructed on the basis of the iliac or carotid arterial pulse waveform (M±SD)

location	Direct measurement	Reconstruction on the basis of carotid arterial pulse waveform	Reconstruction on the basis of iliac arterial pulse waveform
Cardiac output, ml/min	79,4±4,7	81,7±12,3	79,5±12,4

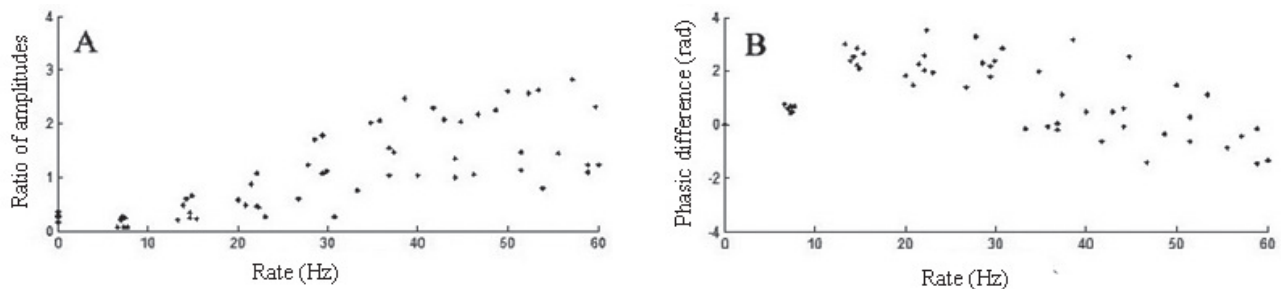


Fig. 2. Generalized vascular input impedance: ratio of amplitudes (A) and phasic difference (B) under steady-state conditions

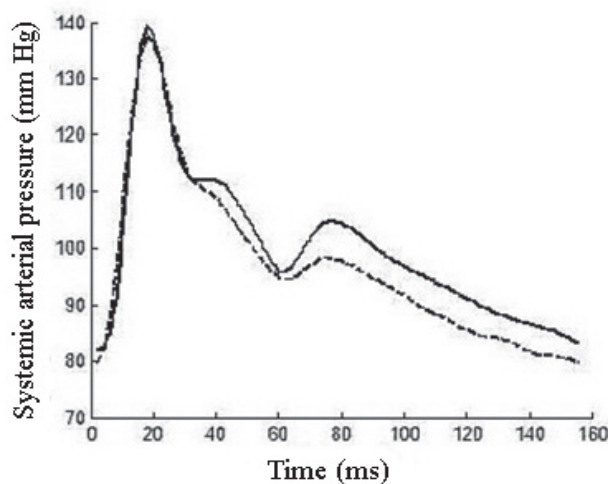


Fig. 3. Systemic arterial pressure obtained in the acute experiment directly (continuous curve line) and reconstructed via GTF (dotted curve line)

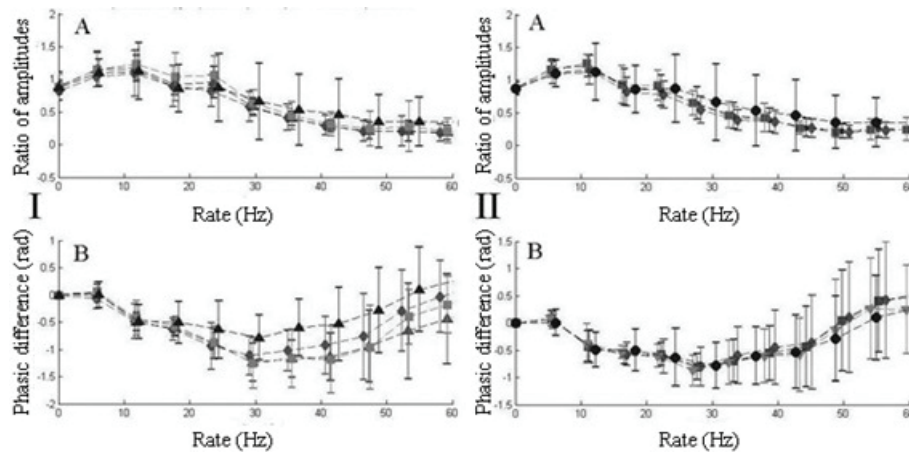


Fig. 4 Transfer functions that link up systemic arterial pressure and intracarotid blood pressure waveforms after 1, 2 and 3 adrenaline (I) and sodium nitroprusside (II) infusions

Legend: I: ▲ – GTF; ◆ – ITF after first adrenaline infusion; ■ – ITF after second adrenaline infusion; ▲ – ITF after third adrenaline infusion

II: ● – GTF; ◆ – ITF after first sodium nitroprusside infusion; ■ – ITF after second sodium nitroprusside infusion; ▲ – ITF after third sodium nitroprusside infusion

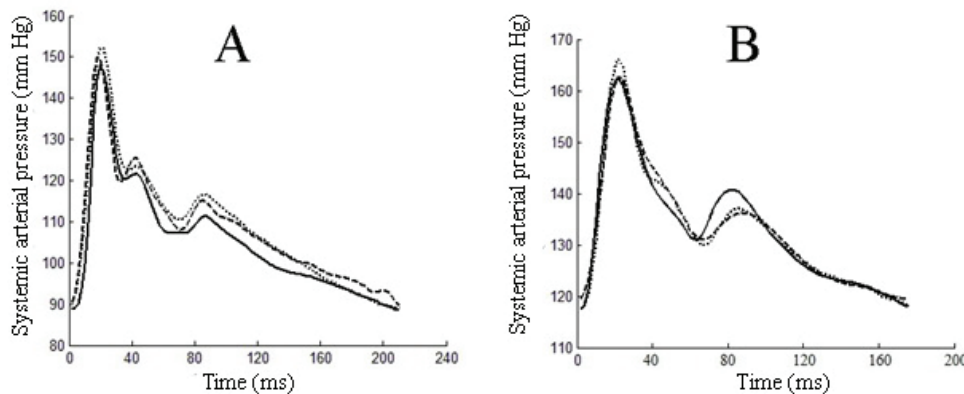


Fig. 5 Arterial pressure curves after adrenaline (A) and sodium nitroprusside (B) infusions.

Legend: — · — · — · — direct recording; ————— Pressure curve reconstructed via ITF for adrenaline and sodium nitroprusside infusions; · · · · · Pressure curve reconstructed via GTF

After dextran infusion followed by a blood loss, the predicted and measured intracarotid pressure waveforms were in close agreement and almost coincided if been reconstructed via IPF's estimated specially for the cases of a decrease or increase of the circulating blood volume (Fig. 7).

In contrast, intracarotid AP waveforms measured after blood loss directly or reconstructed via estimation of GTF, possessed valid differences. The stiffness of the vascular bed increased significantly following the dextran infusion and decreased following the haemorrhage.

The technical approach for measurement of haemodynamic parameters via implementation of transfer functions can be recommended as a relatively simple and suitable method for biophysical analysis of the properties of the vascular bed under various conditions [20, 11, 22, 26, 32, 33, 34, 35]. For this reason, transfer functions were chosen in this study for estimation of CO and SAP both under steady-state and transitive conditions. These results fully confirmed the sufficiency of this approach, because the differences between the pressure and flow values obtained directly or estimated via transfer functions and vascu-

lar impedance were comparable to the apparatus errors of the routine tensometric pressure transducers and electromagnetic flowmeter used in the research [36].

Short-term alterations of haemodynamics that follow various transitory influences on the cardiovascular system inevitably evoke changes in the mechanical properties of the blood vessels [15, 42]. Since both GTF and ITF express the mechanical properties of the vascular bed, their values also change under these conditions [32, 47]. This was the reason for control of vascular rigidity by means of estimation of the pulse wave velocities both before and after administration of vasoactive agents and/or changes of the circulation blood volume.

A significant role in the formation of the arterial pressure wave belongs to the retrograde pressure wave repulsed from certain sites in the local narrowings of peripheral vessels [31, 32]. It could be expected that infusions of vasoactive drugs can change the number of these sites and thus the process of retrograde pressure wave reverberation and resulting pressure waveform in the aorta and carotid arteries. But this suggestion was not confirmed by the results of our study.

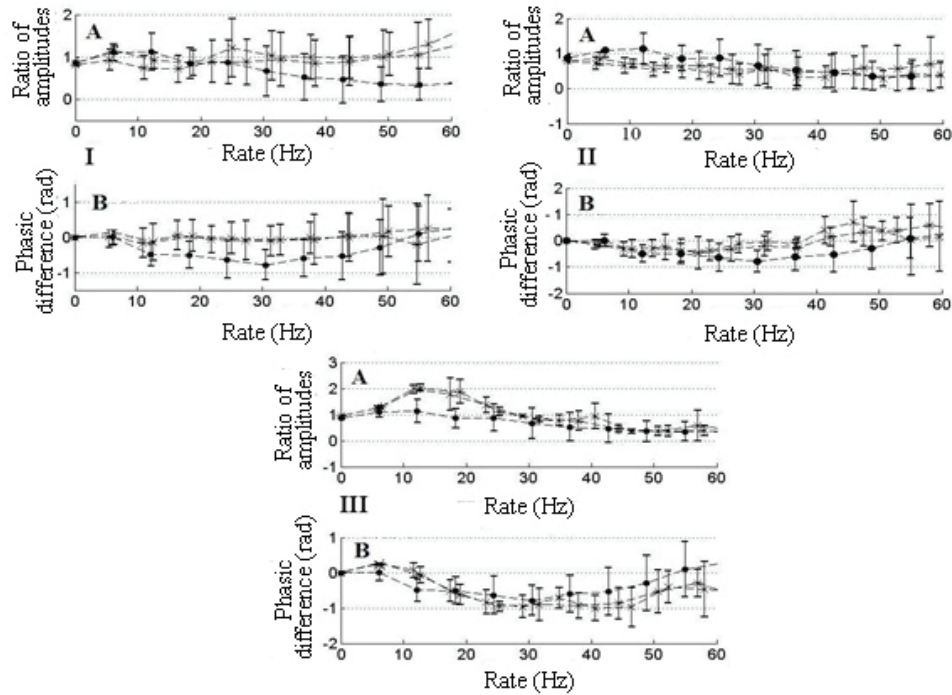


Fig. 6. Transfer functions that link changes of peripheral and intracarotid pressure following the first and the second dextran infusions (I) and/or first and second acute haemorrhages (1.2-1.9 ml, i.e. up to 11%CBV (II) and 2.2-5ml 16%-22% CBV (III). A(I, II, III) – ratio of amplitudes: horizontal axis – frequency (Hz), vertical axis- phasic shift.

Legend: ● – GTF; ★ – first dextran infusion ant the first episode of haemorrhage;
✕ – second dextran infusion combined with the second episode of haemorrhage

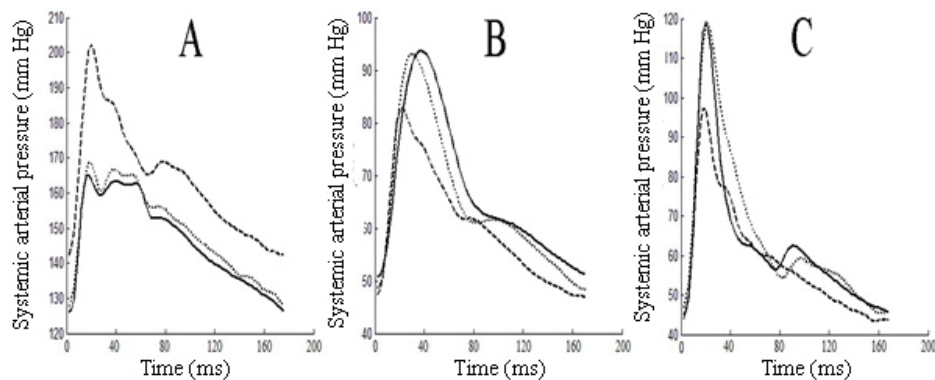


Fig.7 Intracarotid pressure curve after dextran infusion (A) and acute haemorrhage modeling: B – 1.2-1.9 ml or up to 11% of CBV; C – .2.2 -5 ml or 16 - 22% of CBV

Legend: ———— direct recording; - - - - - Pressure curves reconstructed via ITF for dextran infusions and acute haemorrhage modeling; Pressure curves reconstructed via GTF

Reconstruction of the intracarotid arterial pressure waveform via implementation of GTF was complicated by very high levels of standard error values that made this approach almost inevitable. This flexibility results from changes in the vascular stiffness, rigidity and elasticity following fast shifts in the circulating blood volume. This conclusion explains the change in the blood pressure wave velocity that increases after dextran infusion and decreases following experimental haemorrhage. According to our results, under these conditions digital reconstruction of the intracarotid arterial pressure waveform is productive only via implementation of ITF. This requires a special outward calibration procedure of the experimental and clinical equipment based on these principles. A special issue in discussion of the results of this study is concerned with the identification of structural

components of the arterial walls involved in vascular stiffness and rigidity changes down the carotid-femoral arterial segment due to the properties of particular tissue and cellular elements. These properties and their changes seem to be determined almost exclusively by the elastin/collagen matrix of the vascular wall [10, 15, 42].

Under specific conditions of radical increase of distending intravascular pressure following dextran infusion, the resulting tension of the vascular wall additionally increases due to the stiffness of the elastin/collagen matrix attached not only to tunica media, but also to the tunica adventitia. Correspondingly, the decrease of tension as a consequence of experimental blood loss provides a reverse recombination [16]. In this respect, a promising trend for further investigations might be the estab-

lishment of patterns for the appraisal of a model for description of the vascular mechanical properties under steady state and/or transitory conditions.

The values of the SAP curve reconstructed on the basis of the pulse waveform shape in peripheral vessels may be used as a source of information for reconstructions of cardiac output. This confirms the probability for application of the reported results in clinical investigations. Such an application requires validation of the systemic error in estimations of momentary values of SAP predicted via ITF and can be regarded to as a subject for further research.

Acknowledgements: Experiments have been performed in Laboratory of Haemo- and Lymphodynamics at I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia. Authors are grateful to the correspondent member of Russian Academy of Science Djan P. Dvoretzkyi MD (I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia) for consultative assistance and to N.A. Verlov PhD (I.V. Kurchatov Institute - St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Gatchina, Russia) for software supply.

Compliance with ethics guidelines. After the experiments the animals were killed via bolus intravenous infusion of cardioplegic potassium chloride solution. All institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals were followed. Experimental procedures were approved by the Authorized Ethics Committee of the St. Petersburg State Pediatric Medical University.

REFERENCES

1. 2000 Report of the AVMA Panel on Euthanasia. // J Am Vet Med Assoc 2001; 218 (5): 669-696.
2. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. // Blood Press Monit 2004; 9 (1): 115-121. doi: 10.1097/01.mbp.0000132426.32886.e0.
3. Altman PL, Dittmer DS, Grebe RM. Handbook of circulation. WB Saunders Company. Philadelphia and London 1959: 393 p.
4. Antonutto G, Girardis M, Tuniz D, di Prampero PE. Noninvasive assessment of cardiac output from arterial pressure profiles during exercise. // Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1995; 72 (1): 18-24 doi: 10.1007/BF00964109
5. Balueva NV, Verlov NA, Yerkudov VO, Landa SB, Pugovkin CAP, Sergeev IV Estimation of the systemic cardiovascular parameters by means of monitoring the peripheral arterial pressure. // Regional Haemodynamics and Microcirculation 2011; 10, 2 (38): 78-84 (In Russian).
6. Bein B, Worthmann F, Tonner PH, Paris A, Steinfath M, Hedderich J, Scholz J. Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output. // J Cardiothorac Vasc Anaesth 2004; 18(1): 185-189. doi: 10.1007/BF00964109.
7. Bronzwaer AGT, Bogert LWJ, Westerhof BE, Piek JJ, Daemen MJAP, van Lieshout JJ. Abnormal haemodynamic postural response in patients with chronic heart failure. // Version 2. ESC Heart Fail. 2017; 4 (2): 146-153. doi: 10.1002/ehf2.12127.
8. Buhre W, Disma N, Hendrickx J, DeHert S, Hollmann MW, Huhn R, Jakobsson J, Nagele P, Peyton P, Vutskits L. European Society of Anaesthesiology Task Force on Nitrous Oxide: a narrative review of its role in clinical practice. // Br J Anaesth 2019; 122 (5): 587-604. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.023.
9. Cameron JD, McGrath BP, Dart AM (). Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. // J Am. Coll Cardiol 1998; 2(5): 1214-1220. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00411-2
10. Caro CJ, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. The mechanics of the circulation. 2-nd edition Oxford University Press, New York&Toronto, 2012: 550 p.
11. Chen CH, Gao M, Rose WC, Fetics B, Kass DA, Mukkamala RA. Simple Adaptive Transfer Function for Deriving the Central Blood Pressure Waveform from a Radial Blood Pressure Waveform // Sci Rep. 2016; 6: 33230. doi: 10.1038/srep33230.
12. Cooper ES, Muir WW. Continuous cardiac output monitoring via arterial pressure waveform analysis following severe hemorrhagic shock in dogs. Crit Care Med // 2007; 35 (7): 1724-1729. doi: 10.1097/01.CCM.0000266590.25109.F2
13. Critchley LAH. Meta-analyses of Bland-Altman-style cardiac output validation studies: good, but do they provide answers to all our questions? // Br J Anaesth. 2017; 118(3): 296-297. doi: 10.1093/bja/aew442.
14. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. Br J. Anaesth. // 2002; 88 (2): 350-356. doi: 10.1093/bja/88.3.350
15. Dobrin PB: Mechanical properties of arteries. // Physiol Rev 1978; 58: 397-460.
16. Erkudov V.O., Pugovkin A.P., Verlov N.A., Sergeev I.V., Ievkov S.A. Systemic errors in the estimation of systemic arterial pressure via transfer functions after experimental changes of the circulating blood volume. // Pathologicheskaya Fiziologiya I Experimentalnaya Terapiya. 2016; 60(2): 45-49
17. Erlanger J, Hooker D An experimental study of blood pressure and of pulse pressure in man. // John's Hopkins Hospital Records 1904; 12: 145-378.
18. Frank O The basic shape of the arterial pulse. First treatise: mathematical analysis. // Mol Cell Cardiol 1990; 22 (3): 255-277.
19. Gruenewald M, Renner J, Meybohm P, Höcker J, Scholz J, Bein B. Reliability of continuous cardiac output measurement during intra-abdominal hypertension relies on repeated calibrations: an experimental animal study. // Crit Care 2008; 12(5): 132. doi: 10.1186/cc7102
20. Jhanji S, Dawson J, Pearse RM. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. // Anaesthesia 2008; 6 (1) 172-181. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05318.x
21. Karamanoglu M, Feneley MP. On-line synthesis of the human ascending aortic pressure pulse from the finger pulse. // Hypertension 1997; 30: 1416-1424. doi: 10.1161/01.hyp.30.6.1416
22. Karamanoglu M, Bennett T, Ståhlberg M, Splett V, Kjellström B, Linde C, Braunschweig F. Estimation of cardiac output in patients with congestive heart failure by analysis of right ventricular pressure waveforms. Biomed Eng Online // 2011; 10: 36. doi: 10.1186/1475-925X-10-36.
23. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. // Blood Press. 2018; 27(5): 247-248. doi: 10.1080/08037051.2018.1507621.
24. Konrady GP, Osadchiy LI Physical approaches for the blood flow measurement. // Methods in circulation research. Leningrad. Nauka Publ, 1976: 18-34 (In Russian).
25. Kouchoukos NT, Sheppard LC, McDonald DA. Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. // Circulation Research. 1970; 26: 611-623. doi: 10.1161/01.res.26.5.611

26. Lehmann ED Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure data. // *Circulation*. 1998; 2(98): 186–187. doi: 10.1161/01.cir.98.2.186
27. LevtoV VA, Regirer SA. Blood flow in arteries. Handbook of Physiology. // *Physiology of Circulation. Physiology of the vascular system*. Leningrad, Nauka Publ., 1984: 18–34 (In Russian).
28. Lorsomradee S, Cromheecke S, De Hert SG. Uncalibrated arterial pulse contour analysis versus continuous thermodilution technique: effects of alterations in arterial waveform. // *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21 (5): 636–643. doi: 10.1053/j.jvca.2007.02.003
29. McGee WT, Nathanson BH, Lederman E, Higgins TL. Pressure Injuries at Intensive Care Unit Admission as a Prognostic Indicator of Patient Outcomes. // *Crit Care Nurse*. 2019;39 (3): 44-50. doi: 10.4037/ccn2019530.
30. Naidu MU, Reddy CP. Non-invasive measurement of aortic pressure in patients: Comparing pulse wave analysis and applanation tonometry. // *Indian J Pharmacol*. 2012; 44(2): 230-233. doi: 10.4103/0253-7613.93855.
31. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? // *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5): 460-472. doi:10.4065/mcp.2009.0336
32. O'Rourke MF, Takazawa K, Tanaka N. Validity of noninvasive central aortic pressure measurement. // *J Hypertens*. 2019; 37 (11): 2300-2301. doi: 10.1097/HJH.0000000000002211
33. O'Rourke MF, Seward JB. Central arterial pressure and arterial pressure pulse: new views entering the second century after Korotkov. // *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (12): 1057–1068. doi: 10.4065/81.8.1057
34. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon MD Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. // *Hypertension* 2001; 38 (4): 932–937. doi: 10.1161/hy1001.096106
35. Peters MJ, Joehanes R, Pilling LC, Schurmann C, Conneely KN, et al. // *Nat Commun*. 2015; 6: 8570. doi: 10.1038/ncomms9570
36. Pugovkin AP, Verlov VA, Erkudov VO, Landa SB, Popov VV, Priima NF, Lebedeva MF, Pankova NB, Eygel MY Non-invasive assessment of systemic haemodynamics by means of investigation of peripheral vessels. // *Pathol Physiol And Exp. Ther* 2012; 59 (4): 75 – 79. (In Russian).
37. Rauch H, Müller M, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Böttiger BW. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. // *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002; 46 (4): 424–429. doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460416.x
38. Rödig G, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J. Continuous cardiac output measurement pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. // *Br J Anaesth* 1999; 82 (4): 525–530. doi: 10.1093/bja/82.4.525
39. Sander M, von Heymann C, Foer A, von Dossow V, Grosse J, Dushe S, Konertz WF, Spies CD. Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients. // *Crit Care* 2005; 6(9): 729–734. doi: 10.1186/cc3903
40. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Westerhof N, Stehouwer CD. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. // *Hypertension*. 2004; 43 (2): 176-181. doi: 10.1161/01.HYP.0000111829.46090.92
41. Sergeev IV, Osadchiy LI, Popov DG. Electronic pressure-gauge on the platform of the industrial pressure transducer. // *USSR J Physiol* 1983; 69 (7): 966–968. (In Russian).
42. Shenderov SM, Rogozha AN. Myogenic tone and vascular mechanics. Moscow, VINITI, 1979; 23, 3–45 (In Russian).
43. Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. Physical basis of pressure :transfer from periphery to aorta: a model-based study. // *Am J. Physiol* 1998; 274 pt.2: 1386–1392. doi: 10.1152/ajpheart.1998.274.4.H1386
44. Takazawa K. Second derivative of photoplethysmogram. // *Vasa*. 2015; 44(1):3-4. doi: 10.1024/0301-1526/a000411
45. Waal EE, van Zaane B, van der Schoot MM, Huisman A, Ramjankhan F, van Klei WA, Marczin N. Vasoplegia after implantation of a continuous flow left ventricular assist device: incidence, outcomes and predictors. // *BMC Anesthesiol*. 2018; 18(1): 185. doi: 10.1186/s12871-018-0645-y.
46. Waal EE, Rex S, Kruitwagen CL, Kalkman CJ, Buhre WF. Stroke volume variation obtained with FloTrac/Vigileo fails to predict fluid responsiveness in coronary artery bypass graft patients. // *Br J Anaesth* 2008; 100(5): 725–726. doi: 10.1093/bja/aen061
47. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM Snapshots of Hemodynamics: aid for clinical research and graduate education. Springer, Berlin-NY. 2005: 203 p.
48. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, Frenneaux MP, Cockcroft JR. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. // *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (6): doi: 1005-1011. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01723-0
49. Wing LM., Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. // *N Engl J Med* 2003; 348 (7): 583-592. doi: 10.1056/NEJMoa021716
50. Zöllner C, Haller M, Weis M, Mörsstedt K, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. // *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14 (2): 125–129. doi: 10.1016/s1053-0770(00)90003-x

SUMMARY

THE PHYSIOLOGICAL BASIS FOR ASSESSMENT OF HAEMODYNAMIC PARAMETERS BY MEANS OF ARTERIAL PULSE WAVEFORM ANALYSIS IN PERIPHERAL ARTERIES

¹Pugovkin A., ¹Erkudov V., ²Sergeev I., ³Khananashvili Y.

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University; ²I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg; ³State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The aim of the study was elaboration of an approach for monitoring of cardiac output (CO) and systemic arterial pressure (SAP) using data obtained via measurements of the pulse waveform in peripheral arteries under steady-state and transitive conditions. CO and SAP were simultaneously recorded in common carotid and femoral arteries in narcotized (urethane, 1 mg/g) rats continuously and after infusions of sodium nitroprusside, adrenaline hydrochloride, dextran solution or acute experimental hemorrhage. Fourier analysis has been employed for estimating the generalized transfer functions (GTFs) and generalized vascular input impedance (GVI) along with individualized transfer functions (ITFs) for the states in the after-

math of infusions of vasoactive pharmacological agents, dextran solution or acute experimental hemorrhage. The results of pulse waveform analysis in the femoral artery were used for reconstruction of the pulse curves in carotid arteries and aortic blood flow. A comparison of directly measured and predicted pressure and flow values revealed the absence of significant differences under steady-state conditions. Short-term shifts of haemodynamics that follow various transitory influences on the cardiovascular system inevitably evoke changes in the mechanical properties of the blood vessels. Since both GTF and ITF express the mechanical properties of the vascular bed, their values also change under these conditions. This causes control of vascular stiffness and rigidity by estimation of the pulse wave velocities before and after administration of vasoactive agents and/or changes of the circulation blood volume.

Keywords: haemodynamics, systemic arterial pressure, transfer functions

РЕЗЮМЕ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА ПУЛЬСОВОЙ КРИВОЙ ДАВЛЕНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЯХ

¹Пуговкин А.П., ¹Еркудов В.О., ²Сергеев И.В.,
³Хананашвили Я.А.

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; ²ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Целью исследования явилась апробация методов оценки сердечного выброса и системного артериального давления по данным исследования периферических сосудов в относительно стабильных условиях и при переходных процессах системы кровообращения.

В опытах на животных (крысы) проводили синхронную регистрацию артериального давления (АД) и сердечного выброса (СВ) прямым способом в сонных и бедренных артериях в фоновом режиме, а затем после введения адrenalина гидрохлорида, нитропрусида натрия, инфузии полиглюкина и острой кровопотери. К полученным данным применен гармонический анализ и вычислены: обобщенная передаточная функция (ОПФ), обобщенный сосудистый импеданс (ОСИ), индивидуализированная передаточная функция (ИПФ) для введения вазоактивных препаратов, инфузии полиглюкина и кровопотери. Используя данные гармонического анализа пульсовых кривых в бедренных артериях и полученные ОПФ, ОСИ и ИПФ, производили реконструкцию АД в сонных артериях и СВ с последующим сравнением измеренных и рассчитанных показателей. Анализ данных показал, что в условиях относительно стабильной гемодинамики и при введении вазоактивных препаратов значения АД в сонных артериях и СВ могут быть рассчитаны с погрешностью, сравнимой с применением инвазивных способов измерения. При инфузии полиглюкина

и кровопотере расчет значений АД в системных сосудах целесообразно производить только с применением ИПФ. Применение ОПФ для решения указанных задач оказывается ненадежным, поскольку ведет к значительной погрешности оценки показателей системной гемодинамики.

რეზიუმე

სისტემური ჰემოდინამიკის შეფასების ფიზიოლოგიური დასაბუთება პერიფერიული არტერიების პულსური ტალღის ფორმის ანალიზის საფუძველზე

¹ა.პუგოკინი, ¹ვ.ერკუდოვი, ²ი.სერგეევი, ³ი.ხანანაშვილი

¹სანკტ-პეტერბურგის სახელმწიფო პედიატრიული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის ი.პავლოვის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი; ³როსტოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

კვლევის მიზანს შეადგენდა პერიფერიული სისხლძარღვების მანვენებლების მიხედვით გულის დარტყმითი მოცულობისა და არტერიული წნევის პარამეტრების შეფასების მეთოდის აპრობაცია სისხლის მიმოქცევის როგორც სტაბილური, ისე გარდამავალი პროცესების განვითარების პირობებში.

ექსპერიმენტები ჩატარდა ვირთავებზე, რომლებსაც სინქრონულად ეუზომავდით გულის დარტყმით მოცულობასა და სისხლის წნევას საძილე და ბარდაყის არტერიებში. ამ პარამეტრების რეგისტრაცია სრულდებოდა საწყის მდგომარეობაში და ვაზოაქტიური პრეპარატების (ეპინეფრინის ჰიდროქლორიდი და ნატრიუმის ნიტროპრუსიდი) შეყვანის, პოლიგლუკინის ინფუზიის და სისხლის მწვავე დანაკარგის ფონზე. მიღებული შედეგები ექვემდებარებოდა ჰარმონიულ ანალიზს. გამოთვლილი იყო შემდეგი მანვენებლები: განზოგადებული გადამცემი ფუნქცია და განზოგადებული სისხლძარღვთა წინაღობა, ასევე ინდივიდუალიზირებული გადამცემი ფუნქცია ვაზოაქტიური პრეპარატების, პოლიგლუკინის და სისხლის მწვავე დაკარგვის ეფექტებისთვის. ბარდაყის არტერიებში პულსური მერყეობის ჰარმონიული ანალიზის მონაცემების და გამოთვლითი მანვენებლების გამოყენებით განხორციელდა გულის დარტყმითი მოცულობის და სისხლის წნევის დონის რეკონსტრუქცია საძილე არტერიებში. ამის შემდეგ, პირდაპირი რეგისტრაციის შედეგად მიღებული ჰემოდინამიკური პარამეტრები შედარებული იყო გამოთვლებით მიღებულ პარამეტრებთან.

დადგინდა, რომ სტაბილური ჰემოდინამიკის პირობებში და ვაზოაქტიური პრეპარატების შეყვანის დროს საძილე არტერიებში გულის დარტყმითი მოცულობისა და არტერიული წნევის გამოთვლის გამოყენებული მეთოდის ცდომილება შეესაბამება ცდომილებას ამ მანვენებლების პირდაპირი რეგისტრაციის მეთოდით. პოლიგლუკინის ინფუზიისა და სისხლის მწვავე დაკარგვის ფონზე სისხლის წნევის გაანგარიშება არტერიულ სისხლძარღვებში მიზანშეწონილია განხორციელდეს ინდივიდუალიზირებული გადამცემი ფუნქციის გამოყენებით, რადგან განზოგადებული გადამცემი ფუნქცია სისტემური ჰემოდინამიკის შეფასების კრილში იძლევა მნიშვნელოვან ცდომილებას.

PUBERTY GENESIS OF FEMALES-OFFSPRING RATS BORN TO MOTHERS WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

^{1,2}Seliukova N., ¹Boyko M., ¹Kustova S., ¹Misiura K., ²Kamyshan A.

¹SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine»;

²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

In every country of the world women's reproductive health is very important stage of population development. But nowadays, there are a lot of women suffering from infertility [14]. A large number of factors at different stages of life influence the condition of mature female reproductive system. These factors may include such negative points as bad feeding, drugs using, bad habits, mother's acute and chronic diseases, condition of fetoplacental complex during pregnancy, mother's age etc [9]. Due to inadequate interaction between harmful factors and fetus, the fetoplacental complex may react in the wrong way that may cause development of symptoms complex, named fetoplacental insufficiency (FPI), in mother's organism as well as in fetus. It is well known, that FPI influences the pregnancy and delivery characteristics. During FPI remote consequences studying, the different disturbances of physical and intellectual development, the increasing of somatic and infectious diseases in newborns and first year babies have been observed [6]. These disturbances may lead to developing of such pathologies, as arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome [2, 3, 7, 8]. Other authors have proved that FPI causes perinatal lesions: central nervous system hypoxia and traumatic damage [11], brain blood circulation disturbances, joint dysplasia, cardiac diseases, newborn respiratory distress syndrome etc. [16, 18]. Moreover, it is proved that children born to mothers with FPI have disbalance of immunological parameters which impacts on functioning of their immune system in the future [13].

Nowadays, it is not clear in what way FPI influences the matured females-offspring reproductive system condition and its functioning. It is also known, that in last few decades women have been giving birth at a later age due to numerous reasons. Puberty is a transitional period of reproductive system development, an important step before sexual maturity. Puberty genesis is a difficult, multi-stage process that leads to the integration of the divided parts into united, functionally active hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Therefore, the purpose of this scientific work was to investigate the puberty development of females-offspring born to mothers of different ages with FPI and to evaluate the efficacy of base and complex pharmacological therapy during pregnancy.

Material and methods. The investigation has been carried out according to the "National General Principles for Animal Researches Ethics" (Ukraine, 2001), which corresponds to the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasburg, 1985)" [1] and to the "Principles of Bioethics committees", 2012 [4].

Healthy, mature Vistar rat's females of young (3-4 months) and mature (8-10 months) reproductive age with normal four-to-five day's estrus cycle have been used in the experiment. The presence of sperm cells in morning vaginal swabs has been considered to be the first day of pregnancy. Eight groups for 7 pregnant females in each group have been formed: groups 1 and 2 – intact animals of young and mature reproductive age; groups 3 and 4 – young and mature females with experimental FPI accordingly; groups 5 and 6 – young and mature animals with experimental FPI which have obtained from 11th to 19th day

of pregnancy the pharmaceutical composition (PhC) containing nontoxic active pharmaceutical ingredients of the base FPI therapeutic group. The PhC has consisted of amino acid (L-arginine) and dicarbonic acid (succinic acid), vitamins (folic acid) and vasoactive drug (Dipyridamole). Groups 7 and 8 – young and mature animals with experimental FPI which have obtained drug of comparison – Dipyridamole mixed with food. Modeling of FPI has been carried out by daily subcutaneous introduction of the 50% tetrachlormethane oil solution in dose of 2 ml/kg of body weight from 12th to 18th day of pregnancy [10].

The first part of animals-offspring has been killed on the 50th day of life (puberty period) by quick decapitation. Offspring were weighted every 10 days for physical development estimation. Females' reproductive organs (uterus and ovaries), thymus gland and adrenal gland have been removed and weighted. Serum blood samples have been used for assessment of estradiol (E2), testosterone (T) and progesterone (P) concentrations. These samples have been stored at temperature -18 °C before analysis. Levels of ex hormones have been evaluated using test-sets "Estradiol-IFA", "Testosterone-IFA" and "Progesterone-IFA" (LLC "Chema", Kyiv). The second part of offspring has been grown up to sexual maturity and has been further researched. The sexual development signs of the second part of animals, namely the anogenital distance and vaginal opening have been investigated.

For ovaries histological researching by one organ from each animal (right and left ovaries are not differed by size and structure components) has been taken [5]. The whole ovary has been fixed in 10% formalin, and then they have been immersed in increasing concentrations of alcohol and infiltrated with paraffin wax. The histological samples have been stained with hematoxylin and eosin. Taking into account, that the most part of animals had closed vagina and didn't have estral cycles, only ovarian offspring histology has been researched. The microscopic analysis of histological specimens has been carried out using light microscope "Granum L 30 (03)", microscopic pictures have been photographed by digital camera "Granum DCM 310". The pictures have been processed in PC Pentium 2,4Ghz using Toup View program.

The normality of samples distribution has been estimated by Kolmogorov-Smirnov test. The statistical analysis has been carried out using parametric and nonparametric methods (Student's test, Mann-Whitney U-test, Newman-Keuls method) depending on the character of data distribution in samples and on the χ^2 . Me – median; S – standard deviation; P – statistical significance of differences among groups within the same sex according to criterion. The testing of statistical hypotheses has been carried out at the level of significance ($p < 0.05$).

Results and discussion. The evaluation of animals body mass which is integral index of physical condition, has demonstrated females-offspring born to young mothers with experimental FPI haven't had differences in body masses compared with intact group. On the contrary, offspring born to mature mothers with FPI have shown reliable body masses increasing of 18%, group of offspring with FPI+ Dipyridamole – of 34% (Table 1).

Table 1. Females-offspring body mass at the age of 50 days, born to mothers of different reproductive age, g

Group of offspring	Young females, (n=10)	Mature females, (n=9)
1. Intact	51.8±2.6	58.4±2.3
2. Group with FPI	57.0±2.9	69.4±1.8*
3. Group with FPI+ Dip.	53.8±1.3	77.7±1.8*
4. Group with FPI + PhC	68.0±5.5	62.2±5.0

Notes: * Probability of differences comparing with intact group, $p < 0.05$

Table 2. Sexual maturing of females-offspring born to mothers with complicated pregnancy

Offspring group	Anogenital distance, mm (50 th day of life)		Vaginal opening, day of life	
	young females, n=10	matured females, n=9	young females, n=19	matured females, n=17
1. Intact	7.7±0.2	8.2±0.2	68.3±2.2	73.9±2.7
2 Group with FPI	9.6±0.7*	9.6±0.4*	63.1±1.1*	55.7±0.8*
3. Group with FPI+ Dip.	8.6±0.4	9.3±0.3*	74.3±2.9	52.4±0.7*
4. Group with FPI + PhC	9.7±0.8*	10.0±0.4*	64.3±1.8	61.5±0.5*

Notes: * Probability of differences comparing with intact group, $p < 0.05$

Table 3. Mass indices of reproductive organs of females born to mothers with complicated pregnancy

Offspring group	Uterus, mg		Ovaries, mg	
	young females, n=10	matured females, n=9	young females, n=10	matured females, n=9
1. Intact	78.5±11.8	59.8±2.8	56.7±4.0	51.3±2.4
2 Group with FPI	154.8±30.5*	182.1±63.0*	74.3±2.9*	55.5±3.6
3. Group with FPI+ Dip.	83.9±13.4	116.9±58.5	63.1±8.3	48.3±5.0
4. Group with FPI + PhC	91.9±23.0	188.9±60.6*	55.3±4.7	69.7±7.9

Notes: * Probability of differences comparing with intact group of appropriate age, $p < 0.05$

Sexual maturing comes when body has gained a sufficient amount of energy as a fatty tissue with high levels of leptin and insulin. But other investigations have shown these hormones high levels are not required for maturing onset [20]. Our investigation has demonstrated that offspring born to mothers of mature reproductive age with FPI have had an increased body mass which may be explained by estrogen-depending decreasing of fatty acids transportation to the liver and by lowering of triglycerides blood levels [19]. Estrogen decreasing or loss at the menopausal period as well as due to age or ovariectomy are caused by fatty acids gaining, lipogenic gene expression rising and insulin resistance [12]. That, in turn, creates the risk of prompt perinatal complication and may lead to the long-term adaptive consequences in offspring such as predisposition to the obesity, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in the future life [15, 21].

The start of sexual maturing in rats females is connected with sudden increasing of estrogens blood levels, following by vaginal membrane rupturing and opening, then, first ovulation occurs. At the moment for slaughter (50th day of life), all the rats offspring born to reproductive matured mothers with FPI have had closed vagina, but, 100% of animals with FPI treated with drug of comparison Dipyridamole have had open vagina. The terms of vaginal opening were delayed by PhC using: vaginal opening has been determined in 40% of animals. It may evidence that Dipyridamole causes the earlier sexual maturing of females-offspring, which may have negative consequences for matured female's reproductive system to be infertile and mammary glands cancer developing [17].

Anogenital distance in mammals is one of the sign of sexual dimorphism: in males it is longer than in females. Obtained results have pointed out a certain discrepancy of anogenital lengthening in the almost all offspring born to mothers with FPI, which is typical for estrogen deficiency with accelerated sexual maturing that reflected in term of vaginal opening (Table 2). Moreover, offspring born to mature mothers have demonstrated vaginal opening on average 17 days earlier.

The studying of reproductive organs masses has shown offspring born to young mothers have had uterus 98% heavier than intact animals; offspring born to reproductively matured mothers with FPI have demonstrated uterus 300% heavier than intact group of animals of proper age. The uterus masses in young offspring-females treated by medicines have reached the same levels of masses as intact animals, in contrast to the group of offspring born to matured mothers (Table 3). It may be explained by accelerated sexual maturing of offspring born to matured rats; the size and mass of uterus in matured animals are larger than in infantile ones.

The weight of ovaries has had differences only in offspring born to young females and ovaries weight was increased close to 30%.

The determination of sex hormones levels in rats-offspring born to mothers of young reproductive age with FPI hasn't demonstrated any data differences. On the contrary, offspring born to matured mothers with FPI have had E_2 levels were 57% decreased accordingly; the T/E ratio was 75% increased. Neither PhC nor drug of comparison didn't facilitate the increasing of E_2 levels to intact group born to mature mothers (see table 4). The estimation of progesterone levels hasn't shown any changes in all the groups.

Table 4. Sex hormones levels of 50th-day offspring born to intact and experimental animals, n=9, Me [Min – Max]

Group of offspring	Estradiol, nmol/l	Testosterone, nmol/l	T/E ₂ Ratio, SU
1. Born to young mothers	0.60 [0.40-0.70]	0.90 [0.80-1.00]	1.50 [1.14-2.50]
2. Born to young mothers with FPI	0.50 [0.30-0.50]	0.80 [0.70-2.40]	2.67 [1.40-6.00]
3. Born to young mothers with FPI +Dipyridamole	0.40 [0.40-0.50]	0.70 [0.60-0.80]	1.75 [1.50-2.00]
4. Born to young mothers with FPI+PhC	0.50 [0.30-0.70]	1.50 [0.70-3.00]	3.00 [1.14-7.50]
5. Born to intact mature mothers	0.70 [0.50-0.70]	0.80 [0.70-0.90]	1.14 [1.00-1.80]
6. Born to mature mothers with FPI	0.40 [0.30-0.60] P ₅₋₆ <0.05	0.80 [0.70-0.90] P ₅₋₆ >0.05	2.00 [1.17-3.00] P ₅₋₆ <0.05
7. Born to mature mothers with FPI + Dipyridamole	0.30 [0.20-0.04] P ₅₋₇ <0.05	2.00 [0.90-2.80] P ₅₋₇ >0.05	5.00 [3.00-14.00] P ₅₋₇ <0.05
8. Born to mature mothers with FPI +PhC	0.3 [0.20-0.50] P ₅₋₈ <0.05 P ₆₋₈ >0.05	2,00 [0.70-0.28] P ₅₋₈ >0.05 P ₆₋₈ >0.05	6.67 [1.75-14.00] P ₅₋₈ <0.05 P ₆₋₈ <0.05

Notes: n – the number of animal in each group; Me – median; Min – minimal value; Max – maximum value; P – statistical significance of differences among groups of the same sex according to Newman criterion

The histological investigation has determined good separated cortex and medulla of ovary in offspring born to reproductively young intact females. The follicles of all stage of development: primary (primordial), two- and multilayered secondary, early and late, tertiary including late follicles have been detected. The reserve of folliculogenesis – quantity of primordial follicles within normal, has been counted to be up to 8 –9 (Fig. 1). Approximately 1/3 part of all identified follicles has been in the state of physiological atresia or seemed to be atretical bodies in which they have transformed.

Physiologically normal histological structure has been observed in group of offspring born to intact reproductively matured mothers: the quantity of primordial follicles has reached

7-8 in the vision field of microscope; many enough early secondary and mature tertian follicles have been observed (Fig. 2), and atretical follicles were fewer comparing with offspring born to young reproductive females. However, the presence of corpora lutea due to ovulation – the final stage of effective folliculogenesis – hasn't been observed in this group of offspring.

The decreasing of primary follicles number has been detected in groups of offspring born to reproductively young and matured females with FPI. The loss of density of early and late secondary follicles has been determined (Fig. 3, 4). As for tertian follicles, their increasing has been observed, but the most part of them was atretical. No one of females has had ovulation – the effective final stage of folliculogenesis.

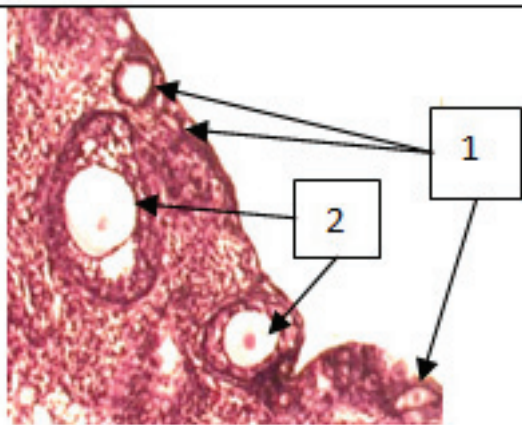


Fig. 1 Ovary of offspring born to young female: secondary follicles early (1) and late (2), Hematoxylin-eosin. ×200

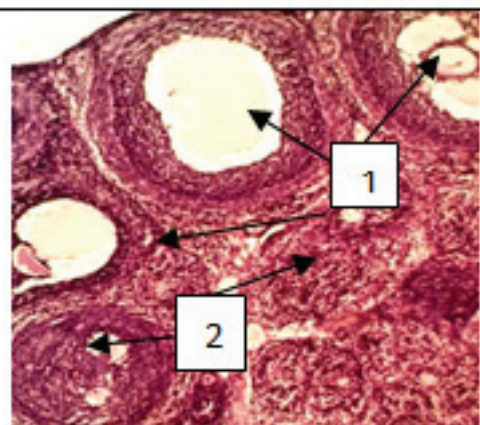


Fig. 2 Ovary of offspring born to matured female – tertian mature (1) and secondary late (2) follicles. Hematoxylin-eosin. × 100

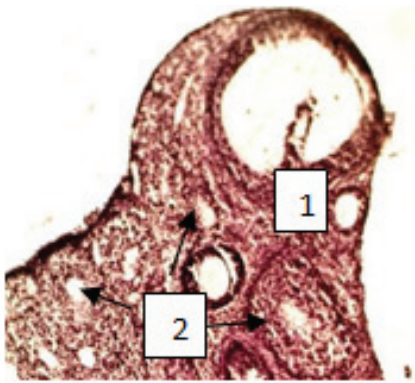


Fig. 3. The ovary of offspring born to young female with FPI. Increasing of follicles atresia: vacuolization of oocyte cytoplasm (1); atretical body on the site of follicle with proliferation of theca cells and shriveling of smooth membrane. Hematoxilin-eosin. $\times 200$

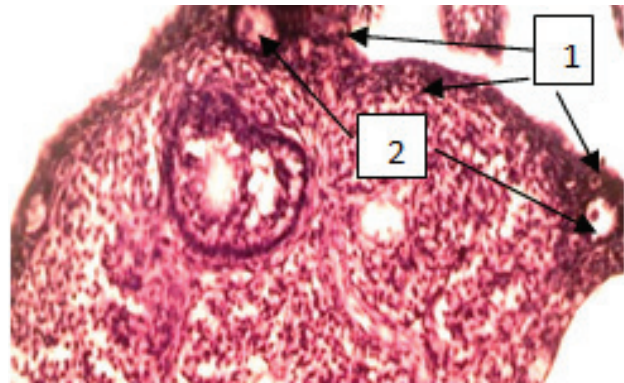


Fig. 4. The ovary of offspring born to mature female with FPI. An emphatic decreasing of primordial (1) and early secondary follicles. Hematoxilin-eosin. $\times 200$.

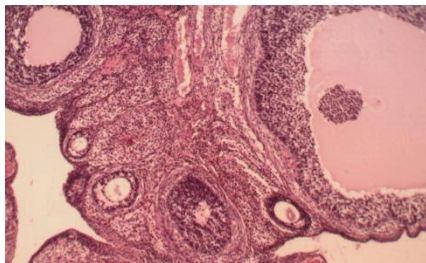


Fig. 5. Ovary of rat-offspring born to young female with FPI+PC. Increased follicles density. Hematoxilin-eosin. $\times 100$



Fig. 6. Ovary of rat-offspring born to matured female with FPI+PC. Decreased number of atretical follicles amid normal quantity of follicles of different stage of maturing. Hematoxilin-eosin. $\times 200$



Fig. 7. Ovary of rat-offspring born to young female with FPI+ "Dipyridamole". Increased follicles density. Hematoxilin-eosin. $\times 100$

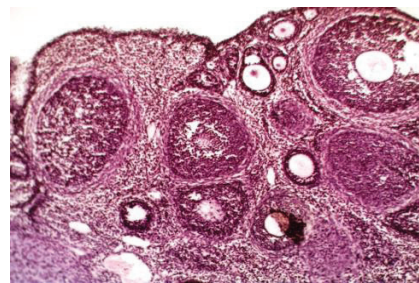


Fig. 8. Ovary of rat-offspring born to matured female with FPI+ Dipyridamole". Normal density of follicles of different stages of maturing. Hematoxilin-eosin. $\times 100$

The introduction of PhC to young females with FPI has led to marked visual increasing of follicles density in their pubertal offspring (Fig. 5). The reserve of folliculogenesis has also been significantly increased – the quantity of primordial follicles in the microscope field of vision has reached 15 and more; the quantity of atretical follicles has declined.

The introduction of PhC to reproductively matured females with FPI has positively influenced their offspring folliculogenesis. Thus, folliculogenesis has reached its final stage – ovulation and appearing of yellow body of estrus in 40% of animals. The number of primordial follicles has decreased in all offspring of this group compared with offspring of young females, but increased compared with control pathology group – 7-8 microscope field of vision. More follicles have reached maturity due to atresia declining (Fig. 6).

Due to introduction of drug of comparison "Dipyridamole" to reproductively young females with FPI, the increasing of follicles

density of their offspring's ovaries has been determined (Fig. 7). However, the level of atretical follicles has remained high enough, especially related to late secondary ones. At the same time, the recovering of primordial follicles number (up to 8-9 the microscope field of vision) to intact control level has been observed; the quantity of primary early follicles has been visually increased.

The normal follicles density and recovering of ratio of follicles of different stage of maturity have been visually observed in offspring born to reproductively matured mothers with FPI treated with drug of comparison "Dipyridamole" (Fig. 8). However, the reserve of folliculogenesis has remained a few low – not more than 3-4 follicles in the microscope field of vision. The degree of follicles atresia hasn't visually exceeded the same one in young females' offspring. All the offspring of this experimental group have demonstrated final result of effective folliculogenesis – the presence of "yellow bodies" of estrus.

Therefore, taking into account obtained histological results of puberty rats' ovaries, it may be argued that the decreasing of ovarian follicles density has been determined in offspring born to young females with FPI as well as in offspring born to reproductively matured females with FPI. The disturbance of follicles types' ratio has been detected. There were more early secondary follicles than others. Besides, the reserve of folliculogenesis has declined and number of atretical follicles has significantly increased.

The introduction of PhC to young as well as reproductively matured females with FPI has led to follicles density increasing, recovering the ratio of follicles of different stages of maturing, follicles reserve increasing and follicles atresia declining compared with control pathology in offspring of puberty age.

Although drug of comparison "Dipyridamole" has increased ovarian follicles density, it hasn't completely recovered distribution balance of follicles of different stages of maturing comparing with PhC. "Dipyridamole" has activated the increasing of reserve of folliculogenesis and has less influenced follicles atresia.

Conclusions

1. Fetoplacental insufficiency negatively influences the reproductive system's development of pubertal females-offspring born to mothers of different age.
2. In offspring born to young mothers amid fetoplacental insufficiency the increased anogenital distance is detected, which is the sign of estrogen deficiency.
3. In offspring-females born to reproductively matured mothers with fetoplacental insufficiency more negative changes in reproductive system development have been observed. In particular, growing of body mass and increased anogenital distance amid accelerated sexual development have been determined. The increasing of testosterone level causes inadequate ovaries stimulation which leads to steroid genesis disturbances.
4. During histological investigation of ovarian structure of pubertal rats born to mothers of both groups of age, the decreasing of follicles density, the disturbance in follicles types ratio – early secondary follicles were prevailed, declining folliculogenesis reserve and increased number of atretical follicles have been observed.
5. The introduction of pharmaceutical composition to pregnant rats of both groups of age amid fetoplacental insufficiency leads to stronger normalization of reproductive system development in females-offspring than using of drug of comparison.

REFERENCES

1. Верховна Рада України. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідження або інших наукових цілей від 18.03.1986. <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/main?find=1&sp=i&user=c393&text=%F2%E2%E0>.
2. Макаров О. В., Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю., Копылова Ю. В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью // Акушерство гинекология репродукция 2013, том 7, №3, с.13-19.
3. Макария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М., и др. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. // Руковод. для врачей. М. 2008; 152.
4. Наказ № 1287 від 19.11.2012. Положення про комітет з питань етики (біоетики) <http://www.mon.gov.ua/ua/activity/63/64/normativno-pravova-baza>.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, М., 2005, с. 41-46.

6. Савельева Г. М., Федорова М. В., Клименко П. А. и др. Плацентарная недостаточность. – М.: Медицина, 1991. – 272.
7. Савельева Г. М., Курцер М. А., Шалина Р. И. Материнская смертность и пути ее снижения // Акушерство и гинекология. 2009; 3: 11-15.
8. Стрижаков А. Н., Мусаев З. М., Тимохина Т. Ф., Наумчик Б. И., Буданцева А. В. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей // Акушерство и гинекология. 2003; 1: 11-6.
9. Ціборовський О. М. Здоров'я населення і фактори ризику, що впливають на його стан, як об'єкт управління (огляд літератури) // Україна. Здоров'я нації. 2015. № 2 (34) с.13-19.
10. Яковлева Л. В., Зайченко Г. В., Ципкун А. Г. [та ін.]. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції [Текст] : метод. рекомендації / ДФЦ МОЗ України ; – К., 2009.
11. Яловчук А. В. Віддалені результати порушень нервової системи у немовлят, народжених від матерів з ускладненим перебігом вагітності // Буковинський медичний вісник Том 10, №2, 2006 с. 83-86.
12. Barros RPA, Gustafsson JÅ. Estrogen receptors and the metabolic network. // Cell Metab 14: 289–299, 2011. doi:10.1016/j.cmet.2011.08.005.
13. Bekmukhambetov Y, Mamyrbayev A, Dzharkenov T. et. al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. // Am J Reprod Immunol. 2016;76(4):299-306. doi: 10.1111/aji.12544.
14. Chelsea B. Polis, Carie M. Cox, Özge Tunçalp, Alexander C. McLain, Marie E. Thoma, Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. // Human Reproduction, 2017;32(5):1064–1074. doi.org/10.1093/humrep/dex025.
15. Cheong JN, Wlodek ME, Moritz KM, Cuffe JSM. Programming of maternal and offspring disease: impact of growth restriction, fetal sex and transmission across generations. // J Physiol 594: 4727–4740, 2016. doi:10.1113/JP271745.
16. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. // J Physiol. (2016) 594:1215–30. doi: 10.1113/JP271099.
17. Lee H.B., Han W. Unique features of young age breast cancer and its management // J. Breast Cancer. – 2014. 17(4). – P. 301-7. doi: 10.4048/jbc.2014.17.4.301.
18. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. // Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 7;10:55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055.
19. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. // Adv Exp Med Biol 1043: 227–256, 2017. doi:10.1007/978-3-319-70178-3_12.
20. Rahim Ullah, Ali Raza, Naveed Rauf, Yi Shen, Yu-Dong Zhou, Junfen Fu. Postnatal Feeding With a Fat Rich Diet Induces Precocious Puberty Independent of Body Weight, Body Fat, and Leptin Levels in Female Mice. Front. Endocrinol., 08 November 2019 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00758>.
21. Stojanovska V, Sharma N, Dijkstra DJ, Scherjon SA, Jäger A, Schorle H, Plösch T. Placental insufficiency contributes to fatty acid metabolism alterations in aged female mouse offspring. // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2018 Dec 1;315(6):R1107-R1114. doi: 10.1152/ajpregu.00420.2017.

SUMMARY

PUBERTY GENESIS OF FEMALES-OFFSPRING RATS BORN TO MOTHERS WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

^{1,2}Seliukova N., ¹Boyko M., ¹Kustova S., ¹Misiura K.,
²Kamyshan A.

¹SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine»; ²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The purpose of this scientific work was to investigate the development of puberty in females-offspring born to mothers of different age with fetoplacental insufficiency (FPI) and to evaluate efficacy of base and combined drug therapy during pregnancy.

Negative influence of FPI on the puberty genesis of females-offspring born to mothers of different reproductive age is considered to be the results of the investigation. In particular, the increased anogenital distance, which is the sign of estrogen deficiency, has been observed in females-offspring born to reproductively young mothers with FPI. Females-offspring born to reproductively matured mothers with FPI have demonstrated more negative changes of reproductive system development. That is, body mass and anogenital distance increasing amid accelerated sexual development have been detected. The increasing of testosterone level has caused inadequate ovaries stimulation which has led to steroid genesis disturbances. During histological investigation of ovarian structure of pubertal rats born to mothers of both groups of age, the decreasing of follicles density, the disturbance in follicles types ratio – early secondary follicles were prevailed, declining folliculogenesis reserve and increased number of atretical follicles have been observed. The introduction of pharmaceutical composition to pregnant rats of both groups of age amid fetoplacental insufficiency leads to stronger normalization of reproductive system development in females-offspring than using of drug of comparison.

Keywords: fetoplacental insufficiency, mother's age, ovaries' histology, pharmaceutical correction.

РЕЗЮМЕ

ПУБЕРТАТОГЕНЕЗ САМОК ПОТОМКОВ КРЫС, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

^{1,2}Селиукова Н.Ю., ¹Бойко М.А., ¹Кустова С.П.,
¹Мисюра К.В., ²Камышан А.С.

¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»; ²Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Целью исследование явилось изучение течения пубертатного периода самок потомков, рожденных от матерей различного возраста с фетоплацентарной недостаточностью, и оценка эффекта базовой и комплексной медикаментозной терапии во время беременности.

Результаты исследования выявили негативное влияние фетоплацентарной недостаточности на пубертатогенез самок потомков, рожденных от матерей различного ре-

продуктивного возраста. У потомков, родившихся от репродуктивно молодых матерей на фоне фетоплацентарной недостаточности, наблюдалось большее аногенитальное расстояние, что является признаком эстрогенодефицита. У самок потомков, родившихся от репродуктивно зрелых матерей с фетоплацентарной недостаточностью, наблюдались более негативные изменения в становлении репродуктивной системы, в частности выявлено повышение массы тела, увеличение аногенитального расстояния на фоне ускоренного полового созревания; увеличенное соотношение половых гормонов в сторону тестостерона, который способствует неадекватной стимуляции яичников и как следствие, нарушению стероидогенеза. При исследовании гистологической структуры яичников крыс пубертатного периода, рожденных от матерей двух возрастных групп, отмечалось уменьшение объемной плотности всех фолликулов, нарушение соотношения их типов - преимущественно наблюдались вторичные ранние фолликулы, уменьшение резерва фолликулогенеза, увеличение уровня атрезии фолликулов. Применение фармакокомпозиции у матерей двух возрастных групп в течение беременности на фоне фетоплацентарной недостаточности ведет к большей нормализации репродуктивной функции потомков женского пола, чем препарат сравнения «Дипиридамол».

რეზიუმე

ფეტოპლაცენტური უკმარისობით დედების ნაყარი მდედრი ვირთაგვების პუბერტატოგენეზი

^{1,2}ნ. სელიუკოვა, ¹მ. ბოიკო, ¹ს. კუსტოვა, ¹კ. მისიურა,
²ა. კამიშანი

¹კ. დანილევსკის სახ. ენდოკრინული პათოლოგიის პრობლემების ინსტიტუტი; ²ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფეტოპლაცენტური უკმარისობით მქონე სხვადასხვა ასაკის დედების ნაყარი მდედრი ვირთაგვების პუბერტატული პერიოდის მიმდინარეობის და მათების პერიოდში ბაზისური და კომპლექსური მედიკამენტური მკურნალობის ეფექტების შეფასება.

კვლევის შედეგებით გამოვლენილია ფეტოპლაცენტური უკმარისობის ნეგატიური გავლენა სხვადასხვა რეპროდუქციული ასაკის დედების ნაყარი მდედრი ვირთაგვების პუბერტატოგენეზზე. სახელობრ, მდედრობითი სქესის ნაყარს, დაბადებულს ახალგაზრდა რეპროდუქციული ასაკის დედებიდან ფეტოპლაცენტური უკმარისობის ფონზე, აღენიშნებოდა მეტი ანოგენიტალური მანძილი, რაც ესტროგენდეფიციტის ნიშანს წარმოადგენს; მდედრობითი სქესის ნაყარს, დაბადებულს ზრდასრული რეპროდუქციული ასაკის დედებიდან ფეტოპლაცენტური უკმარისობის ფონზე, აღენიშნა უფრო ნეგატიური ცვლილებები რეპროდუქციული სისტემის ჩამოყალიბებაში, კერძოდ, დადგენილია სხეულის მასის მომატება, ანოგენიტალური მანძილის გაზრდა სქესობრივი მომწიფების დაჩქარების ფონზე. სასქესო ჰორმონების თანაფარდობის შეცვლა ტესტოსტერონის სასარგებლოდ ხელს უწყობს საკვარცხევების არაადეკვატურ სტიმულაციას და შედეგად – სტეროიდოგენეზის დარღვევას. ორი ასაკობრივი

ჯგუფის დედების ნაყარი ვირთაგვების საკვერცხეების ჰისტოლოგიური სტრუქტურის შესწავლისას პუბერტატულ პერიოდში აღინიშნა ყველა ფოლიკულის ხვედრითი სიმჭიდროვის შემცირება, ფოლიკულების ტიპებს შორის თანაფარდობის დარღვევა – სჭარბობდა აღრეული მეორადი ფოლიკულები, აღინიშნებოდა ფოლიკულოგენეზის რეზერვის შემცირება, ფოლი-

კულების ატრეზიის დონის ზრდა. ფარმოკომპოზიციის გამოყენება ორი ასაკობრივი ჯგუფის დედებში მაკრობის მიმდინარეობისას ფეტოპლაცენტური უკმარისობის ფონზე განსაზღვრავს მდებარეობით სქესის შთამომავლობის რეპროდუქციული ფუნქციის მეტად ნორმალიზებას, პრეპარატ დიპირიდამოლის გამოყენებასთან შედარებით.

ВЛИЯНИЕ N-ОКСИД-2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

Васецкая О.П., Зубко Е.С., Проданчук Н.Г., Кравчук А.П., Жминько П.Г.

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя» Министерства здравоохранения Украины

Известно, что одним из неблагоприятных эффектов ксенобиотиков, в том числе некоторых пестицидов и регуляторов роста растений (РРР), на организм человека и объекты окружающей среды является их генотоксическое действие. В исследованиях Василос А.Ф., Куринного Г.И., Пилинской М.А. [3,8] показано, что некоторые пестициды оказывают преимущественно слабое мутагенное действие на организм теплокровных, что подтверждается рядом других исследований [10,17,26]. Из 400 изученных пестицидов у 65% выявлена мутагенная активность на каком-либо тест-объекте. Такие фунгициды как цирам, цинеб, ТМТД (тетраметилтиурамдисульфид) достоверно повышают частоту абберрации хромосом лимфоцитов у рабочих занятых их производством или применением. Цитогенетические нарушения обнаружены и у лиц, имевших контакт с беномилом, полихлоркамфеном, котораном, а также рядом фосфорорганических инсектицидов [1]. Для некоторых пестицидов, например азинфосметила, проявление мутагенной активности характерно только после ферментативной активации. Это свидетельствует о том, что в процессе метаболизма образуются более опасные вещества, чем исходная молекула. Поэтому в результате метаболизма пестицидов в сельскохозяйственных растениях, образующиеся опасные соединения могут попасть в организм человека с пищей, что повышает риск интоксикаций и возникновения неблагоприятных эффектов [22].

Показано, что при воздействии на культурные и дикорастущие растения и другие нецелевые объекты окружающей среды, пестициды и поллютанты, например, тяжелые металлы, вносят определенный вклад в мутационный процесс, что способствует изменению видов и сортов растений. Так, гербициды на основе 2,4-Д кислоты у некоторых видов растений вызывают изменения ветвистости колоса, голозерности, а фосфорорганические инсектициды - онтогенетическую изменчивость растений. При действии хлорофоса на пшеницу выявлены полустерильные, рыхлые и стерильные формы, что в дальнейшем может изменить сортовую типичность. При обработке семян пшеницы фунгицидом ТМТД в поколениях M_2 и M_3 у растений выявлены достоверные мутации по целому ряду признаков [7]. Триазиновые гербициды пропазин, атразин и симазин в клетках корневой зародышевой меристе-

мы ячменя вызывали структурные перестройки хромосом всех типов [2].

Генотоксическое действие при изолированном поступлении в организм химических веществ, механизмы нарушений структуры и функционирования генетического аппарата достаточно хорошо изучены. Показано, что химические мутагены, в зависимости от их структуры, могут влиять на синтез ДНК, белков-регуляторов, оказывать прямое повреждающее действие на структуру ДНК или взаимодействовать с мембранами клеток и опосредованно индуцировать мутации [12,21]. При совместном поступлении в организм человека, животных и растений некоторых пестицидов может наблюдаться потенцирование генотоксических эффектов отдельных веществ [11,23], что ведет к тяжелым последствиям для здоровья человека и изменчивости окружающей среды.

Особое значение для прогнозирования и оценки риска отдаленных эффектов (канцерогенное и тератогенное действие, эмбрио- и репродуктивная токсичность) приобретают исследования генотоксичности средств защиты растений и других поллютантов, персистирующих в окружающей среде при их совместном поступлении в организм. Значимым аспектом данной проблемы является поиск химических и биологических веществ способных, при совместном поступлении с пестицидами в организм человека или при воздействии на растения, снижать генотоксические эффекты ксенобиотиков, что позволит предупредить нежелательные эффекты на здоровье человека и окружающую среду.

Одними из перспективных соединений для этих целей могут быть производные пиридина и N-оксид пиридина, поскольку гетероциклическая система пиридина является основой для многих фармакологических препаратов с широким спектром действия. Из ряда публикаций известно, что среди производных пиридина и N-оксид пиридина некоторые вещества обладают антиоксидантными, мембрано- и генопротекторными свойствами. Так, показано, что алкил- и арилзамещенные 3-оксипиридина и их 2- и 6-алкокси (окси) производные обладают выраженной антиоксидантной активностью и мембранопротекторным действием [5], 5-(4)-п-метилфенилтиазол-2)-ил)-6-имино-

4-спироциклогексан-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиол проявил антиоксидантные свойства, сравнимые с α -токоферолом [9]. Для целого ряда производных дигидропиридина [4] и гиперразветвленных полимеров (фосфорсодержащие гетероциклические соединения, имеющие в своей структуре пиридиновое кольцо) [6] на бактериальных тест-системах установлена антимуtagenная активность, для N-оксид пиридина показано цито- и генопротекторное действие [15].

В Институте биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины создан высокоэффективный PPP - Ивин (N-оксид-2,6-диметилпиридина), который является аналогом природных фитогормонов. Он способствует интенсификации роста, повышению устойчивости к неблагоприятным воздействиям окружающей среды, снижению инфекционных и паразитарных заболеваний растений, уменьшению содержания в плодах нитратов и тяжелых металлов [28,34]. Ивин, как PPP, имеет государственную регистрацию в Украине и широко используется для повышения урожайности многих овощных и технических культур. В системе защиты растений Ивин применяется как отдельно, так и совместно с пестицидами различных химических групп. В исследованиях на лабораторных животных установлено, что Ивин обладает мембраностабилизирующим действием, снижает процессы перекисного окисления липидов, незначительно повышает уровень РНК и ДНК, интенсифицирует белок-синтетические процессы в тканях печени [28].

Поскольку Ивин, в большинстве случаев, применяется совместно с пестицидами, в том числе и обладающими мутагенными эффектами, то не исключено, что при их комбинированном воздействии на организм может наблюдаться модификация генотоксических эффектов пестицидов и, в случае выявления усиления мутагенных эффектов, требуется разработка дополнительных профилактических мер при их совместном использовании в сельском хозяйстве. Учитывая широкое применение в сельском хозяйстве и высокую биологическую активность Ивина, актуальным является исследование его влияния на цитогенетические показатели при совместном воздействии с мутагенами на организм теплокровных животных.

Цель исследования - изучить способность N-оксид-2,6-диметилпиридина модифицировать цитогенетические эффекты в клетках костного мозга мышей, вызванные алкилирующим противоопухолевым цитостатиком – Циклофосфамидом.

Материал и методы. В ходе исследования использован Ивин, 99,5%, синтезированный в Институте биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Ивин по химической структуре относится к производным N-оксид пиридина. Химическое название Ивина - N-оксид-2,6-диметилпиридин (CAS № 1073-23-0).

Для индукции повреждений структуры хромосом использован известный цитостатик Циклофосфамид (моногидрат) (CAS № 50-18-0, ПАО «Киевмедпрепарат», Украина) широко используемый в цитогенетических исследованиях [20,35] как в качестве положительного контроля для подтверждения воспроизводимости метода, так и для оценки возможного модифицирующего генотоксического действия Ивина при совместном его воздействии с Циклофосфамидом.

Одним из доказательных показателей мутационного процесса на клеточном уровне является выявление хромосомных aberrаций, повышенный уровень которых рассматривается как хромосомная нестабильность, которая в

дальнейшем может вызвать развитие злокачественных новообразований. С целью исследования влияния Ивина на геном соматических клеток млекопитающих как при изолированном, так и при совместном действии с циклофосфамидом, использовали метод метафазного анализа aberrаций хромосом в клетках костного мозга мышей. Метод изучения хромосом на стадии метафазы является наиболее информативным, поскольку позволяет исследовать широкий спектр структурных повреждений хромосом.

Цитогенетическая активность исследуемых веществ изучена в соответствии с рекомендациями OECD 475 (OECD Guideline for Testing of Chemicals “Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test”) [33] на молодых половозрелых мышцах *Mus Musculus* 1 CD-1 albino (самцах) и принципами GLP (Сертификат соответствия требованиям GLP “Statement of GLP compliance No. G-042” issued by SNAS 09.03.2015 г.). В основе теста на индукцию aberrаций хромосомом лежит регистрация структурных нарушений хромосомом в клетках костного мозга.

Известно, что исследования на млекопитающих являются наиболее информативными, поскольку они учитывают особенности адсорбции, а также транспортировки в организме химических мутагенов и их метаболитов. Некоторые вещества, не являясь прямыми мутагенами, могут превращаться в мутагены в ходе метаболизма, поэтому метод *in vivo* позволяет адекватно оценить мутагенность вещества по отношению к целому организму, что существенно влияет на выход индуцированных мутаций, позволяет более обоснованно подходить к оценке мутагенной активности исследуемых соединений и предвидеть последствия для человека, которые являются конечной целью для этих экспериментов.

В эксперименте использованы мыши (самцы), которые имеют высокую пролиферативную активность тканей и низкое содержание жира в костном мозге, что способствует получению высококачественных препаратов. Мыши массой тела 18-20 г, получены из SPF питомника мелких лабораторных животных Государственного предприятия «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины» с сертификатом качества здоровья животных. Акклиматизация животных в условиях вивария осуществлялась в течение 5 суток после получения. В подопытные и контрольные группы входило по 5 животных.

На протяжении всего эксперимента мыши содержались в SPF виварии при температуре 22°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), влажности воздуха - 46-48%. Животные получали сбалансированный гранулированный комбикорм производства Альтрамин (Германия) и воду (обеззараженную, очищенную, УФ-стерилизованную, деионизированную) *ad libitum*. Исследования проведены в соответствии с принципами биоэтики и требований гуманного отношения к животным (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей, 1986).

Эксперимент по изучению цитогенетического эффекта Ивина проводили в 2 вариантах: 1) мышам при помощи атравматического зонда перорально вводили Ивин в виде водного раствора в следующих дозах: 710, 71, 7.1, 0.7 и 0.07 мг/кг массы тела, что соответствует 1/2, 1/20, 1/200, 1/2000 и 1/20000 от ЛД₅₀; 2) Ивин вводили перорально в тех же дозах сразу после внутрибрюшинного введения Циклофосфамида

в дозе 40 мг/кг, способной вызывать повреждение хромосом. Интактным животным (группа отрицательного контроля) перорально вводили очищенную, УФ-стерилизованную, деионизированную воду. Группе положительного контроля вводили внутривентриально водный раствор Циклофосфамида в дозе 40 мг/кг массы тела.

Животных умерщвляли при помощи цервикальной дислокации спустя 24 часа после введения исследуемых веществ. За два часа до забора костного мозга животным внутривентриально вводили раствор колхицина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 4 мг/кг массы тела для остановки деления клеток на стадии метафазы митоза. Выделение костного мозга и приготовление препаратов для цитогенетического анализа проводили в соответствии с рекомендациями OECD [33].

Анализ хромосомных aberrаций проводили на зашифрованных препаратах. Отбор метафаз, пригодных к анализу, проводили при 10-кратном увеличении, а при исследовании отдельных метафазных пластинок использовали 100-кратное увеличение микроскопа (иммерсионный объектив). Анализировали метафазы, которые содержали хромосомы в количестве 40 ± 2 , четко различимые и с умеренной спирализацией. Допускали не более 3 наложений хромосом в одной метафазе. Анализировали по 100 метафаз в каждой пластинке (всего 500 метафаз в каждой дозе). При анализе препаратов руководствовались общими принципами по установлению нарушений структуры хромосом, учитывая разрывы, aberrации хромосом, мультиабберрантные и полиплоидные клетки [33].

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием t-критерия Стьюдента. Проводили расчет средней арифметической (M), ошибки репрезентативности (m), t-критерия Стьюдента и достоверной разницы полученных результатов (P).

Результаты и обсуждение. При изолированном и совместном действии Ивина и Циклофосфамида при всех исследуемых дозах гибели животных и клинических симптомов интоксикации не наблюдалось. Поведение подопытных мышей не отличалось от контрольных животных.

Результаты исследований цитогенетических показателей приведены в таблице. Из таблицы следует, что в группе отрицательного контроля средняя частота метафаз с aberrациями хромосом составила 0,2%, что не превышает спонтанного уровня частоты метафаз с aberrациями у интактных животных данной разводки.

У мышей, получивших Циклофосфамид в дозе 40 мг/кг (группа положительного контроля), средняя частота метафаз с aberrациями хромосом в клетках костного мозга мышей составила 14,0% ($P \leq 0,001$), что значительно (в 70 раз) превышает уровень спонтанной частоты aberrаций хромосом у интактных животных. Среди поврежденных хромосом преобладали aberrации хроматидного типа с одиночными фрагментами (91,4%), кроме того выявлены мультиабберрантные (8,6%) и полиплоидные клетки. Выявленные эффекты свидетельствуют об адекватности использования данной тест-системы для оценки мутагенных свойств химических агентов.

При изолированном воздействии Ивина на организм мы-

Таблица. Частота метафаз с aberrациями хромосом и спектр aberrаций хромосом в клетках костного мозга мышей при изолированном и совместном однократном пероральном действии Ивина и Циклофосфамида

Варианты эксперимента	Доза, мг/кг	Кол-во проанализированных клеток	Аберрации хроматидного типа		Аберрации хромосомного типа	Мультиабберрантные клетки	Общее количество метафаз с aberrациями хромосом	Полиплоиды	Частота метафаз с aberrациями хромосом ($M \pm m$), %	Достоверность, td^1
			одиночные фрагменты	обмены						
Отрицательный контроль (очищенная, УФ-стерилизованная, деионизированная вода)	0	500	1	0	0	0	1	0	$0,20 \pm 0,19$	-
Циклофосфамид (положительный контроль)	40	500	64	0	0	6	70	24	$14,00 \pm 1,55$	8,82 ²
Ивин	710	500	4	0	0	0	4	0	$0,80 \pm 0,40$	1,35
	71	500	3	0	0	0	3	0	$0,60 \pm 0,35$	1,00
	7.1	500	2	0	0	0	2	0	$0,40 \pm 0,28$	0,58
	0.7	500	1	0	0	0	1	0	$0,20 \pm 0,19$	0
	0.07	500	1	0	0	0	1	0	$0,20 \pm 0,19$	0
Циклофосфамид + Ивин	40+710	500	49	0	0	21	70	4	$14,00 \pm 1,55$	8,82 ²
	40+71	500	18	1	0	20	39	3	$7,80 \pm 1,20$	6,25 ²
	40+7.1	500	22	1	0	8	31	1	$6,20 \pm 1,08$	5,46 ²
	40+0.7	500	18	0	0	7	26	1	$5,00 \pm 0,97$	4,82 ²
	40+0.07	500	14	0	0	5	19	1	$3,80 \pm 0,86$	4,08 ²

примечание: ¹td – критерий достоверности Стьюдента; ² – $P \leq 0,001$

шей в дозе 710 мг/кг массы тела средняя частота метафаз с абберациями хромосом составила 0,8%; в дозах 71 и 7.1 мг/кг массы тела – 0,6% и 0,4%, соответственно. В дозах 0.7 и 0.07 мг/кг массы тела средняя частота метафаз с абберациями в обеих группах животных находилась на уровне отрицательного контроля. Во всех изученных дозах Ивина выявленные абберации хромосом в клетках костного мозга мышей, как и в отрицательном контроле, были хроматидного типа в виде одиночных фрагментов. Других типов аббераций хромосом, мультиабберантных и полиплоидных клеток ни в одной изученной дозе не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о том, что Ивин в изученных дозах: (от 710 до 0.07 мг/кг массы тела) не индуцировал статистически достоверной частоты метафаз с абберациями хромосом. Характер повреждений хромосом соответствовал отрицательному контролю.

При совместном воздействии Ивина в дозе 710 мг/кг массы тела ($1/2$ от LD_{50}) и Циклофосфамида средняя частота метафаз с абберациями хромосом в клетках костного мозга мышей соответствовала показателям положительного контроля (14,0%). Несмотря на то, что частота метафаз с абберациями хромосом не отличалась от изолированного действия Циклофосфамида, частота аббераций хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалась на 23,4%, однако увеличивалось количество мультиабберантных клеток в 3,5 раза, количество полиплоидных клеток уменьшалось на 83,3%.

В группе животных, получавших Ивин в дозе 71 мг/кг массы тела и Циклофосфамид средняя частота метафаз с абберациями хромосом составила 7,8%, что в 1,8 раз ниже, чем в положительном контроле. Количество аббераций хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалось на 71,9%, обнаружена 1 метафаза с обментами, количество полиплоидных клеток уменьшалось на 87,5%, количество мультиабберантных клеток увеличилось в 3,3 раза.

При совместном действии Ивина в дозе 7.1 мг/кг массы тела и Циклофосфамида средняя частота метафаз с абберациями хромосом составила 6,2%, что в 2,3 раза ниже, чем в положительном контроле. Количество аббераций хромосом хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалось на 65,6%, обнаружена 1 метафаза с обментами, количество мультиабберантных клеток было увеличено на 33,3%, полиплоидных клеток уменьшено на 95,8%.

Совместное воздействие Ивина в дозе 0.7 мг/кг массы тела и Циклофосфамида способствовало снижению средней частоты метафаз с абберациями хромосом до 5,0%, что в 2,8 раз ниже, чем в положительном контроле. По отношению к положительному контролю количество аббераций хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалось на 71,9%, мультиабберантных клеток повышалось на 16,7%, полиплоидных клеток снижалось на 95,8%.

В группе животных, получавших Ивин в дозе 0.07 мг/кг массы тела и Циклофосфамид, средняя частота метафаз с абберациями хромосом составила 3,8%, что в 3,7 раза ниже, чем в положительном контроле. По отношению к положительному контролю количество аббераций хромосом хроматидного типа с одиночными фрагментами снижалось на 78,1%, мультиабберантных клеток - на 16,7%, полиплоидных клеток - на 95,8%.

Согласно представленным данным, с уменьшением дозы Ивина снижается выраженность цитогенетических эффектов (частота метафаз с абберациями хромосом, количество аббераций хромосом хроматидного типа и полиплоидов) в

клетках костного мозга мышей, индуцированных Циклофосфамидом. Наиболее выраженный антимуутагенный эффект Ивина наблюдался в 3 низких изученных дозах. Отмечалось повышение количества мультиабберантных клеток с наибольшим эффектом в 2 более высоких (субтоксических) дозах Ивина. Во всех изученных дозовых группах в спектре аббераций хромосом превалировали абберации хроматидного типа с одиночными фрагментами.

Известно, что полиплоидия является геномной мутацией и часто обнаруживается в опухолевых клеточных популяциях. Она может быть как следствием отклонения от нормального хода митоза (нарушения митоза), так и следствием межклеточного слияния [24]. Значительное снижение полиплоидных клеток при совместном воздействии Ивина и Циклофосфамида на всех уровнях изученных доз может свидетельствовать о том, что Ивин способствует нормализации процессов митоза и снижению мутагенного эффекта Циклофосфамида.

Показано, что мультиабберантные клетки обнаруживаются при действии радиации и многих химических мутагенов, а также злокачественных образованиях. Механизм формирования мультиабберантных клеток до конца не выяснен и широко дискутируется в научной литературе. Предполагают, что «индукция мультиабберантных повреждений в диапазоне высоких доз затрагивает прежде всего, клетки которые уже несут генетический груз» [25]. Одним из механизмов формирования мультиабберантных клеток может быть нарушение процессов апоптоза [31], а также нарушение репарации и репликации ДНК [16,24,27]. Ивин при изолированном воздействии не вызывает мультиабберантных повреждений на всех уровнях доз. Однако, выявленное повышение количества мультиабберантных клеток при воздействии Ивина в высоких дозах (710 и 71 мг/кг массы тела, соответствующих $1/2$ и $1/20$ LD_{50}) совместно с Циклофосфамидом, можно объяснить дополнительной химической нагрузкой, вследствие чего снижаются процессы репарации и репликации ДНК. Подтверждением является тот факт, что Ивин на уровне низких (нетоксичных) доз снижает количество мультиабберантных клеток, вызванных Циклофосфамидом.

Таким образом, полученные данные цитогенетического анализа свидетельствуют о том, что Ивин при совместном воздействии с индуктором аббераций хромосом Циклофосфамидом на организм мышей способствует значительному снижению частоты повреждения хромосом клеток костного мозга, вызванных Циклофосфамидом. Выраженность указанного эффекта имеет дозовую зависимость: со снижением дозы Ивина цитогенетические эффекты Циклофосфамида снижаются в большей степени, чем при действии высоких доз Ивина.

Механизм антимуутагенного действия Ивина не изучен. Поскольку Циклофосфамид вызывает гепатотоксическое действие, повышение перекисного окисления липидов, значительное снижение активности ферментов антирадикальной защиты (каталаза и супероксиддисмутазы), что является одной из причин его генотоксического действия [30,32], следует предположить, что генопротекторное действие Ивина связано со стабилизацией мембран и его антиоксидантным свойством. Учитывая, что Циклофосфамид является индуктором цитохромов P-450 (CYP2B1, CYP2B2) и способствует его быстрому метаболизму с образованием реактивных метаболитов, в частности, акро-

леина и фосфорамид [13,19,29], а Ивин является ингибитором цитохрома P-450 и ферментов I фазы метаболизма [28], не исключено, что при совместном поступлении в организм Ивин замедляет процессы метаболизма Циклофосфамида и способствует снижению его повреждающего действия на структуру ДНК. Усиление защитного эффекта на уровне низких доз Ивина можно объяснить также физико-химическим состоянием молекулы Ивина. По данным [18], Ивин в растворах может находиться в гидратированном и дегидратированном состояниях. При высоких концентрациях с мембраной взаимодействуют гидратированные молекулы Ивина. В результате модификации липидов мембран наблюдается их дестабилизация (нарушение целостности липидного матрикса), что ведет к изменению клеточной сигнальной трансдукции, снижению белоксинтетических процессов и функции репаративных систем, а также усилению токсического эффекта, что может обуславливать повышение количества мультиаберрантных клеток при совместном влиянии Циклофосфамида и Ивина на высоком уровне доз. При низких концентрациях с мембранами взаимодействует дегидратированный Ивин. В результате модификации мембран происходит их стабилизация (уплотнение липидов), при этом наблюдается изменение клеточной сигнальной трансдукции, повышение белоксинтетических процессов и функции репаративных систем, что ведет к снижению токсического эффекта и к адаптации.

Так как Циклофосфамид, являясь алкилирующим агентом, вызывает повреждение структуры ДНК (ковалентное связывание с ДНК, поперечное связывание молекул ДНК-белок, разрывы нитей ДНК, нарушение стабильности ДНК и ее вязкости) и способен изменять транскрипцию и экспрессию генов [14,19], а Ивин на низком уровне доз активирует синтез белков, ДНК и РНК [28], не исключено, что в антимутагенном механизме Ивина отмечается его конкурентное воздействие на ключевые элементы, обеспечивающие стабильность генома.

Выводы. 1. Ивин (N-оксид-2,6-диметилпиридин) при однократном пероральном воздействии на организм в дозах от 0.07 до 710 мг/кг массы тела в тесте на индукцию аббераций хромосом в клетках костного мозга мышей не проявил мутагенной активности. Частота метафаз с абберациями хромосом достоверно не отличалась от спонтанного уровня у интактных животных.

2. При совместном воздействии с Циклофосфамидом Ивин не индуцировал частоту метафаз с абберациями хромосом в дозе 710 мг/кг массы тела и снижал частоту метафаз с абберациями хромосом в дозе 71 мг/кг массы тела в 1,8 раз по отношению к положительному контролю. В обоих указанных дозовых группах Ивин снижал количество аббераций хромосом хроматидного типа и полиплоидных клеток, однако повышал количество мультиаберрантных клеток, что, по всей вероятности, связано с дополнительной химической нагрузкой и физико-химическим состоянием молекулы Ивина.

3. При совместном воздействии с Циклофосфамидом Ивин на уровне низких доз (7,1, 0,7 и 0,07 мг/кг массы тела) значительно снижал частоту метафаз с абберациями хромосом (на 55,7%, 62,9% и 72,9%, соответственно), количество аббераций хромосом хроматидного типа, полиплоидных и мультиаберрантных клеток, что, очевидно, связано с генопротекторным действием ивина, в результате стабилизации мембран и его антиоксидантного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абилов С.К., Глазер В.М. Мутагенез с основами генотоксикологии: учебное пособие. М., СПб.: Нестор-История; 2015.
2. Бозшатаева Г.Т., Оспанова Г.С., Турабаева Г.К., Кадрбаева А.Г., Турабаева Л.К. Изучение мутагенного действия триазиновых гербицидов цитогенетическими тестами на семенах ячменя. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований; 2014; 3:47-49.
3. Василос А.Ф. Цитотоксические и цитогенетические свойства пестицидов. Кишинев: Наука; 1980.
4. Даливеля О.В., Савина Н.В., Кужир Т.Д., Бурачевска И., Воеводска М. Жизнеспособность и пролиферация клеток млекопитающих под влиянием антимутагена дигидропиридинового ряда. Молекулярная и прикладная генетика. 2008; 7:49-54.
5. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.; 1995:272.
6. Захаров И.С., Алкин Н. А., Пономарев В. Я., Низамов И. С., Маргулис А. Б. Фосфорсодержащие гетероциклические соединения: биологические эффекты. Вестник технологического университета. 2015; 18(13):198-201.
7. Ибрагимова Э.Э., Баличиева Д. В., Алиев Э. Р. Экологическая и фитотоксическая оценка загрязнения сельскохозяйственных почв Крыма пестицидами и солями тяжелых металлов. Экология та ноосферология. 2006; Т.17(1-2):113-121.
8. Куринный А.И., Пилинская М.А. Исследование пестицидов как мутагенов внешней среды. Киев: Наук. Думка; 1976.
9. Петруша Ю.Ю., Омеляничик Л.О., Бражко О.А. Біологічна активність S-похідних піридин-2(4)-іл-тіолів (огляд літератури). Вісник Запорізького національного університету. 2008; 2:156-163.
10. Туманов В.В. Діазинон. Основні аспекти біологічної дії, токсикологічні властивості та патоморфологія отруєнь. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2017; 19(77):131-136. DOI: <https://doi.org/10.15421/nvlvet7729>
11. Abhishek A, Ansari NG, Shankhwar SN, Jain A, Singh V. In vitro toxicity evaluation of low doses of pesticides in individual and mixed condition on human keratinocyte cell line. Bioinformatics. 2014;10(12):716-720. doi: 10.6026/97320630010716
12. Aiassa, D. Genotoxic Risk in Human Populations Exposed to Pesticides, in: Marcelo L. Larramendy and Sonia Soloneski, editors. Genotoxicity: A Predictable Risk to Our Actual World. IntechOpen. 2018. p. 95-112. DOI: 10.5772/intechopen.77968
13. Afsharian P, Terelius Y, Hassan Z, Nilsson C, Lundgren S, Hassan M. The effect of repeated administration of cyclophosphamide on cytochrome P450 2B in rats. Clinical Cancer Research. 2007; 13(14):4218-4224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0320
14. Aguilar-Mahecha A, Hales BF, Robaire B. Effects of Acute and Chronic Cyclophosphamide Treatment on Meiotic Progression and the Induction of DNA Double-Strand Breaks in Rat Spermatocytes. Biology of Reproduction. 2005;72(6):1297-1304. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.038620>
15. Anuszewska EL, Kozirowska JH. Role of pyridine N-oxide in the cytotoxicity and genotoxicity of chloropyridines. Toxicology in vitro. 1995; 9(2):91-94.
16. Boltina, I.V., Gridina, N.Ya. Cytogenetic peculiarities of peripheral blood lymphocytes at cerebral glial tumor of different malignancy. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2006; 2: 18-22.
17. Botha C, Coetser H, Labuschagne L. Confirmed organophosphorus and carbamate pesticide poisonings in South African wildlife (2009-2014). Journal of the South African Veteri-

nary Association. 2015; 86 (1) : 1329–1335. DOI: <https://doi.org/10.4102/jsava.v86i1.1329>

18. Bychko AV, Artemenko AYu, Lozovy VP, Rybalchenko VK. Investigation of dehydration pyridine and its derivatives at transition through the boundary “lipid-water electrolyte solution”. *Physics of the Alive*. 2008; 16(1): 39-43.

19. de Jonge ME, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005; 44:1135-1164. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200544110-00003>

20. Durnev AD, Kulakova AV, Zhanataev AK, Oganesyants LA. Evaluation of the cytogenetic and mutagen-modifying activity of caffeine in mouse bone marrow cells. *Gigiena i Sanitariya*. 2015; 94(3):106-110.

21. Ilyushina NA, Egorova OV, Masal'tsev GV, Averyanova NS, Revazova YuA. The mutagenicity and carcinogenicity of pesticides and hazards for human health: A systematic review. *Health care of the Russian Federation, Russian journal*. 2017; 61(2): 96-102.

22. Gómez-Arroyo S, Sánchez-Estrada L, Andrade-Morales S, Cortés-Eslava J, Villalobos-Pietrini R. Genotoxic effect of azinphos methyl in bacteria and in human lymphocyte cultures after plant activation. *Rev. Int. Contam. Ambie*. 2015; 31(3):227-236.

23. Kocaman AY, Topaktas M, Genotoxic effects of a particular mixture of acetomiprid and alpha-cypermethrin on chromosome aberration? Sister chromatid exchange? And micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes. *Environmental Toxicology*. 2010; 25(2):157-168. DOI: <https://doi.org/10.1002/tox.20485>

24. Kovaleva OA. Cytogenetic anomalies and causes for their occurrence in somatic cells, *Cytology and Genetics*. 2008; 42(1):48–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11956-008-1008-2>

25. Kravets EA, Mikheev AN, Ovsyannikova LG, Grodzinsky DM. Critical level of radiation damage of root apical meristem and mechanisms for its recovery in *Pisum sativum* L. *Cytology and Genetics*. 2011; 45(1):18–26. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0095452711010051>

26. Maxwell DM, Lenz DE. Structure-activity relationships and anticholinesterase activity. In: Ballantyne B, Marrs TC, editors. *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*. Butterworth-Heinemann, Oxford: 1992. p.47-58.

27. Neupokoeva OV, Voronova OL, Fedorova EP, Filonova MV, Ermolaeva LA, Fomina TI, Churin AA. Pharmacologic correction of paclitaxel-induced gene- and myelotoxicity with extract of *scutellariae baicalensis* hairy roots culture. *Ecological genetics*. 2015, 13(4): 16-21. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen13416-21>

28. Ponomarenko SP, Iutynska HO. New plant growth regulators: basic research and technologies of application. Kyiv: Nichlava; 2011.

29. Ramirez DA, Collins KP, Aradi AE, Conger KA, Gustafson DL. Kinetics of cyclophosphamide metabolism in humans, dogs, cats, and mice and relationship to cytotoxic activity and pharmacokinetics. *Drug Metabolism and Disposition*. 2019; 47(3):257-268. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.118.083766>

30. Rostampur S, Hosseinpour Feizi MA, Banan Khojasteh SM, Daluchi F. Heracleum persicum extract improves cyclophosphamide-induced liver toxicity and oxidative stress in male rats. *Advanced Herbal Medicine*. 2018; 4(3):34-44.

31. Ryabchenko NI, Nasonova VA, Fesenko EV, Kondrashova TV, Antoschina MM, Pavlov VV, Ryabikina NV. Aberrant and multiaberrant (rogue) cells in peripheral lymphocytes of Hodgkin's lymphoma patients after chemotherapy. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Muta-*

genesis. 2006; 601(1–2):61-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.05.037>

32. Sung-Hwan Kim, In-Chul Lee, Hyung-Seon Baek, Chang-jong Moon, Sung-Ho Kim, Jong-Choon Kim. Protective effect of diallyl disulfide on cyclophosphamide-induced testicular toxicity in rats. *Laboratory Animal Research*. 2013; 29(4):204-211. DOI: <https://doi.org/10.5625/lar.2013.29.4.204>

33. Test No. 475: Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. OECD Publishing: Paris; 2016.

34. Tsygankova VA, Andrushevich YaV, Babayants OV, Ponomarenko SP, Medkov AI, Galkin AP. Increase of plant immune protection against pathogenic fungi, wreckers and nematodes by growth regulators. *Physiology and Biochemistry of Cultivated Plants*. 2013; 45(2):138-147.

35. Vergolyas MR, Lutsenko TV, Goncharuk VV. Cytotoxic effect of chlorophenols on cells of the root meristem of welsh onion (*Allium fistulosum* L.) seeds. *Cytology and Genetics*. 2013; 47(1):34-38. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0095452713010118>

SUMMARY

INFLUENCE OF N-OXIDE-2,6-DIMETHYLPYRIDINE ON THE EXPRESSION OF CYTOGENETIC EFFECTS INDUCED BY CYCLOPHOSPHAMIDE IN MOUSE BONE MARROW CELL

Vasetska O., Zubko O., Prodanchuk M., Kravchuk O., Zhminko P.

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine Kiev, Ukraine

Objective - to study the ability of N-oxide-2,6-dimethylpyridine to modify the cytogenetic effects in mouse bone marrow cells caused by an alkylating antitumor cytostatic cyclophosphamide.

The cytogenetic activity and mutagen-modifying effect of the plant growth regulator N-oxide-2,6-dimethylpyridine (Ivin) were studied by the method of accounting for chromosomal aberrations in the bone marrow cells of CD-1 mice (males) with a single joint exposure to cyclophosphamide. In the first variant of the research, Ivin was administered single orally in the form of an aqueous solution at doses of 710, 71, 7.1, 0.7, and 0.07 mg/kg bw, which corresponds to 1/2, 1/20, 1/200, 1/2000 and 1/20000 from LD50. In the second variant - Ivin was administered together with Cyclophosphamide (Ivin - in the same way as in the first research variant, cyclophosphamide was administered intraperitoneally at a dose of 40 mg/kg bw the same as the positive control group). Intact animals (negative control group) were orally administered purified, UV-sterilized, deionized water.

It was shown that with isolated administration of Ivin in the studied doses did not show mutagenic activity. When combined with Cyclophosphamide, Ivin at a dose of 710 mg/kg bw did not induce the frequency of metaphases with chromosome aberrations and at a dose of 71 mg/kg bw reduced the frequency of metaphases with chromosome aberrations by 1.8 times in comparison with the positive control. In both of these dose groups, Ivin reduced the number of chromatid-type aberrations and polyploid cells but increased the number of multi-aberrant cells. This is probably due to the additional chemical load and physicochemical state of the Ivin molecule. When combined with Cyclophosphamide, Ivin at low dose levels (7.1, 0.7 and 0.07 mg/

kg bw) significantly reduced the frequency of metaphases with chromosome aberrations (by 55.7%, 62.9% and 72.9%, respectively), the amount of chromatid-type aberrations, polyploid, and multi-aberrant cells. This may be due to the gene protective effect of Ivin, because of the stabilization of membranes and its antioxidant effect.

Keywords: N-oxide-2,6-dimethylpyridine, Cyclophosphamide, chromosome aberrations, bone marrow cells, mice.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ N-ОКСИД-2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

Васецкая О.П., Зубко Е.С., Проданчук Н.Г., Кравчук А.П., Жминько П.Г.

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности им. акад. Л.И.Медведея МЗ Украины», Киев, Украина

Цель исследования - изучить способность N-оксид-2,6-диметилпиридина модифицировать цитогенетические эффекты в клетках костного мозга мышей, вызванные алкилирующим противоопухолевым цитостатиком циклофосфамидом.

Изучены цитогенетическая активность и мутаген-модифицирующее действие регулятора роста растений N-оксид-2,6-диметилпиридина (ивин) методом учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей CD-1 (самцов) при однократном совместном воздействии с циклофосфамидом. В первом варианте эксперимента ивин вводили однократно, перорально, в виде водного раствора в дозах: 710, 71, 7.1, 0.7 и 0.07 мг/кг массы тела, что соответствует 1/2, 1/20, 1/200, 1/2000 и 1/20000 от LD₅₀, во втором варианте ивин вводили в этих же дозах совместно с циклофосфамидом. Циклофосфамид вводили внутривентриально в дозе 40 мг/кг. Интактным животным (группа отрицательного контроля) перорально вводили очищенную, УФ-стерилизованную, деионизированную воду.

Показано, что при изолированном введении ивин в изученных дозах не проявил мутагенной активности. При совместном воздействии с циклофосфамидом ивин не индуцировал частоту метафаз с aberrациями хромосом в дозе 710 мг/кг массы тела и снижал частоту метафаз с aberrациями хромосом в дозе 71 мг/кг в 1,8 раз по отношению к положительному контролю. В обоих указанных дозовых группах ивин снижал количество aberrаций хромосом хроматидного типа и полиплоидных клеток, однако повышал количество мультиабerrантных клеток, что, по всей вероятности, связано с дополнительной химической нагрузкой и физико-химическим состоянием молекулы ивина. При совместном воздействии с циклофосфамидом ивин на уровне низких доз (7.1, 0.7 и 0.07 мг/кг массы тела) значительно снижал частоту метафаз с aberrациями хромосом на 55,7%, 62,9% и 72,9%, соответственно, количество aberrаций хромосом хроматидного типа, полиплоидных и мультиабerrантных клеток, что может быть связано с генопротекторным действием ивина, в результате стабилизации мембран и его антиоксидантного действия.

რეზიუმე

N-ოქსიდ-2,6-დიმეთილპირიდინის გავლენა ციკლოფოსფამიდით ინდუცირებული ციტოგენეტიკური ეფექტების გამოხატვის ხარისხზე თავგების ძელის ტვინის უჯრედებში

ო.ვასეცკაია, ე.ზუბკო, ნ.პროდანჩუკი, ა.კრავჩუკი, პ.ჟმინკო

აკად. ლ. მედვედის სახ. პრევენციული ტოქსიკოლოგიის, კვებითი და ქიმიური უსაფრთხოების სამეცნიერო ცენტრი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა N-ოქსიდ-2,6-დიმეთილპირიდინის უნარის შესწავლა, თავგების ძელის ტვინის უჯრედებში მოახდინოს ანტისიმისური ციტოსტატიკის, ციკლოფოსფამიდით გამოწვეული ციტოგენეტიკური ეფექტების მოდიფიცირება.

შესწავლილია მცენარეთა ზრდის რეგულატორის, N-ოქსიდ-2,6-დიმეთილპირიდინის (ივინი) ციტოგენეტიკური აქტივობა და მუტაგენ-მამოდიფიცირებელი მოქმედება ქრომოსომული აბერაციების გათვალისწინების მეთოდის გამოყენებით CD-1 თავგების (მამრების) ძელის ტვინის უჯრედებში ციკლოფოსფამიდით ერთჯერადი ერთდროული მოქმედებისას. ექსპერიმენტის პირველ ვარიანტში ივინის შეყვანა ხდებოდა ერთჯერადად, პერორალურად, წყალხსნარის სახით დოზებით: 710, 71, 7.1, 0.7 და 0.07 მგ/კგ წონაზე, რაც შეესაბამება 1/2-, 1/20-, 1/200-, 1/2000- და 1/20000-ს ლეტალური დოზა₅₀-დან, მეორე ვარიანტში - იგივე დოზით ციკლოფოსფამიდთან ერთად. ციკლოფოსფამიდის შეყვანა ხდებოდა ინტრაპერიტონეულად, დოზით 40 მგ/კგ. ინტაქტურ ცხოველებში (უარყოფითი კონტროლის ჯგუფი) პერორალურად შეყავდათ გაწმენდილი, ულტრაიისფერი სივებით სტერილიზებული დეიონიზირებული წყალი.

ნაჩვენებია, რომ ივინი შესწავლილი დოზებით იზოლირებული შეყვანისას არ ავლენს მუტაგენურ აქტივობას. ციკლოფოსფამიდთან ერთობლივი მოქმედებისას ივინი დოზით 710 მგ/კგ არ ახდენს მეტაფაზების სისშირის ინდუცირებას ქრომოსომების აბერაციასთან და 1,8-ჯერ ამცირებს მეტაფაზების სისშირეს ქრომოსომების აბერაციებთან დოზით 71 მგ/კგ, დადებით კონტროლთან მიმართებით. ორივე აღნიშნული დოზით ივინი ამცირებს ქრომატიდული ტიპის ქრომოსომების და პოლიპლოიდური უჯრედების აბერაციების რაოდენობას, თუმცა ზრდის მულტიპერანტული უჯრედების რაოდენობას, რაც, სავარაუდოდ, დაკავშირებულია დამატებით ქიმიურ დატვირთვასთან და ივინის მოლეკულის ფიზიკურ-ქიმიურ მდგომარეობასთან. ციკლოფოსფამიდთან ერთობლივი მოქმედების პირობებში, ივინი მცირე დოზებში (7.1, 0.7 და 0.07 მგ/კგ წონაზე) მნიშვნელოვნად ამცირებს მეტაფაზების სისშირეს ქრომოსომული აბერაციებით: ქრომატიდული ტიპის, პოლიპლოიდური და მულტიპერანტული უჯრედების ქრომოსომების აბერაციების რაოდენობას 55,7%, 62,9% და 72,9%, შესაბამისად. ეს შეიძლება დაკავშირებული იყოს ივინის გენპროტექტორულ მოქმედებასთან მემბრანების სტაბილიზებისა და მისი ანტიოქსიდაციური მოქმედების შედეგად.

АДАПТАЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПОРТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ХОЛЕСТАЗЕ (ОБЗОР)

Чануквадзе И.М., Кикалишвили Л.А., Джандиери К.Д., Отарашвили Р.Т., Джандиери Л.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общей хирургии,
департамент клинической анатомии и оперативной хирургии, Грузия*

Патологические изменения печени, также как и адаптационные процессы при механическом холестазах, разнообразны и привлекают внимание исследователей, однако литературные данные по изучению этих процессов недостаточны и часто разнородны. Весьма актуальным, на наш взгляд, является исследование роли адаптационных процессов желчных протоков портального комплекса при механическом холестазе. В литературе указываются данные о наличии при механическом холестазе неогенеза капилляров, пролиферации желчных протоков и появлении «неодуктул», имеются также малочисленные сведения об участии желчных протоков в лимфовыделении [1,2-4,7]. В экспериментальных и клинических исследованиях имеются данные об анатомической связи лимфобилиарной системы [1,2] при механическом холестазе, однако макроскопические и гистохимические исследования печени при холестазе, указывающие на наличие лимфобилиарных связей, малочисленны и не совсем убедительны. Вышеуказанное и обусловило наш интерес к анализу имеющихся данных литературы, касающихся адаптационных процессов желчных протоков при механическом холестазе и возможных механизмах их развития.

При холестазе печени из развивающихся изменений привлекает внимание образование в паренхиме множества очагов некроза разных размеров, размножение желчных капилляров и появление так называемых «неодуктул» (рис. 1). Появление неодуктул и пролиферации являются следствием холестаза. Многие авторы указывают, что в условиях холестаза расширяются пространства Диссе из-за перехода в него застойной желчи [2,6]. Расстройство микроциркуляции способствует образованию тромбоза, при котором большое значение придается попаданию желчи в кровь [8]. Параллельно происходит активация фаз появления тромбопластин-тромбинов и перекисное окисление липидов [9]. Указанные выше процессы всегда сопутствуют механическому желчному застою в печени, что в конечном счёте является причиной образования в печени многочисленных некрозов.

Второй феномен, который ясно виден на фоне холестаза – это размножение желчных протоков (неогенез) или образование неодуктулов [7,37]. Пролиферация желчных протоков наблюдается при различных заболеваниях печени [29], которые связывают с увеличением количества билирубина в крови свыше 5%, а также с повышением давления в желчных протоках [6]. Это явление рассматривают как компенсационно-застойный процесс, с помощью которого происходит увеличение объёма желчного резервуара [2].

Пролиферация желчных капилляров наблюдается при различных заболеваниях печени [7]. Что касается генеза неодуктул, то некоторые авторы разделяют мнение относительно желчной гипертензии, как о значении первичной причины и считают, что образование неодуктул происходит не только в результате пролиферации междольковых желчных протоков и их разветвления, но и вследствие трансфор-

мации существующих между внутридольковыми гепатоцитами желчных капилляров в желчные протоки [7]. Когда в желчных протоках развивается желчная гипертензия, процесс застоя желчи распространяется на междольковые желчные капилляры, что, по всей вероятности, служит сигналом для гепатоцитов, чтобы они сократили продукцию желчи и осуществилась их трансформация в эпителий желчных протоков, которые обладают свойством синтезировать базальную мембрану, подвергнуться пролиферации и создать новый желчный проток или неодуктулу [7]. Наша догадка относительно неодуктульного генеза подтверждается авторами, которые указывают на то, что так называемые дуктулярные гепатоциты имеют свойство трансформироваться в обыкновенные гепатоциты. Некоторые авторы [38] выдвигают гипотезу относительно того, что паренхимные гепатоциты могут преобразовываться в эпителий желчных протоков и наоборот, эпителий желчного протока в паренхимный гепатоцит. Как видно, дуктулярные гепатоциты представляют собой переходную форму клеток, которые могут образоваться как дифференциацией дифференциальных гепатоцитов, так и дифференциацией эпителия желчных протоков. После восстановления кровоснабжения в печени и снижения билиарной гипертензии происходит обратное развитие и резкое уменьшение количества неодуктул [7].

Благодаря вышеизложенному, становится ясно как происходит процесс перемещения фиброзных септ с периферии долек до центральной вены.

При механическом холестазе и циррозе печени, параллельно застою в венах и желчных протоках повышается продукция лимфы, которая является одним из факторов образования и накопления асцитной жидкости [31,34,37].

Известно, что при холестазе застойная желчь переходит в лимфатическую систему, резко усиливая интоксикационный фон, поэтому, применение дренирования грудного протока оправдано, когда другие консервативные методы лечения не дают результата [3-5,10]. Дренирование протока применяют также перед трансплантацией печени [17,24,25].

Поиск максимально эффективных методов для устранения холестаза, несмотря на многочисленные оперативные вмешательства, по сей день продолжается.

Существующая анатомическая связь между лимфо-билиарными системами описана в экспериментальных и клинических исследованиях [1,2]. Однако локализация таких связей при изучении морфологии печени не убедительна.

При механическом холестазе переход застойной желчи в лимфатические протоки осуществляется разрывом желчных капилляров. Такой переход является следствием диффузного просачивания [25,36]. Некоторые авторы считают, что лимфобилиарная связь осуществляется на синусоидном уровне [1,2], т.к. при морфологическом исследовании на гистологических препаратах в синусоидах отмечено расширение пространств Диссе. Имеются и другие соображения, что переход желчи в лимфу и протоки осуществляются в пределах магистральных портальных трактов [22,25,26].

В 80-ые годы прошлого века было изучено строение и взаимоотношение паравазальных соединительнотканых образований печени, что дает возможность предположить, что зоной лимфобилиарных связей является портальный комплекс [13-15,20]. В частности, переход застойной желчи в лимфатическую систему должен осуществляться из слизистых желез желчных протоков, которые являются элементом портального комплекса [14,15].

«Glandulae mucosae biliosae» - так обозначено в терминологии Парижской, а затем [1975 г.] уже с некоторыми исправлениями в международной номенклатуре на Токийском конгрессе анатомов. Встречаются термины «glandula biliaris», «glandula ductus choledochi», «peribiliary glands».

Слизистые железы желчных протоков отличаются от слизистых желез органов пищеварительного тракта, которые находятся интрамурально [20], тогда как железы желчных протоков располагаются среди элементов портальной триады в рыхлой соединительнотканной клетчатке экстрамурально [21,22,25], иногда входят в контакт с другими элементами портального комплекса. Предполагаем, что это обусловлено их связью с лимфатической системой, т.к. рыхлая соединительнотканная клетчатка портального комплекса пронизана лимфатическими пространствами, капиллярами и протоками [16]. Л.С. Молодцовой [9] было выделено пять разных форм внутрипеченочных слизистых желчных желез.

В 90-ые годы прошлого столетия японские учёные заинтересовались слизистыми железами желчных протоков [22,23,25-28] и считают себя первооткрывателями существования экстрамуральной локализации желчных желез по отношению стенки протока. Однако, Чануквадзе И.М. было описано перибиллярное расположение экстрамуральных слизистых желчных желез в пространствах между элементами портального комплекса еще в 1979 году [11]. А в 1987 г. установлено, что экстрамуральные железы не связаны с гепатоцитами. Предполагаем, что такое специфическое расположение слизистых желез желчных протоков обусловлено их связью с лимфатической системой (рис. 3-5). В литературе данных об участии слизистых желез в образовании лимфобилиарных связей не имеется. Нами ранее изучена морфология портальных комплексов препаратов печени лиц различного возраста и пола [11,12,18,19]. Желчные протоки предварительно были залиты туш-желатиновой смесью, которая заполняла лимфатические сосуды печени ретроградным путем (рис. 2). Макроскопические срезы портальных комплексов, изъятых из формалинового раствора, после промывания проточной водой, препарировались под бинокулярным микроскопом с целью выявления связей между экстрамуральными частями слизистых желчных желез и лимфатическими капиллярами. Изучались гистологические и гистотопографические срезы долевых, секторальных и сегментарных портальных трактов. В результате изучения в перибиллярных зонах, где находятся экстрамуральные части желчных желез на всех препаратах наблюдалось скопление лимфатических сосудов (рис. 3-5). В этих же зонах выявлен переход туш-желатиновой смеси из экстрамуральной части слизистых желез в просвет лимфатических капилляров и сосудов (рис. 6,7). Лимфобилиарные связи наблюдали при препарации срезов портального комплекса долевых и секторальных портальных трактов под бинокулярным микроскопом (рис. 5,6). Однако, более достоверным фак-

том существования лимфобилиарных связей в области портального комплекса выявлены на гистологических препаратах, окрашенных традиционным методом (рис.8).

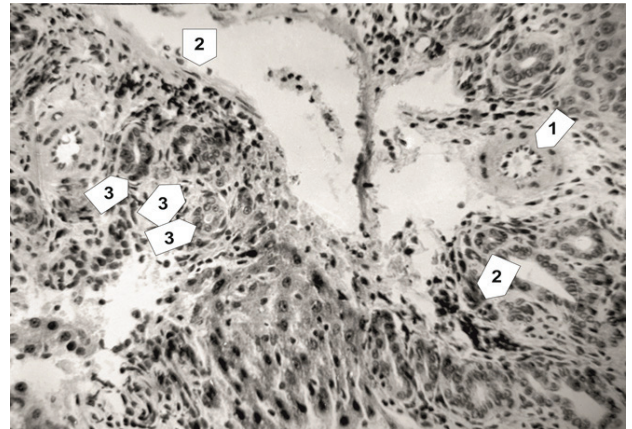


Рис. 1. Гистологический препарат печени крысы на фоне холестаза

1. Спазм междольковых артерий. 2. Фибриноидный некроз стенок артерий. 3. Пrolиферация желчных капилляров, т.н. «неодуктул». Окраска Гематоксилином и эозином. X240

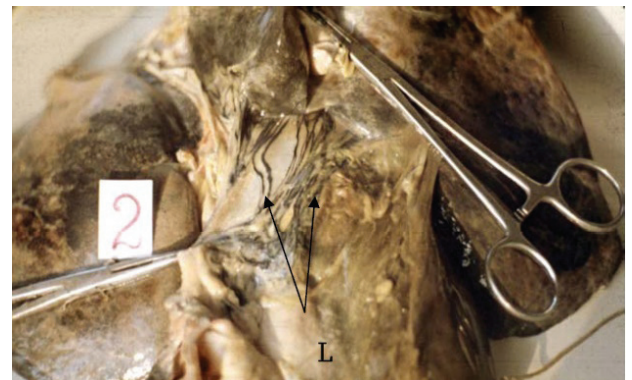


Рис. 2. Печень Ж. 72 г. Общий желчный проток залит туш-желатиновой смесью под давлением. L - лимфатические сосуды печеночно-двенадцатиперстной связки заполнены туш-желатиновой смесью

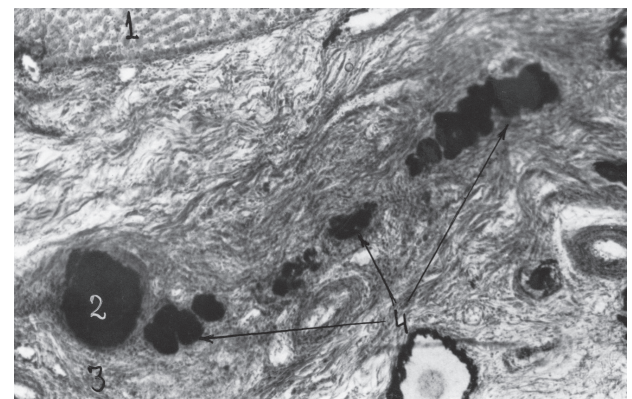


Рис. 3. Гистотопограмма участка сегментарного портального тракта. М., 48 л.

1. Паренхима и вокруг сосудистая волокнистая капсула; 2. Желчный проток мелкого калибра заполнен красителем и от него на значительном расстоянии простирается экстрамуральная часть слизистой железы. Окраска по Ван Гизону. X32

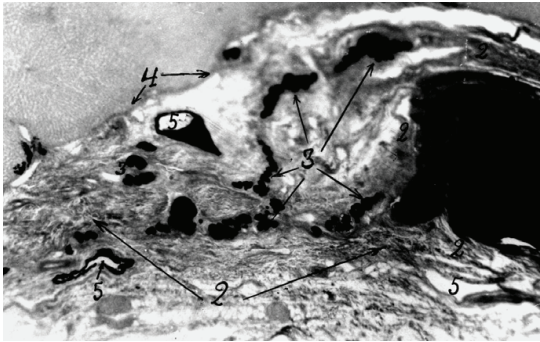


Рис. 4. Сегмент портального тракта. Ж. 64 л.

1. Печеночная ткань; 2. Перибиллиарная соединительная ткань. 3. Желчный проток и слизистые желчные железы, инъецированные тушь-желатиновой смесью. 4. Вокругсосудистая волокнистая капсула. 5. Лимфатические сосуды частично заполнены тушь-желатиновой смесью

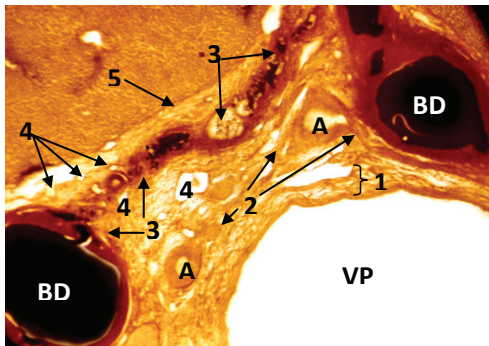


Рис. 5. Гистотопограмма портального тракта. Ж. 56 л.

VP. Воротная вена; А. Ветви печеночной артерии; BD. Желчные протоки, залитые тушь-желатиновой смесью.

1. Волокнистый футляр воротной вены; 2. Параартериальная соединительная ткань и ее боковые пороги между перивенозной и парабиллиарной соединительными тканями; 3. Слизистые желчные железы, залитые тушь-желатиновой смесью; 4. Лимфатические сосуды; 5. Вокругсосудистая волокнистая капсула. X18

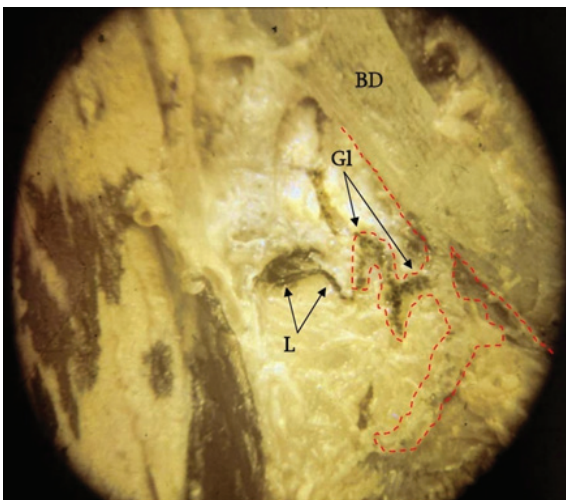


Рис. 6. Участок долевого портального тракта. М. 47 лет. BD. Долевой желчный проток; GL. Экстрамуральная часть слизистой желчной железы залита тушь-желатиновой смесью через проток; L. Лимфатический капилляр наполнен тушь-желатиновой смесью от слизистой железы. X 16

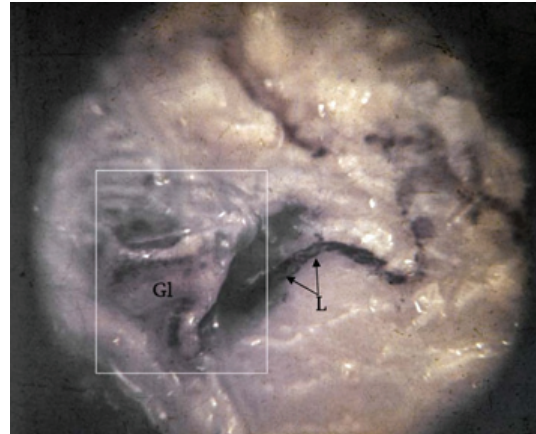


Рис. 7. Участок долевого портального тракта. М. 52 л.

GL. Экстрамуральная часть слизистой желчной железы залита тушь-желатиновой смесью; L. Лимфатический капилляр наполнен тушь-желатиновой смесью от слизистой железы. X16

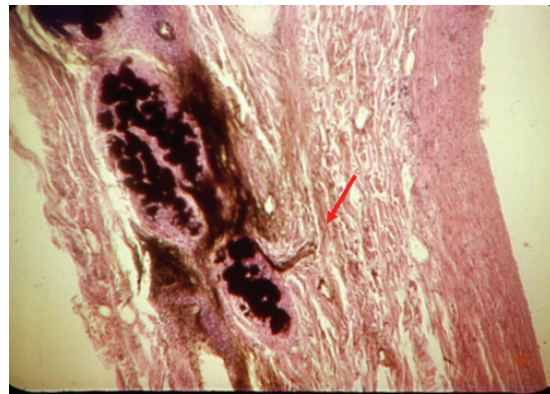


Рис. 8. Гистологический препарат сегментарного портального тракта. Ж. 63 л. Лимфатический капилляр (указан красной стрелой) наполнен тушь-желатиновой смесью от экстрамуральной части слизистой желчной железы. Окраска по Ван Гизону, X32

Таким образом, анализ данных собственного материала свидетельствует о том, что порталный комплекс является одной из анатомически альтернативных зон лимфобилиарного сообщения и выполняет значительную адаптационную роль при механическом холестазах. Данных литературы об участии слизистых желез в образовании лимфобилиарных связей при механическом холестазах практически не обнаружено. Имеются лишь единичные работы 90-х годов [24-26] японских исследователей, указывающих на наличие экстрамуральной локализации желез по отношению к стенке протока и считающих себя первооткрывателями. Однако, И.М. Чануквадзе еще в 1979 году [11] описал перибиллиарное расположение экстрамуральных слизистых желчных желез в порталном комплексе, а в 1988 г. автором статьи [12] установлено, что экстрамуральные железы не связаны с гепатоцитами и гипотетически предполагается, что перибиллиарное расположение слизистых желчных желез связано с участием их в образовании лимфобилиарных связей. Однако, данные представленной работы указывают на реальность предварительной гипотезы и доказывают участие экстрамурально расположенных слизистых желчных желез в образовании лимфобилиарного сообщения. Установление

механизмов возникновения и развития адаптационных лимфобилиарных связей может способствовать в дальнейшем изысканию новых, альтернативных, эффективных методов лечения механического холестаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А.З. Адаптация лимфатических сосудов печени при перевязке общего желчного протока. В книге: „Пластичность и реактивность сосудистой системы“. Фрунзе, 1969.
2. Алиев А.З. Компенсаторная связь между желчной и лимфатической системами при перевязке общего желчного и пузырного протоков в эксперименте. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М.: 1971.
3. Алексеев Б.В. Показания и противопоказания к декомпрессионной лимфатикостомии у больных механической желтухой. Желчная гипертензия и хирургия желчных путей. Волгоград: 1980; 47-59.
4. Алтыев Б.К.; Назыров Ф.Г. Ваккасов М.Х. Садыков Х.Т. Комплексное лечение гнойного холангита у больных с неопухолевой обструкцией внепеченочных желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии* 1998; том 3 №3:30.
5. Амантаева К.К. Эфферентная терапия в комплексном лечении осложненного цирроза печени: Автореф. дис. канд. мед. наук. Великий Новгород: 2003; 22.
6. Блюгер А.Ф. Карташова О.Я. Функциональная морфология печени при различных патогенетических типах желтухи. *Успехи гепатологии*. Рига: 1975; вып. V: 5-31.
7. Кикалишвили Л.А. Влияние на организм временного выключения печени из кровоснабжения при нормотермии, застое желчи, гипотермии при условиях лечения препаратом “Плаферон-ЛБ”. Автореферат дисс. доктора медицинских наук. Тб.: 1999; 96.
8. Кордзая Д., Кипиани Э., Кикалишвили Л., Рамишвили М. Пластичность желчных протоков после восстановления дренажирования желчи и коррекции билио-дигестивного пассажа. *Актуальные вопросы патофизиологии*. Тб.: 1993; 99-102.
9. Молодцова Л.С. Внутриорганный структура сосудистой системы и желчных протоков печени человека в связи сегментарным строением. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Чита: 1965.
10. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Левитин А.В. Выбор метода хирургической декомпресии при внепеченочном холестаза. *Журнал Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2008; 5.
11. Чануквадзе И.М. Строение и взаимоотношение паравазальных соединительнотканых образований печени. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тбилиси 1979.
12. Чануквадзе И.М. Строение и взаимоотношение соединительнотканых покровов порталных комплексов и печеночных вен. *Хирургическая анатомия и экспериментальная морфология печени // Сборник научных трудов ТГМИ*. Тбилиси, 1988.- С.13-33.
13. Чануквадзе И.М., Ергашов О. Кохреидзе И. Хирургическая анатомия образования желчно-лимфатических связей. *Материалы XII международной научно-практической конференции стран Закавказья*, 26-29 окт. 1999; 176-177.
14. Chanukvadze I., Archvadze V. Die Chirurgische Anatomie des intra hepatis chenportal trakts *Zentralblatt für Chirurgie*. Berlin: 2003; 958-962.
15. Chanukvadze I., Archvadze V., Soreli M. Bilio-vaskular architecture of main magistral portal trakts. *Georgian Critical Care Medicine Intitute Tbilisi. New Steps in Critikal Care Medicine. Materials of Tbilisi Fourt International Conference*. Tbilisi, Georgia - Tel-Aviv, Israel. 9-10. 2012; 77-81.
16. Aoki T., Imamura H., Sakamoto Y., Hasegawa K., Seyama Y., Kubato K., Mukuuchi M. Bile duct of Luschka connecting with the cystohepatic ducts: The importance of cholangiography during surgery. *AJR* 2003; 180:694-696.
17. Dilip Chakravarty K., WC Lee, YC Chen, YY Jan, Pu-Huang Lee. *Liver transplantation. Foreword Sir Roy Calne*. USA: First Edition 2010.
18. Chanukvadze I. About intrahepatik connective tissue structures. Paper presented at the *Challenging issues about liver and bile duct pathologies*, Tbilisi 1975.
19. Chanukvadze I. Intrahepatik portal channels and mucosal biliary glands. *Gorgian Med. News* (3), 8. 2003.
20. Chanukvadze I., Archvadze V., Mgelishvili T., Koberidze G. Bilio-limfatic connections of intrahepatik portal trakts. *Georgian Critical Care Medicine Intitute, New Steps in Critikal Care Medicine. Sixth National Conference. Tbilisi Fifth International Symposium*. Tbilisi, Georgia: 2013; 54-58.
21. Hopwood D, Wppd RAB, Milne G. The fine structure and histochemistry of human bile duct in obstruction and cholelithiasis. *J Pathol*. 1988; 155: 49-59.
22. Terada T., Kida T., Nakanuma Y. Extrahepatic peribiliary glands express a-amylase isozyme, trypsin and pancreatic lipase: an immunohistochemical analysis. *Hepatology* 1993; 18:803-808.
23. Yamamoto K., Fisher M., Pollios M.J. Hilar biliary plexus in human liver: A comparative study of the intrahepatic bile ducts in man and animals. *Lab. Invest*. 1985; 52: 103-106.
24. Yamamoto K., Iteshima T., Tsuji T., Murakami T. Three-dimensional fine structure of the biliary tract: scanning electron microscopy of biliary casts. *J Electron Microscop Tech* 1990; 14(3): 208-17.
25. Terada T., Nakanuma Y. Pathobiology of Human Intrahepatic Peribiliary Glands. In: *Sirica, AE (ed, 1997), Biliary and Pancreatic Ductal Epithelia: Patobiology and Pathophysiology*, pp. 291-321. M. Dekker, ISBN 0824794141
26. Nakanuma Y., Sasaki M., Terada T., Harada T. Intrahepatic peribiliary glands of humans. II. Pathologic spectrum. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 4.
27. Nakanuma Y., Katayanagi K., Terada T., Saito K. Intrahepatic peribiliary glands of humans. I. Anatomy, development and presumed functions. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 75-79.
28. Jahan I M, Xiao P, Go A, Cheema M, Hmeed A. Intraductal and invasive adenocarcinoma of duct of Luschka, mimicking chronic cholecystitis and cholelithiasis. *W j Surg Oncol* 2009; 7:4.
29. Popper H., Stern R. *Fibrosis in: Liver normal function and disedse*. New York. 1979. vol.2: 243-280.
30. Rubin E.M., Martin A.A., Thong S.N., Yerber M.A. Morphometric and immunological characterization of human liver regeneration. *Am. J. Pathol*. 1995; 147(2): 397-404.
31. Thile W, Sleeman JP. Tumor-induced Lymphangiogenesis: a target for cancer therapy? *JBiotechnol*. 2006; 124: 224-241.
32. Thile W, Sleeman JP. Tumor-induced lymphangiogenesis: a target for cancer therapy? *JBiotechnol*. 2006; 124: 224-241.
33. Ohtani O, Ohtani Y, JAPAN. *Lymph Circulation in the Liver. THE ANATOMICAL RECORD* 2008; 291: 643-652.
34. Hirakava S, Hong Y-K, Harvey N, Matsuda K, Libierman T, Detmar M. Identifaction of Vascular lineage-specific genes by transcriptional profiling cells. *Am J Pathol* 162: 575-586. 2003.
35. Ohtani Y, Wang B-J, Poonkhum R, Ohtanei O. Pathways for movement of fluid and cells from Hepatik sinusoids to the portal limfatikvessels and subcapsular region livers. *arch Histol Citol* 66:239-252.2003.

36. Thile W, Sleeman JP. Tumor-induced lymphangiogenesis: atarget for cancer therapy? *J biotechnol* 124: 224-241. 2006.
37. Sirica A. EDuctural hepatocytes// *Histol. Histopathol.* 1995Apr., 10 (2); 433-56
38. Dilip Chakravarty K, WC Lee, YC Jan, Pu-Huang Lee. LIVER TRANSPLANTATION. Foreword Sir Roy Calne. USA. First Edition 2010.
39. Jahani M, Xiao P, Go A, Cheema M, Hmeed A. Intraductal and invasive adenocarcinoma of duct of Luschka, mimicking chronic cholecystitis and cholelithiasis. *W j Surg Oncol* 2009; 7:4.

SUMMARY

ADAPTATION OF THE BILE DUCTS OF THE PORTAL TRIAD IN CASE OF MECHANICAL CHOLESTASIS (REVIEW)

Chanukvadze I., Kikalishvili L., Jandieri K., Otashvili R., Jandieri L.

Tbilisi State Medical University, Department of General Surgery; Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Georgia

In case of mechanical cholestasis, along with stagnation in the veins and bile ducts, lymph production increases, which contributes to the accumulation of ascitic fluid.

In the peribiliary areas, where the extramural biliary glands are located, an accumulation of lymphatic vessels has been observed in all the preparations. In these same areas, a contrast-enhanced microtomography showed transition of the ink-gelatin contrast agents (using gelatin and India ink) from the extramural part of the mucous glands to the lumen of the lymphatic capillaries and blood vessels. Lymphobiliary connections were visualized during the preparation of the sections of the portal triad of the lobar and sectoral portal tracts under a binocular microscope. More reliable evidence of the existence of lymphobiliary connections in the portal triad region was revealed on histological preparations stained with traditional methods.

Thus, anatomically, the area of the portal triad appears to be one of the alternative areas of lymphobiliary communications, which further confirms its high adaptive capacity in case of stagnation of bile.

Keywords: cholestasis, bile duct, lymphatic system, portal triad.

РЕЗЮМЕ

АДАПТАЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПОРТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ХОЛЕСТАЗЕ (ОБЗОР)

Чануквадзе И.М., Кикалишвили Л.А., Джандиери К.Д., Оташвили Р.Т., Джандиери Л.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент общей хирургии, департамент клинической анатомии и оперативной хирургии, Грузия

В статье проанализированы данные литературы, касающиеся исследований механизмов возникновения и развития

адаптационных процессов при механическом холестазе. При анализе собственного материала особое внимание обращается на участие слизистых желчных желез в образовании лимфобилиарных, компенсаторных связей при застойной желчи.

Установлено, что порталный комплекс печени является одной из альтернативных анатомических зон лимфобилиарных связей и выполняет значительную адаптационную роль при механическом холестазе. Результаты исследования подтверждают участие слизистых желчных желез в формировании лимфобилиарных связей и позволяют предположить, что экстрамуральное расположение слизистых желез желчных протоков в порталном комплексе связано с их участием в образовании лимфобилиарного сообщения. Полученные данные диктуют необходимость проведения дальнейших углубленных исследований роли лимфобилиарных связей и механизмов их развития, что в дальнейшем обеспечит изыскание альтернативных, эффективных методов лечения механического холестаза.

რეზიუმე

პორტული კომპლექსის ნაღვლის სადინრების ადაპტაცია მექანიკური ქოლესტაზის ფონზე (მიმოხილვა)

ი.ჭანუკვაძე, ლ.კიკალიშვილი, ქ.ჯანდიერი, რ.ოთარაშვილი, ლ.ჯანდიერი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზოგადი ქირურგიის დეპარტამენტი; კლინიკური ანატომიისა და ოპერაციული ქირურგიის დეპარტამენტი, საქართველო

სტატიაში განხილულია ლიტერატურის მონაცემები, რომელიც ეხება ადაპტაციური პროცესების წარმოშობისა და განვითარების მექანიზმების კვლევებს მექანიკური ქოლესტაზის მკურნალობის დროს.

განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა ნაღვლის სადინრების მონაწილეობას ლიმფის წარმოქმნასა და მის გამოყოფაში ქოლესტაზის დროს, საზგასმულია, რომ დეიდლის პორტული კომპლექსი წარმოადგენს ლიმფობილიური კავშირების ერთ-ერთ ალტერნატიულ ანატომიურ ზონას და ასრულებს მნიშვნელოვან ადაპტაციურ როლს მექანიკური ქოლესტაზის დროს.

სტატიაში ძირითადი ყურადღება ეთმობა ნაღვლის სადინრების ლორწოვანი ჯირკვლების მონაწილეობას ლიმფობილიური კავშირების ფორმირებაში, თუმცა ლიტერატურული მონაცემები ამ კავშირების შესახებ მცირია და არაადამაჯერებელი. ავტორების მიერ ჩატარებული ანატომიური და ჰისტოლოგიური კვლევების შედეგები იძლევა ვარაუდის საფუძველს, რომ პერიბილიურად მდებარე ნაღვლის სადინრების ლორწოვანი ჯირკვლების არსებობა დაკავშირებულია ლიმფობილიური კავშირების წარმოქმნასთან.

ავტორებს მიზანშეწონილად მიანია მომავალში კვლევების ჩატარების აუცილებლობა მექანიკური ქოლესტაზის მკურნალობის ახალი, ეფექტური, ალტერნატიული მეთოდების შემუშავებისათვის.

INTRODUCTION OF AROMATIC PLANTS IN THE BATUMI BOTANICAL GARDEN AND THEIR RESEARCH FOR THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Kodanovi L., Jokhadze M., Metreveli M., Berashvili D., Bakuridze A.

*Batumi Botanical Garden; Tbilisi State Medical University; Batumi Shota Rustaveli State University;
Institute of phytopathology and Biodiversity, Georgia*

The theme topicality: Aromatic plants have been known for people since ancient times. They are widely used in food industry, traditional, folk medicine and other fields. Due to high content of essential oils the majority of aromatic plants are used in cosmetology, perfumery and pharmaceutical industries [1-12].

Aromatic plants are especially important not only because of essential oil, but high content of other biologically active compounds [1,5].

The need of aromatic plants is increasing day by day. Aromatic and spice plants have positive effect on digestive tract, blood circulation system, central nervous system, general psychophysical state of a person. Aromatic plants are actively used for aromatherapy in contemporary medicine [3].

Aromatic plants are capable to prevent and stop bacterial growth. Adding them in various meals improves the taste and also protects human organism from pathogenic microorganisms [7-10].

Many aromatic plants are honey plants. Their aroma and pollen attract bees and other useful insects. At the same time, they have repellent qualities [2].

Due to multifunctional qualities of aromatic plants, it is necessary to widen their assortment, especially the species with high-productivity and resistance to biotic-abiotic factors.

Production technique of aromatic substances was intensively developed in the middle ages. Even though synthetic compounds industry is developed, essential oils are irreplaceable for making food, medicinal, perfumery, cosmetic, etc. productions till today [1].

The stock of wild aromatic plants in Georgia is not big. Although, natural climatic conditions of our country make it possible to cultivate the mentioned plants. It is evidenced by industrial plantations of Geranium, Jasmine, Rose, Eugenolic Basil developed and cultivated through introduction in Georgia last century. Essential oils were produced from them. Nowadays, instead of export of essential oils, we have to import them [1].

Ecological state, anthropogenic influence on natural phytocenosis of wild plant species cause catastrophic reduction of the stock of these plants or disappearance of some of the species too. This problem is actual from economic point of view too, as modern industries (food, products, pharmaceutical, etc.) using herbal materials, require guaranteed new raw material base for the development, which will be accessible by cultivation and introduction.

Increasing the assortment of cultivated plants by introduction will support to solve such topical problems as: new and at the same time guaranteed raw material base, improvement of economic state of local population, providing them with sufficient and various food products, phyto preparations, healing means, etc. of local production, which conditions long and healthy life of a human body in the atmosphere of ecological and psychological stress.

It is worth of mentioning, that nowadays a great care is given to create healthy environment and consumption products without chemistry, but green technologies. Creating "Organic" quality production is available from ecologically clean raw material,

without applying chemical treatments, pesticides, etc. during their introduction or cultivation. Therefore, introduction and processing of essential oil containing plants with the help of green technologies is one of actual problems and solving this problem will ensure the creation of ecologically healthy environment and products, which will support the preservation of flora diversity and its enrichment. This problem represents a challenge for contemporary world.

For the research of introduction and cultivation processes of aromatic plants, botanical gardens are the best bases, established in some countries in the XIV-XVII centuries as living collections and centers of medicinal, aromatic, edible, decorative and other plants of local and foreign flora for collection and research purposes.

Many gardens of healing plants exist in the world botanical gardens, where healing-aromatic plant collections are gathered with multi functions and qualities. The Batumi Botanical Garden has no healing-aromatic plant collections. Moreover, the stock of wild aromatic plants growing in Georgia is not big.

Research goal is studying the introduction process of different aromatic plants in the Batumi Botanical Garden and the content of bioactive compounds of aromatic plants introduced and grown in soil and climatic conditions of the garden.

Material and methods. Research objects represent planting materials of 19 species of aromatic plants and *Cassia acutifolia* Delile. – Quassia seed, flower, leaf; *Cuminum cyminum* L. – cumin seed; leaves and fruit of two different species of coffee – *Coffea conefera* L. and *Coffea Arabica* L.; *Vanilla planifolia* Jacks. – vanilla leaves; *Elletaria cardamomum* Maton. – cardamom leaves.

For the purpose of identification of the content of biologically active substances, the study was conducted with gas chromatography - mass spectrometry GC/MS method at the Toxicology and Chemical Expertise Laboratory of Levan Samkharauli Court Expertise National Bureau (Georgia). Raw materials for analysis were dried, received samples were parted in accordance with the requirements of the 10th edition of the State Pharmacopoeia. Raw materials taken for analysis were parted in accordance with the requirements of the 10th edition of the State Pharmacopoeia. Each of them were weighed by electric scale (AMERICAN WEIGH SCALES, Model No.: PNX-1001 SN; Capacity: 1000g x 0.1g Operating Humidity: 10-85 % RH; Power: 12V DC 500Ma Max Operating temp: 10°C to 40°C). After weighing, raw materials were placed in Erlenmeyer flasks. 5,0-5,0 gr of parted plant materials were added 25,0-25,0 ml Methanol. Materials were left for 24 hours at room temperature and then filtered by ash-free filter paper. Filtrates were placed in files and left there in suction boxes for ethanol evaporation.

After evaporation of the organic solvent, mixture of derivatization solvents were separately added today remains: BSTFA/ EtAc (55:50mkl), heated at 70°C for 20 minutes. After cooling 1-1 ml Was studied by tandem chromat mass spectrometry – device: Agilent Technologies 7000 GC/MS/MS Triple Quad; column - Elite 5-MS; 30MX250 µm X 0,25 µm; furnace temperature - 60C-310C

(program regime); injector temperature - 250C; transfer line temperature - 310C; airborne - helium 1ml/m, ionization source - El-70 ev; scanning regime - TIC. For the purpose of identification of the target substance in the object under study, mass spectrums of the peaks existing on chromatographs were compared with the mass spectrums of the substances existing in the database (NIST 2016).

Since 2015, we have started introduction of new aromatic plants, sowing exotic plant collections in the nurseries and selection of seedlings and germinating from tubers at the Batumi Botanical Gardens (by buying from online websites and seed exchange funds, in seeds or tubers, subscription).

Cuminum cyminum L., *Polianthes tuberosa* L., *Iris pallida* Lam., *Zingiber officinale* Roscoe., *Elettaria cardamomum* Maton., *Coffea arabica* L., *Coffea conephora* L., *Vanilla planifolia* Jacks., *Cassia acutifolia* Delile., *Geranium macrorrhizum* L., *Piper suaveolens* Ham., *Piper piperita* L., *Thymus citriodorus* Schreb., *Satureja Montana* L., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Mentha longifolia* L., *Hyssopus officinalis* L.; *Phyla scaberrima* Moldenke., *Ruta graveolens* Mill., *Curcuma longa* L., *Crocus sativus* L., *Vetiveria zizanioides* L., *Pogostemon patchouli=cablin* Benth., *Pelargonium roseum* Willd., *Cananga odorata* Lam., *Cistus ladaniferus* Stokes., *Cinnamomum verum* L., species were sowed and planted in the orangery of the exotic plant collection.

19 species of healthy seedlings were finally received by germination in different periods. An experimental plot for aromatic plants was given for them on the garden territory, where planting materials germinated from the seeds in the orangery were placed in open ground.

At this stage, we have planted the following species in the open ground: *Cuminum cyminum* L.; *Polianthes tuberosa* L.; *Iris pallida* Lam.; *Zingiber officinale* Roscoe.; *Elettaria cardamomum* Maton.; *Coffea arabica* L.; *Coffea conephora* L.; *Vanilla planifolia* Jacks.; *Cassia acutifolia* Delile.; *Geranium macrorrhizum* L., *Piper suaveolens* Ham., *Piper piperita* L., *Thymus citriodorus* Schreb., *Satureja Montana* L., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Mentha longifolia* L., *Hyssopus officinalis* L.; *Phyla scaberrima* Moldenke.

They are systematically unified in 11 botanical families:

Apiaceae Lindl. (= *Umbelliferae*) - *Cuminum cyminum* L.;
Apocynaceae Juss.: *Catharanthus roseus* G. Don.
Asparagaceae Juss.: *Polianthes tuberosa* L.;
Geraniaceae Juss.: *Geranium macrorrhizum* L.,
Iridaceae Juss.: *Iris pallida* Lam.; *Iristectorum* Maxim;
Lamiaceae Martynov: *Thymus citriodorus* Schreb., *Satureja Montana* L., *Mentha piperita* L., *Mentha longifolia* L., *Origanum vulgare* L., *Thymus citriodorus* Schreb.,
Piperaceae Giseke.: *Piper suaveolens* Ham., *Piper piperita* L.,
Orchidaceae Juss.: *Vanilla planifolia* Jacks.;
Rubiaceae Juss.: *Coffea arabica* L.; *Coffea conephora* L.;
Rutaceae Juss.: *Ruta graveolens* L.,
Verbenaceae J. St.: *Phyla scaberrima* Moldenke.,
Zingiberaceae Martynov.: *Elettaria cardamomum* Maton., *Zingiber officinale* Roscoe.

Among introduced aromatic plants, the following species are having full vegetative and generative development in the open ground: *Cuminum cyminum* L.; *Polianthes tuberosa* L.; *Iris pallida* Lam.; *Geranium macrorrhizum* L., *Piper suaveolens* Ham., *Piper piperita* L., *Thymus citriodorus* Schreb., *Satureja Montana* L., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Mentha longifolia* L., *Hyssopus officinalis* L.; *Phyla scaberrima* Moldenke, *Ruta graveolens* L.

Vegetative organs reach the full development, but without

blossom: *Curcuma longa* L.; *Zingiber officinale* Roscoe.; *Elettaria cardamomum* Maton.; *Coffea arabica* L.; *Coffea conephora* L.; *Vanilla planifolia* Jacks.; *Cassia acutifolia* Delile.

As a result of studying methanol extracts of research aromatic plant species grown in the Batumi Botanical Garden with gas chromatography - mass spectrometry GC/MS method, there were revealed primary and secondary compounds of biosynthesis, particularly:

The following compounds were identified by GC-MS studies of the leaves of *Vanilla planifolia*: D - Limonen, Benzenacetaldehyde, Piranone (3,5-Dihydroxy-6 Methyl-2,3-Dihydro-4H-Piran-4-Oni), Fluroglucinol, (-)-Carvon, o-Acetil-p-Cresol, p-Metilofenol, Fenole, Dominant substance is: 4-Etoxi-methyl, 4-Methox-2-Tert-Butylphenol, Xiniacid, Palmitic acid, Ethilpalmitate, Fitol, Linolein acid (Fig. 1).

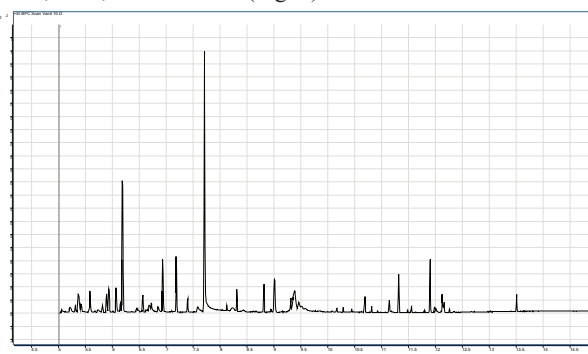


Fig. 1. GC-MS chromatography of the extract of *Vanilla planifolia* leaves

The following compounds were identified by GC-MS studies of the leaves of *Elettaria cardamomum*: Trans Para Menth 2-En-Ol, Eucalyptole (Cineole), Linalool, (+)-Champhor, Citral, p-Cymenol-8, Benzalacetone, Cinnamon aldehyde, Cinnamonic acid Methyl ester, (-)-Calamenen, Phytol, Trans-3,5-Dimethoxystilbene (Fig. 2).

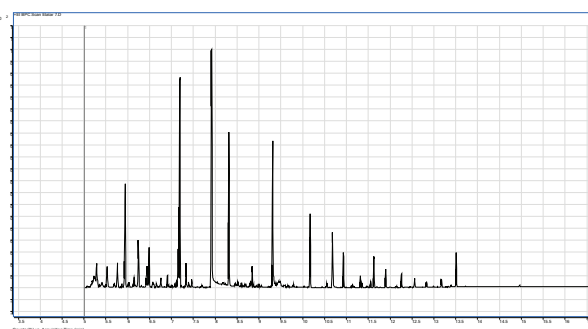


Fig. 2. GC-MS chromatography of the extract of *Elettaria cardamomum* leaves

The following compounds were identified by GC-MS studies of the seeds of *Cuminum cyminum*: D-Limonene, Trans-p-Mentha-2,8-Dienol, 1-Vinylcyclohexanole, Cis-p-Mentha-2,8-Dien-1-Ol, Cis - Carveol, Trans-p-Mentha-1(7),8-Dien-2-Ol, Trans-p-Mentha-2,8-Dienol, Carveol, Trans-Dihydrocarvone, Trans-carveol, (-)-Carvone (Dominant), p-Mentha-1,8-Dien-3-On, (+)-, Phenilole, Limonene-6-Ol, Terpinyl Butyrate, Eugenole, Cumaldehyde, Lavamenthe, Caryophyllene Oxide, Isocaryophyllene, Humulene, Geranyl Isovalerate, acetugenol, Isoaromadendrene, Myristic acid, Palmitic acid, Linolein acid, Olein acid, Stearin acid, Squalen (Fig. 3).

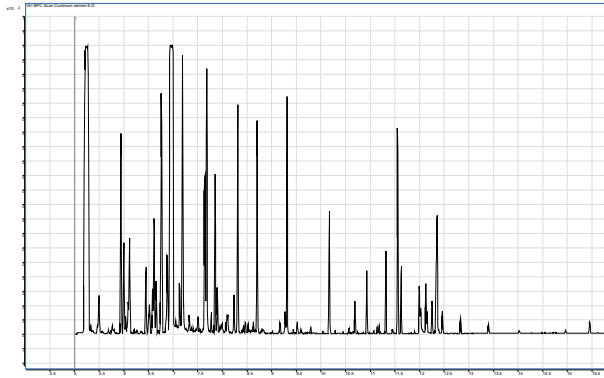


Fig. 3. GC-MS chromatography of the extract of *Cuminum cuminum* seeds

The following compounds were identified by GC-MS studies of the leaves of *Coffea canefera*: Phenylacetaldehyde, Azulol, 1-Hydroxy-2-athetil-4-methylbenzene, Geranylisovalarate, 3-O-methyl-d-glucose, Palmitaldehyde, Coffeine, 1-mono-limone, Palmitic acid, Phytol, Stearin acid, Squalen (Fig. 4).

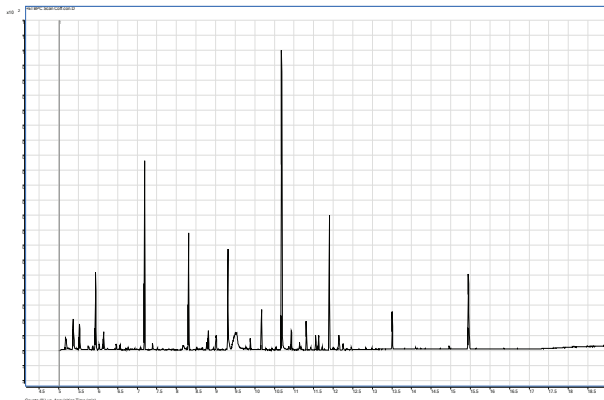


Fig. 4. GC-MS chromatography of the extract of *Coffea canefera* leaves

The following compounds were identified by GC-MS studies of the leaves of *Coffea Arabica*: Phenylacetaldehyde, Ethoxybutyrolactone, Pyranone, D-(+)-melezitose, β - lactose, Coffeine, Palmitic acid, Ethoxybutyrolactone, Pyranone D-(+)-melezitose, β - lactose, Coffeine, Palmitic acid, Ethylpalmitate, Phytol Linoleinacid, Ethylstearate (Fig. 5).

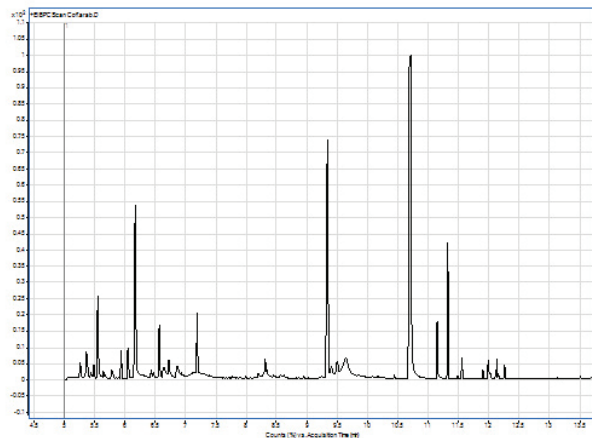


Fig. 5. GC-MS chromatography of the extract of *Coffea Arabica* leaves

The following compounds were identified by GC-MS studies of the seeds of *Coffea Arabica*: Phenylacetaldehyde, Pyranone, Isosafrole, 3-tert-butyl-4-hydroxyanisole, 3-O-methyl-d-glucose, Coffeine, Palmitic acid, ethylester, Phytol, linolenine, 1-monosqualene, vitamin E (Fig. 6).

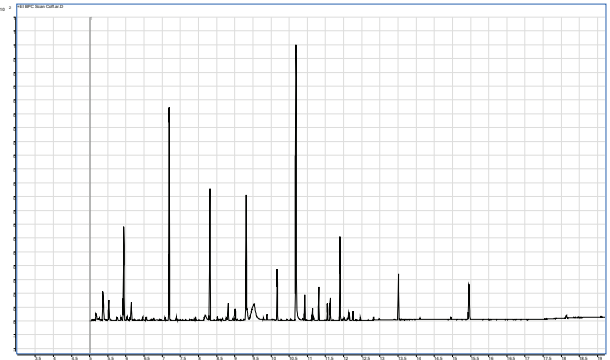


Fig. 6. GC-MS chromatography of the extract of *Coffea Arabica* seeds

The following compounds were identified by GC-MS studies of the seeds of *Cassia acutifolia*: anthranilic acid, Lynalysilester, Terpinylacetate, Eugenole (Dominant), Vaniline, α -Gurjunene, β - caryophyllene, Humulene, Geranylisovalarate, Acetileugenole (Dominant), Fumaric acid, Caryophyllenoxide, Palmitic acid, Phytol, Linoleinacid, Ethyllinoleate, 6-hydroxy-3-(3,5-Diethoxyphenyl) BenzoFurane (Fig. 7).

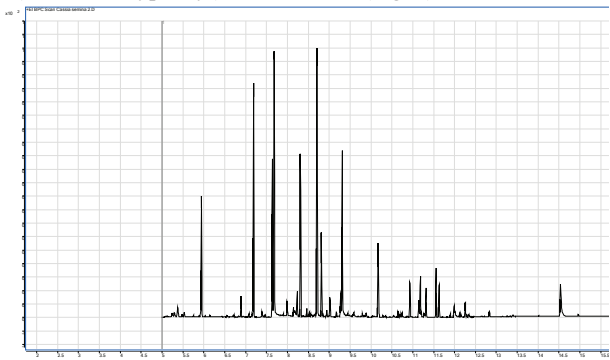


Fig. 7. GC-MS chromatography of the extract of *Cassia acutifolia* seeds

The following compounds were identified by GC-MS studies of the leaves of *Cassia acutifolia*: Phenylacetaldehyde, Cinnamon acid, Methyl ester, D-melezitose, β -linone, Fumaric acid, 3,5-dichlorophenylethylester, d-manose, Palmitic acid, Phytol, Linolenine (Fig. 8).

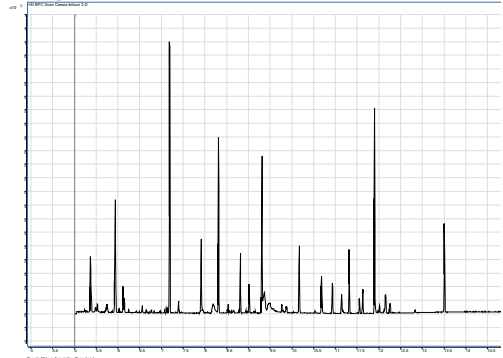


Fig. 8. GC-MS chromatography of the extract of *Cassia acutifolia* leaves

The following compounds were identified by GC-MS studies of the flowers of *Cassia acutifolia*: α -D-Glucopyranosile, Tetradecane, β -D-Xylofuranose, β -lactose, 3-O-methyl-d-glucose, Palmitic acid, Ethylpalmitate, Phytol, Oleic acid, Linoleic acid ethylester, Stearic acid, 1-hydroxy-2-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-beta-d-glucopyranoside)-9H-xantene (Fig. 9,10).

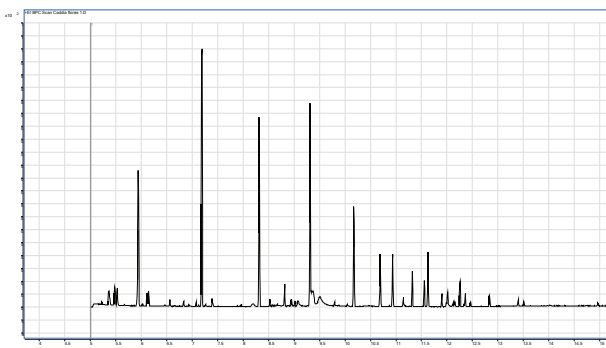


Fig. 9. GC-MS chromatography of the extract of *Cassia acutifolia* flowers

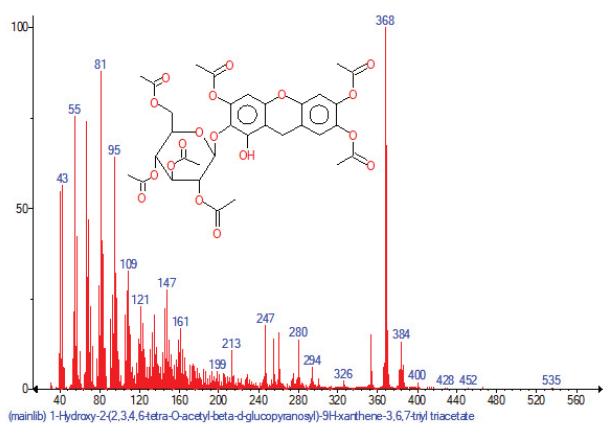


Fig. 10. 1-hydroxy-2(2,3,4,6 - tetra - O -acetyl - beta - d - Glucopyranoside) 9H -Xantenemass spectrum

Thus, among the aromatic plants introduced to the BBG, the following species are having full vegetative and generative development in the open ground: *Cuminum cyminum* L.; *Polianthes tuberosa* L.; *Iris pallida* Lam.; *Geranium macrorrhizum* L.; *Piper suaveolens* Ham.; *Piper piperita* L.; *Thymus citriodorus* Schreb.; *Satureja Montana* L.; *Mentha piperita* L.; *Origanum vulgare* L.; *Mentha longifolia* L.; *Hyssopus officinalis* L.; *Phyla scaberrima* Moldenke, *Ruta graveolens* L.

Vegetative organs reach the full development, but without blooming: *Curcuma longa* L.; *Zingiber officinale* Roscoe.; *Elettaria cardamomum* Maton.; *Coffea arabica* L.; *Coffea conephera* L.; *Vanilla planifolia* Jacks.; *Cassia acutifolia* Delile.

For the purpose of studying the content of bioactive compounds in plants introduced to the soil and climatic conditions of the BBG with the help of green technologies, the following species were taken for analysis: *Cassia acutifolia* Delile. - seed, flower, leaf; *Cuminum cyminum* L. - seed; *Coffea conephera* L. and *Coffea Arabica* L., leaves and seeds; *Vanilla planifolia* Jacks. - leaves; *Elettaria cardamomum* Maton. - Cardamom leaves. With the help of gas chromatography - mass spectrometry GC-MS method, there were identified bioactive compounds of various classes. The content of essential oils is identified in all research objects.

REFERENCES

1. Eristavi L., „Pharmacognosy“. Tbilisi, 2005, p. 325.
2. Сачивко Т.В., Босак В.Н., „Особенности коллекции пряно-ароматических растений в ботаническом саду“. Труды Белорусского Государственного Технологического Университета (БГТУ), №1, стр. 206-210, Минск, 2016.
3. Afifipour Z., Khosh-Khui., „Efficacy of Spraying a Mixture of Amino Acids on the Physiological and Morphological Characteristics of Tuberose (*Polianthes tuberosa* L.)“ Department of Horticulture, College of Agriculture, Shiraz University, Shiraz, Iran. International Journal of Horticultural Science and Technology, 2015.
4. Crisan I., Cantor M., „New perspectives on medical properties and uses of Iris sp.“ Faculty of Horticulture, University of Agricultural Science and veterinary Medicine, Romania, 2016.
5. Debaggio T., Tucker A.O., „The Encyclopedia of Herbs: A Comprehensive Reference to Herbs of Flavor and Fragrance“ Timber Press Inc., Oregon, 2009, pp.1125-1160.
6. EL-Manyawi M.A., Ali H.F.M., „Gas Chromatography-Mass Spectroscopy Analysis and Evaluate Cumin Seeds and Their Essential Oil as Growth Promoters of New Zealand White Rabbits“. International Journal of Agricultural Research, 2009, 231-235.
7. Hajlaoui H., Mighri H., Noumi E., Snoussi M., Trabelsi N., Ksouri R., Bakhrouf A., „Chemical composition and biological activities of Tunisian *Cuminum cyminum* L. essential oil: A high effectiveness against *Vibrio* spp. Strains“. Food and Chemical Toxicology, 2010, pp.124-126.
8. Khan IU., Mehriya ML., Rathore BS., Kumhar SR., Singh B., „Evaluation of volatile phytochemical constituents in cumin (*Cuminum cyminum*) genotypes by gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 2017.
9. Rezvani P., Moradi R., Mansoori H., „Influence of planting date, intercropping and plant growth promoting rhizobacteria on cumin (*Cuminum cyminum* L.) with particular respect to disease infestation in Iran“. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants, 2017, pp.1234-1237.
10. Roustakhiz J., Raissi A., „Properties, cultivation method and requirements of cumin (*Cuminum cyminum* L.)“. International Journal of Farming and Allied Science, 2017, pp.324-327.
11. „State of Mediterranean Forests“, Published by the Food and Agriculture Organization of the United Nations and Plan Bleu, Regional Activity center of UN Environment/Mediterranean Action Plan, Rome, 2018.
12. Wang H., Cui Y., Zhao C., „Flavonoids of the Genus Iris (Iridaceae), Mini-reviews in Medical Chemistry, 2010, 125-129.

SUMMARY

INTRODUCTION OF AROMATIC PLANTS IN THE BATUMI BOTANICAL GARDEN AND THEIR RESEARCH FOR THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Kodanovi L., Jokhadze M., Metreveli M., Berashvili D., Bakuridze A.

Batumi Botanical Garden; Tbilisi State Medical University; Batumi Shota Rustaveli State University, Institute of phytopathology and Biodiversity, Georgia

The research objectives were to study the introduction process of different aromatic and spice plants in the Batumi Botanical Garden and the content of bioactive compounds in aromatic

plants introduced and grown in the soil and climatic conditions of the garden.

Among the aromatic plants introduced to the BBG by the authors, the following species are having full vegetative and generative development in the open ground: *Cuminum cyminum* L.; *Polianthes tuberosa* L.; *Iris pallida* Lam.; *Geranium macrorrhizum* L., *Piper suaveolens* Ham., *Piper piperita* L., *Thymus citriodorus* Schreb., *Satureja Montana* L., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Mentha longifolia* L., *Hyssopus officinalis* L.; *Phyla scaberrima* Moldenke, *Ruta graveolens* L.

Vegetative organs reach the full development, but without blooming: *Curcuma longa* L.; *Zingiber officinale* Roscoe.; *Elettaria cardamomum* Maton.; *Coffea arabica* L.; *Coffea conephera* L.; *Vanilla planifolia* Jacks.; *Cassia acutifolia* Delile.

For the purpose of studying the content of bioactive compounds in plants introduced to the soil and climatic conditions of the BBG with the help of green technologies, the following species were taken for analysis: *Cassia acutifolia* Delile. – seed, flower, leaf; *Cuminum cyminum* L. - seed; *Coffea conephera* L. and *Coffea Arabica* L., leaves and seeds; *Vanilla planifolia* Jacks. - leaves; *Ellettaria cardamomum* Maton. – Cardamom leaves. With the help of gas chromatography – mass spectrometry GC-MS method, there were identified bioactive compounds of various classes. The content of essential oils is identified in all research objects.

Keywords: aromatic and spice plants, bioactive compounds, *Cassia acutifolia* Delile, *Cuminum cyminum* L., *Coffea conephera* L., *Coffea Arabica* L., *Vanilla planifolia* Jacks, *Ellettaria cardamomum* Maton, Batumi Botanical Garden.

РЕЗЮМЕ

ИНТРОДУКЦИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ РАСТЕНИЙ В БАТУМСКОМ БОТАНИЧЕСКОМ САДУ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ НА СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Коданови Л.Г., Джохадзе М.С., Метревели М.В.,
Берашвили Д.Т., Бақуридзе А.Дж.

Батумский ботанический сад; Тбилисский государственный медицинский университет; Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Институт фитопатологии и биоразнообразия, Грузия

Целью исследования явилась интродукция различных ароматических растений в Батумском ботаническом саду и изучение содержания биологически активных веществ в этих растениях.

Среди ароматических растений, интродуцированных в Батумском ботаническом саду, в открытом грунте полное вегетативное и генеративное развитие проходят следующие виды: *Cuminum cyminum* L.; *Polianthes tuberosa* L.; *Iris pallida* Lam.; *Geranium macrorrhizum* L., *Piper suaveolens* Ham., *Piper piperita* L., *Thymus citriodorus* Schreb., *Satureja Montana* L., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Mentha longifolia* L., *Hyssopus officinalis* L.; *Phyla scaberrima* Moldenke, *Ruta graveolens* L.

Вегетативные органы доходят до полного развития, но не цветут: *Curcuma longa* L.; *Zingiber officinale* Roscoe.;

Elettaria cardamomum Maton.; *Coffea arabica* L.; *Coffea conephera* L.; *Vanilla planifolia* Jacks.; *Cassia acutifolia* Delile.

На основе изучения содержания биологически активных веществ в ароматических растениях: *Cassia acutifolia* Delile. (семена, цветы, листья); *Cuminum cyminum* L. (семена); *Coffea conephera* L. и *Coffea Arabica* L. (листья, семена); *Vanilla planifolia* Jacks (листья); *Ellettaria cardamomum* Maton (листья), интродуцированных зелеными технологиями в почвенно-климатических условиях Батумского ботанического сада, идентифицированы биологически активные вещества различных классов. Содержание эфирных масел установлено во всех исследуемых видах.

რეზიუმე

ბათუმის ბოტანიკურ ბაღში არომატული მცენარეების ინტროდუქცია და მათი შესწავლა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობაზე

ლ.კოდანოვი, მ.ჯოხაძე, მ.მეტრეველი, დ.ბერაშვილი, ა.ბაყურიძე

ბათუმის ბოტანიკური ბაღი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ფიტოპათოლოგიის და ბიომრავალფეროვნების ინსტიტუტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბათუმის ბოტანიკური ბაღის ნიადაგურ-კლიმატურ პირობებში ინტროდუცირებული და გამოზრდილი არომატული მცენარეების ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობის გამოკვლევა.

ბათუმის ბოტანიკურ ბაღში ინტროდუცირებული არომატული მცენარეებიდან ღია გრუნტში სრულ ვეგეტაციურ და გენერაციულ განვითარებას გადაიან სახეობები: *Cuminum cyminum* L.; *Polianthes tuberosa* L.; *Iris pallida* Lam.; *Geranium macrorrhizum* L., *Piper suaveolens* Ham., *Piper piperita* L., *Thymus citriodorus* Schreb., *Satureja Montana* L., *Mentha piperita* L., *Origanum vulgare* L., *Mentha longifolia* L., *Hyssopus officinalis* L.; *Phyla scaberrima* Moldenke, *Ruta graveolens* L.

Curcuma longa L.; *Zingiber officinale* Roscoe.; *Elettaria cardamomum* Maton.; *Coffea arabica* L.; *Coffea conephera* L.; *Vanilla planifolia* Jacks.; *Cassia acutifolia* Delile მცენარეების ვეგეტაციური ორგანოები აღწევენ სრულ განვითარებას, მაგრამ არ ყვავილობენ.

ბათუმის ბოტანიკური ბაღის ნიადაგურ-კლიმატურ პირობებში მწვანე ტექნოლოგიებით ინტროდუცირებულ არომატულ მცენარეებში ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობის შესწავლის მიზნით საანალიზოდ აღებულია *Cassia acutifolia* Delile. - თესლი, ყვავილი, ფოთოლი; *Cuminum cyminum* L. - თესლი; *Coffea conephera* L. და *Coffea Arabica* L.- ფოთლები და ნაყოფი; *Vanilla planifolia* Jacks. - ფოთლები; *Ellettaria cardamomum* Maton. - ფოთლები. გამოკვლეულ მცენარეებში გაზრდილი ქრომატოგრაფია - მასსპექტრომეტრიის მეთოდით შესწავლის შედეგად იდენტიფიცირებულია სხვადასხვა კლასის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები. ეთერზეთების შემცველობა დადგენილია ყველა საკვლევი სახეობაში.

ERGONOMIC PRINCIPLES IN MEDICINE AND DENTISTRY (REVIEW)

¹Chomakhashvili N., ²Chomakhashvili Z., ²Zosidze N., ¹Franchuki K.

¹David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi; ²Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia

The paper is based on a review of articles published over the past five years in the journals indexed in ScienceDirect, Scopus, and PubMed databases and dedicated to the importance of implementing ergonomic principles in medicine and dentistry.

The Essence of Ergonomics. Ergonomics is a Greek word (“ergon” - “work”, “nomos” - “law”) and refers to the science of labor, which aims to study the human activity in the system - “human - technology - environment” and ensure the efficiency, safety and comfort of this system [1].

The precondition for the creation and development of ergonomics arose with the problems coming from the introduction of new techniques and technologies. Among these problems, the inadequacy caused by the lack of prior training and the low quality of the practice is especially important. So, for example, the incompatibility of the technical characteristics of the dental chair and the equipment with the physical and intellectual capabilities of the service personnel; restriction of the ability of service personnel to work due to the influence of such factors as noise, vibration, emission, microclimate. This leads to an incomplete realization of the existing potential and, consequently, to a decrease in the quality of both the work process and its product [13].

Another major problem with ergonomics is the growth of industrial damage [26]. For example, according to materials of the VI Congress of the International Association of Ergonomics (2015), Intensification of the introduction of new technologies in Wales led to a three-fold increase in mortality due to industrial damage compared with deaths caused by infectious diseases, while before the introduction of technology, the number of deaths from infections was twice as high as deaths caused by industrial damage [11]. Another significant problem is the dissatisfaction of the working staff with the work process, which is caused by outdated technical equipment, incorrect organization of the work process, poor sanitary-hygienic norms and aesthetic conditions [17]. At the same time, it should be noted that the “man - technology - environment” system is accompanied with an increase in the number of so-called “industrial stresses” associated with nervous and mental diseases, which, according to experts, is caused by the influence of stress factors on the central nervous system, which occurs not only at work but continuing both at home and during rest [6].

In view of the above, in order to properly and efficiently organize the “human-technology-environment” system in modern conditions, along with the real opportunities of the person participating in it, it is necessary to take into account all the above-named problems. Proper understanding of a person’s physical, intellectual, or emotional loss during the work process provides an opportunity to introduce and manage the process with minimal losses.

Thus, the subject of ergonomics research is human labor in the process of technical systems management and under the influence of environmental factors. In every peculiar case, the ergonomics has its goal and objectives, as well as the methods of psychological, physiological, hygienic, anatomical and sociological defense [5].

The first and the main task of ergonomics is to enhance the efficiency of the “human-technology-environment” system in order to achieve a predetermined degree of fulfillment of the tasks associated with this system in the given conditions [18].

The efficiency of the “human-technology-environment” system will hardly increase without the high-quality work opportunities of the working person and the credibility generated by him, on the one hand and the human operator’s high working capacity and reliability, on the other hand the working capacity is the human operator’s feature defined by his/her psycho-physiological functions and characterized with the ability to perform activity of necessary quality in a given period of time.

While the reliability is defined by the human operator’s capability to smoothly do a work of certain parameters in a given period of time. Some labor expenses occur in the mentioned process to be regulated as necessary [10].

The degree to which labor safety is required in ergonomics is directly related to the introduction of sophisticated techniques and technologies that require more mental and physical effort on the part of working staff. This significantly increases the risk of developing injuries and diseases caused by the production process [19].

In this regard, strict adherence to sanitary and hygienic norms is important, especially when using technologies that involve contact with various chemicals, noise, vibration, radiation and special microclimates [7]. In view of all the above, ergonomics:

- Develops the theoretical basis for the work of the staff, taking into account the specifics of the external factors of operation of technical systems [4].
- Objective studies (examines) of the interaction between human, technical system and external factors in order to improve the quality of work of serving personnel [29];
- Develops principles for the creation of the system “human - technology - environment” [21].
- Develops an “ergonomic forecast and hypothesis” to improve the level of human work.
- Establishes methods of study, development and work of the system “human - technology - environment”, which ensures its safety and effectiveness, as well as aesthetic satisfaction of the individuals participating in the work [16];
- Finds and describes the factors that reflect the connection between technical systems and external factors to the quality of the workflow [20].

In view of the above, it is considered that adherence to basic ergonomic principles and implementation in practice is a necessary prerequisite for successful planning and implementation of any work process, including in medicine.

Ergonomics in Medicine. In the field of medicine, there are two groups in need of special attention from ergonomics: people with disabilities (including those with temporary disabilities) and health professionals [1]. Many authors note a high rate of work-related illness among health professionals. Moreover, the incidence of such a disease among medical professionals is significantly higher than that of professionals in other fields [8,14,16,20,23,26]. Given this, it is natural that many medical professions, in order to adhere to the principles of ergonomics, inevitably require a helper who performs less important functions as a helper of physician or junior physician, thus making it easier for the main actor to work, which in turn enhances the quality of service provided [17].

Working conditions have some effect on the women in gestation period. A direct link between maternal occupation and pre-

term birth has been established [30]. Factors such as vibration, noise, physical inactivity, etc. are thought to have a significant effect on a woman's reproductive system, which may lead to premature birth [3,13] or fetal pathology. It is noteworthy that the rate of preterm birth is higher in large industrial cities than in small settlements [17].

Lack of physical activity, which is caused by automation of the work process, as well as strong emotional load and unbalanced diet, is considered to be one of the important risk factors for the development of pathologies of the biliary tract [12].

It is known, that the sight organs of doctors employed in various fields of medicine are more or less under the strain [15]. Eye strain is particularly high in specialties where optical, digital or graduated mechanical devices are regularly used for diagnosis and treatment (laboratory medicine, dentistry, microsurgery, radiology) [6,10].

In general, the eye adapts well to exposure to light, however, in some cases the light can adversely affect the eye and, in extreme cases, cause blindness [9,22]. Because the radiation from different parts of the light spectrum is absorbed and perceived by different areas of the eye [7,26], the shape and degree of damage depends on the geometry of the rays. For example, parallel rays of the sun are particularly dangerous to the retina on which they focus [20,27].

The intensity of the light beam is determined by the radiation energy, so the emission of any spectral composition can be harmful if its intensity exceeds the allowable limit. In particular, infrared rays ($>1.35 \mu\text{m}$) are completely absorbed by the cornea, which causes its damage due to overheating. Ultraviolet radiation of a relatively short wave ($<0.313 \mu\text{m}$) causes conjunctivitis [7,19,22,24].

In medical practice, the eye must be protected not only from radiation, but also from the harmful effects of various microparticles and chemicals, for example, during dental pharmaceutical, anesthetic procedures; In such cases, individual protective equipment is used quite successfully [7,9]. In addition, it should be noted that sometimes protective drugs cause allergies [1], dermatitis [15], fungal diseases [5] or so-called "pathology of respiratory pathways" [21].

A review of the literature data reveals that poor lighting and careless treatment of the organs of vision, including neglect of protective equipment, can lead to tragic results [24].

Medical personnel who have to stand for long periods of time at work (surgeons, dentists, anesthesiologists, etc.) often suffer from venous and lymphatic congestion in the lower limbs [4,29,30], which is one of the most important etiological factors for the formation of varicose veins and/or its recurrence after the surgical treatment [15,295]. On the contrary, being in the sitting position for most of the working time can lead to chronic colitis and constipation [12], increased intraabdominal pressure, and small pelvic vascular pathology, with the formation of varicose hemorrhoids [11,28,30].

Being in a certain posture for a long time, due to the peculiarities of some medical professions, can be accompanied by the influence of the vibration and/or development of micro trauma which can lead to inflammation of the finger joints, decreased elasticity of the cartilage of the joint, eating disorders and degeneration changes - sometimes with the development of focal necrosis [17]. Deforming arthrosis, osteoarthritis, and osteochondrosis may also develop [29].

Almost all medical professions involve a great deal of physical and mental strain, which is associated with significant psycho-emotional stress. This leads to a high incidence of cardiovascular [17,24] and nervous system [18] pathologies among physicians.

Physicians of infectious diseases, District Physicians (Family Physician), Physician Dentists are often at risk of making a

contact with infectious disease. A serious infectious disease can be transmitted to a surgeon, transfusiologist, and dentist by having a contact with the patient's blood and saliva [10,25]. With this in mind, special importance is attached to the ergonomic organization of the work environment and to the professional competence of physicians [10].

Ergonomics in dentistry. Dentistry is one of the most complex and specific fields of medicine in terms of ergonomics. In particular, the characteristics of the patient's treatment, the doctor's position during dental procedures, the correct use of work tools by him as well as noise, vibration, lighting, the aesthetic side of the workplace, etc. in the working process should be taken into account. The theoretical foundations of dental ergonomics, which have been developed and tested over the years, are constantly being improved in accordance with the development of the field, relevant technology and environmental conditions [23,25,26].

In dentistry, patient treatment is not always based on ergonomic principles, because the hardware and the environment often fail to meet the needed requirements. Pressure of huge amount of work dentists have often causes damage to health and contributes to the development of various pathologies [31].

Studies in the Netherlands and Germany show that 89% of dentists have 20-250 bends in their cervical vertebrae, in 61% is observed their rotation along with bends, 36% bend their backs during their work, 25% have inadequate rest, 47% misuse their tools, 65% work without chairs, 55% work continuously for 7 hours, and 75% work under conditions of unsatisfactory lighting and light distribution not meeting the standard, etc. All of the above confirms the inadequate loading of skeletal, muscular, circulatory and other systems of dentists, which ultimately leads to depletion of their reserves, de-compensation, and the development of different diseases/pathology [23].

Therefore, one of the main goals of dental ergonomics is to reduce the pressure on the dentist's muscles, bones, and joints. It is important to consider the improvement of the interior of dental clinics in harmony with ergonomic principles in accordance with the requirements of the time (James M 1994).

In addition, ergonomics establishes the requirement toward a practicing dentist to be aware of all the possible complications that could endanger his/her health [16]. It should be noted that a work environment and equipment that is optimal for one dentist may be unsuitable for another dentist. Often, a dentist's height and physical abilities (depending on age and gender) can be crucial in this regard. Therefore, all dentists should independently assess the working environment and select the conditions that will suit their requirements and meet their physical capabilities [33].

It is known that improper placement of a dental patient in a chair (indirect rather than horizontal) forces the doctor to "move forward", which is due to his/her desire to access the required distance between them and the patient. However, in most cases, the equipment that is needed for work is arranged in such a way that it is difficult, if not impossible, for the doctor to "move" forward, which further complicates the condition of the dentist during the medical procedure and puts him in an ergonomically unfavorable condition [28].

The correct sitting position of working dentists is developed on the basis of anatomy and physiology: 1) the dentist should sit symmetrically, with the straight back and pelvis tilted slightly forward; 2) the forward tilt of the body shall not exceed the limit of 20° from the correct position; 3) The doctor's head should be tilted forward no more than by $20-25^\circ$ in relation to the body; 4) The seating angle between the doctor's body and legs should be within $105-110^\circ$ degrees to avoid overloading the thigh joint. The

legs should be positioned at 45° degrees from each other and perpendicularly to the floor, with the feet positioned symmetrically to the hands, to maintain equilibrium [34]. Maintaining this posture during the course of a doctor's work ultimately results: 1. facilitating intraoral procedures; 2. doctor's fatigue is minimal; 3. the possibility of preventing professional diseases is provided [21].

Frequent changes of active and passive sitting positions during the work process are important for dentists. In the active sitting position, the dentist does not lean on the back of the chair, and the spine is always in physiological lordosis. In the passive position, the back is straightened, but it is rested on the back of the seat. The dynamic shift in these two positions helps to relax the spinal muscles and maintain the ability to work during the day [31].

In order to maintain an ergonomically correct position in the work process, it is also necessary to place the patient properly in the dental chair [33,32].

The ergonomically correct position of the patient involves the correct placement of the torso, spine and jaw, which helps the doctor maintain a proper viewing angle during the treatment and the diagnostic procedure, get the right image in the intraoral mirror, create more workspace and select the right lighting conditions [30].

A 30° elevated position is generally convenient for both the patient and the physician. In addition, it is advisable for the patient to individually select the desired position for each case, depending on the nature of the treatment procedure and health status (heart failure, ischemic heart disease, hypertensive asthma, respiratory problems, some joint and spine pathologies, glaucoma, imbalance, pregnancy, etc.) [24].

Dentist's working tools should be easily accessible and should not be placed in a doctor's field of vision. Otherwise, the doctor's attention is diverted, he/she performs more than necessary rotational movements, causing the muscles of the neck, upper limbs and eyes to strain. This leads to rapid fatigue of the doctor, lowers his/her ability to work and the quality of the performed job. According to the established rules, dental instruments can be placed at the height of the patient's mouth, at the same time, dynamic instruments can be placed at a distance of 30-40 cm from the doctor, and static - at a distance of 20-25 cm [27].

The design of the chair is very important. It should be selected in such a way as to reduce muscle strain, blood pressure, pressure on the nerves, neck and spine, in addition to facilitating the work of the dentist. It should also be convenient for the patient.

The profession of dentistry requires a good support area and proper lighting. Experience shows that lighting is often inadequate, leading to significant eye fatigue, headache, and industrial trauma. The most rational type of lighting is its combined system, with general lighting of the work room and additional lighting of all workplaces. It is necessary to ensure that the lighting is adjusted - by changing its intensity or distance - as needed [34].

The high brightness of the operating field is well ensured by the high-frequency neon lamp, the light source is usually adjusted before the manipulations in the oral cavity. It should be noted that with age, the physician becomes more demanding of light, impairing his/her ability to perceive contrast, color, and darkness [23].

In order to create a satisfactory ergonomic environment for lighting, it is also necessary to consider details such as the color of the ceiling curtains and work equipment, the location of the doctor's workplace in relation to the window, the difference between the wall colors of a lounge and a dental office. It is believed that the ceiling, curtains and work equipment should be soft white, the window should not be in the field of view of the working doctor, the window should at least be covered with blinds, there should be no contrasting difference between

the colors of the doctor's lounge and the procedure room [12].

Noise is an unequal combination of sounds of different strengths and frequencies, which negatively affects the human body [17]. The source of noise is any process that causes a change in local pressure or mechanical vibration and has a frequency (expressed in hertz) and intensity (measured in decibels). The human ear perceives noise in the range of 16 to 20,000 hertz.

Prolonged noise causes tiredness, and later - due to tiredness, impaired ability to work and impaired quality of work performed. Due to the noise, both ears are usually equally damaged [35].

The nonspecific effects of noise on are revealed earlier than the changes in the auditory organ [26]. These include neurotic and asthenic syndromes, which can be complicated by vegetative dysfunction. It is also possible to develop hypertensive-type neurocirculatory syndrome. The noise may support the development of the gastrointestinal tract and metabolism dysfunction, cardiovascular and other pathologies [14].

Among the medical professions where the impact of noise on the physician is significant, dentistry occupies a leading place. The sources of noise in dental clinics are dental drilling machine, compressor, air conditioner, telephone, street noise and more. It has been established that the noise with frequency exceeding 35-40 Hz supports creation of the conditions for the development of the all above-mentioned complications. Therefore, the reducing the impact of noise on the physician is one of the main tasks of ergonomics in dentistry [16,35].

The work of dentists is in constant contact with an irritating factor such as vibration. The word is originated from Latin - "vibrationem" (to shake). Vibration is a complex, periodic, mechanical fluctuation of dense bodies, with its the specific frequency and amplitude. In biology and medicine, vibration is usually associated with fluctuating movements of the whole body as well as of individual organs and tissues which are caused by external factors [30]. There are two types of vibrations: general and local vibrations [28]. The local vibrations are defined as the complex, periodic, mechanical oscillations of a certain frequency and amplitude that are transmitted from different devices to the working body or any part of it. It is clear that this type of vibration affects the dentist.

During local vibration, the peripheral vascular tone changes predominantly. Direct mechanical irritation of vascular smooth muscle cells causes them to spasm, which in turn causes hemodynamic changes in the peripheral zone of the cardiovascular system, which causes an adaptive response of the entire system (1988). Prolonged vibratory irritation of the nerve endings around the blood vessels leads to further disruption of tissue trophism and vasomotor coordination. Individuals who have been subjected to vibration for a long time are also affected by the musculoskeletal system and joints. Due to degenerative changes in the cartilage, arthrosis of the phalanges, wrist, elbow and shoulder joints is common in dentists [26].

It should be noted that prolonged intense action of the fingers, frequent monotonous movements and chronic trauma contribute to the development of various types of chronic tendovaginitis. For the above reasons, the secondary mononeuropathy (30% of cases) and various types of Charpal tunnel syndrome (2.9% of cases) as well as the peripheral neurovascular syndrome are common in dentists. In view of the foregoing, it is clear that adherence to ergonomic principles in dental clinics is necessary for the health of both the dentist and the patient. To comply with ergonomic standards, it is important:

- constantly study the patterns of interaction between people, equipment (technologies) and environmental factors in order to increase the efficiency of staff;

- Ergonomic assessment of working conditions, the dynamic identification of “occupational hazards” - to facilitate the formation of an ergonomic environment that meets the prevailing socio-economic conditions in the country;
- develop ergonomic forecasts and hypotheses about the progress and improvement of the human labor process.

REFERENCES

1. Abelow C. Ergonomics in Dentistry. *Journal of the Massachusetts Dental Society*. 2017;66(1):28-30.
2. Alyahya F, Algarzaie K, Alsubeh Y, Khounganian R. Awareness of ergonomics & work-related musculoskeletal disorders among dental professionals and students in Riyadh, Saudi Arabia. // *Journal of physical therapy science*. 2018;30(6):770-6.
3. Branson BG, Abnos RM, Simmer-Beck ML, King GW, Sidlicky SF. Using motion capture technology to measure the effects of magnification loupes on dental operator posture: A pilot study. *Work*. 2018 Jan 1;59(1):131-9.
4. Catanzarite T, Tan-Kim J, Whitcomb EL, Menefee S. Ergonomics in surgery: a review. // *Female pelvic medicine & reconstructive surgery*. 2018 Jan 1;24(1):1-2.
5. Cervera Espert J, Pascual Moscardó A, Camps Alemany I. Wrong postural hygiene and ergonomics in dental students of the University of Valencia (Spain) (part I). // *European Journal of Dental Education*. 2018 Feb;22(1): e48-56.
6. Cosoroaba MR, Cirin L, Anghel MD, Talpos-Niculescu CI, Argesanu V, Farkas AZ, Negrutiu ML. The use of thermal imaging in evaluating musculoskeletal disorders in dentists. // *Journal of medicine and life*. 2019 Jul;12(3):247
7. De Grado GF, Denni J, Musset AM, Offner D. Back pain prevalence, intensity and associated factors in French dentists: a national study among 1004 professionals. // *European Spine Journal*. 2019 Nov 1;28(11):2510-6.
8. De Sio S, Traversini V, Rinaldo F, Colasanti V, Buomprisco G, Perri R, Mormone F, La Torre G, Guerra F. Ergonomic risk and preventive measures of musculoskeletal disorders in the dentistry environment: an umbrella review. // *Peer J*. 2018 Jan 15;6: e4154.
9. Elliott D. Ergonomic & efficiency advantages of myofunctional orthodontics. // *International journal of orthodontics (Milwaukee, Wis.)*. 2015;26(1):59.
10. Garcia PP, Gottardello AC, Wajngarten D, Presoto CD, Campos JA. Ergonomics in dentistry: experiences of the practice by dental students. // *European Journal of Dental Education*. 2017 Aug;21(3):175-9.
11. Garcia PP, Wajngarten D, Campos JA. Development of a method to assess compliance with ergonomic posture in dental students. // *Journal of education and health promotion*. 2018;7.
12. Gouvêa GR, Vieira WD, Paranhos LR, Bernardino ID, Bulgareli JV, Pereira AC. Assessment of the ergonomic risk from saddle and conventional seats in dentistry: A systematic review and meta-analysis. // *PloS one*. 2018 Dec 17;13(12): e0208900.
13. Grubišić F. Are ergonomic interventions effective for preventing musculoskeletal disorders in dental care practitioners? -A Cochrane Review summary with commentary. // *Musculoskeletal science & practice*. 2019 Sep 14; 44:102061.
14. Hauck I, Erbe C, Nowak J, Hermanns I, Ditchen D, Ellegast R, Oremek G, Groneberg DA, Ohlendorf D. Kinematic posture analysis of orthodontists in their daily working practice. // *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2018 Nov 1;79(6):389-402.
15. Horton MA. Human Factors in Dentistry. // *Prim Dent J*. 2019;8(2):30-33.
16. Hosseini A, Choobineh A, Razeghi M, Pakshir HR, Ghaem H, Vojud M. Ergonomic Assessment of Exposure to Musculoskeletal Disorders Risk Factors among Dentists of Shiraz, Iran. // *Journal of Dentistry*. 2019 Mar;20(1):53.
17. Kanaparthi A, Kanaparthi R, Boreak N. Postural awareness among dental students in Jizan, Saudi Arabia. // *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2015 Dec;5(Suppl 2): S107.
18. Khalil TM. Dentistry: a growing domain for ergonomics. *Ergonomics*. 1974 Jan 1;17(1):75-86.
19. Koni A, Kufersin M, Ronchese F, Travan M, Cadenaro M, Larese FF. Approach to prevention of musculoskeletal symptoms in dental students: an interventional study. // *La Medicina del lavoro*. 2018 Aug;109(4):276-84.
20. Mulimani P, Hoe VC, Hayes MJ, Idiculla JJ, Abas AB, Karanth L. Ergonomic interventions for preventing musculoskeletal disorders in dental care practitioners. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(10).
21. Neves TD, Viana LN, Wajngarten D, Garcia PP. Preclinical dental training: Association between difficulty in performing restorative procedures and the adoption of ergonomic posture. // *European Journal of Dental Education*. 2019 Aug;23(3):373-7.
22. Nokhostin MR, Zafarmand AH. “Musculoskeletal problem”: Its prevalence among Iranian dentists. // *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2016 Apr;6(Suppl 1): S41.
23. Ohlendorf D, Erbe C, Nowak J, Hauck I, Hermanns I, Ditchen D, Ellegast R, Groneberg DA. Constrained posture in dentistry—a kinematic analysis of dentists. // *BMC musculoskeletal disorders*. 2017 Dec 1;18(1):291.
24. Partido BB. Dental hygiene students’ self assessment of ergonomics utilizing photography. // *Journal of Dental Education*. 2017 Oct;81(10):1194-202.
25. Partido BB. Ergonomics calibration training utilizing photography for dental hygiene faculty members. // *Journal of Dental Education*. 2017 Oct;81(10):1187-93.
26. Partido BB, Henderson RP, Kennedy M. Improving the awareness of musculoskeletal disorder risks among dental educators. // *Journal of dental education*. 2020 Jan;84(1):5-12.
27. Pejčić N, Đurić-Jovičić M, Miljković N, Popović DB, Petrović V. Posture in dentists: Sitting vs. standing positions during dentistry work-an EMG study. // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2016;144(3-4):181-7.
28. Plessas A, Bernardes Delgado M. The role of ergonomic saddle seats and magnification loupes in the prevention of musculoskeletal disorders. A systematic review. // *International Journal of Dental Hygiene*. 2018 Nov;16(4):430-40.
29. Pope-Ford R, Pope-Ozimba J. Musculoskeletal disorders and emergent themes of psychosocial factors and their impact on health in dentistry. *Work*. 2020 Jan 1(Preprint):1-9.
30. Rajeswari SR, Gowda TM, Kumar TA, Arya K, Mehta DS. Assessment of interns and postgraduate dental student’s knowledge regarding equipment ergonomics. // *Indian Journal of Dental Research*. 2016 May 1;27(3):256.
31. Ross A. Human factors and ergonomics for the dental profession. // *Dental Update*. 2016 Sep 2;43(7):688-95.
32. Samoladas E, Barmpagianni C, Papadopoulos DV, Gelalis ID. Lower back and neck pain among dentistry students: a cross-sectional study in dentistry students in Northern Greece. // *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2018 Oct 1;28(7):1261-7.
33. Suedbeck JR, Tolle SL, McCombs G, Walker ML, Russell DM. Effects of Instrument Handle Design on Dental Hygienists’

Forearm Muscle Activity During Scaling. // American Dental Hygienists' Association. 2017 Jun 1;91(3):47-54.

34. Tedesco TK, Macedo MC, Agra CM, Mello-Moura AC, Morimoto S. A self-report joint damage and musculoskeletal disorders data among dentists: a cross-sectional study. // Minerva stomatologica. 2018 Apr;67(2):62-7.

35. ZakerJafari HR, YektaKooshali MH. Work-related musculoskeletal disorders in Iranian dentists: a systematic review and meta-analysis. // Safety and health at work. 2018 Mar 1;9(1):1-9.

SUMMARY

ERGONOMIC PRINCIPLES IN MEDICINE AND DENTISTRY (REVIEW)

¹Chomakhashvili N., ²Chomakhashvili Z., ²Zosidze N., ¹Franchuki K.

¹David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi; ²Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia

Ergonomics is the science of labor. The subject of its research is the interrelationship between human, technology and the environment in the labor process. The development of ergonomics is closely related to the level of socio-economic development of the Country. The principles of ergonomics are becoming increasingly important in managing all areas of medicine. Since dentistry is one of the fastest growing areas of medicine in terms of technology, it is important to constantly monitor the requirements of ergonomics in order to ensure technological progress with adequate labor recommendations that will help specialists adapt to innovations and thus improve the quality of service.

In dentistry the effectiveness of the labor process is determined by the qualification of the workers, the specifics of working conditions and the adaptations of the personal to this conditions. The development of the correct recommendations on this issue is one of the most important tasks of ergonomics, however, the practical implementation of such recommendations is somewhat problematic.

The presented review discusses the conditions for introducing ergonomic principles and risk factors that cause the incomplete implementation of these principles. The review is based on the articles published over the past 5 years in journals indexed in the Science Direct, Scopus, and PubMed databases. The analysis of the collected information revealed the necessity of:

- studying of the patterns of interaction between human, equipment (technology) and environmental factors in order to improve the activities of service providers;

- ergonomic assessment of working conditions and dynamic detection of "occupational harmful factors" to create an ergonomic environment reflecting the changes of the socio-economic conditions in the Country;

- development of the theoretical bases of the functioning of the "human-operator", taking into account the operating conditions of technological systems and the peculiarities of environmental factors;

- development of ergonomic prognoses and hypotheses for the development and improvement of the human labor process.

Keywords: ergonomics, dentistry, equipment, technology, environment.

РЕЗЮМЕ

ЭРГОНОМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ В МЕДИЦИНЕ И СТОМАТОЛОГИИ (ОБЗОР)

¹Чомахашвили Н.З., ²Чомахашвили З.Д., ²Зосидзе Н.Р., ¹Франчук К.Р.

¹Грузинский университет им. Давида Агмашенебели, Тбилиси; ²Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Грузия

Развитие эргономики тесно связано с уровнем социально-экономического развития страны. Принципы эргономики становятся всё более значимыми в управлении всеми областями медицины. Поскольку стоматология является одной из самых быстрорастущих областей медицины с точки зрения технологий, важно постоянно следить за требованиями эргономики, чтобы обеспечить технологический прогресс адекватными рекомендациями по труду, которые помогут специалистам адаптироваться к инновациям и, следовательно, повысить качество обслуживания.

В стоматологии эффективность трудового процесса определяется квалификацией обслуживающей рабочей силы, спецификой условий труда и адаптацией работников к этим условиям. Разработка адекватных рекомендаций по этому вопросу является одной из значимых задач эргономики, однако, практическая реализация таких рекомендаций несколько проблематична.

Целью представленного обзора явился анализ текущей и ретроспективной научной литературы глубиной 5 лет (2015-2020 гг.) по вопросам внедрения эргономических принципов в медицину, в частности в стоматологию.

Анализ и синтез ретроспективной и текущей научной литературы диктует необходимость:

- 1) изучения закономерностей взаимодействия человека, оборудования (технологий) и факторов окружающей среды с целью улучшения деятельности обслуживающего персонала;

- 2) проведения эргономической оценки условий труда и динамического выявления «профессиональных вредных факторов» для создания эргономичной среды в медицине, соответствующей изменениям социально-экономических условий в стране;

- 3) разработки теоретических основ функционирования «человека-оператора» с учетом условий эксплуатации технологических систем и особенностей факторов окружающей среды;

- 4) разработки эргономических прогнозов и гипотез для развития и совершенствования трудового процесса.

რეზიუმე

ერგონომიკული პრინციპები მედიცინასა და სტომატოლოგიაში (მიმოხილვა)

¹ნ.ჩომახაშვილი,²ზ.ჩომახაშვილი,²ნ.ზოსიძე,¹კ.ფრანჩუკი

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის უნივერსიტეტი, თბილისი; ²ბათუმის შოთა რუსთაველის უნივერსიტეტი, საქართველო

ერგონომიკის განვითარება მჭიდრო კავშირშია ქვეყნის სოციალურ-ეკონომიკურ განვითარების დონესთან. ერგონომიკის პრინციპები სულ უფრო ფარ-

თოდ იჭრება მედიცინის ყველა სფეროს მართვაში. ვინაიდან სტომატოლოგია ტექნოლოგიური თვალსაზრისით მედიცინის ერთ-ერთი ყველაზე სწრაფად განვითარებადი დარგია, მნიშვნელოვანია ერგონომიკული კუთხით მუდმივი მონიტორინგი, რათა ტექნოლოგიურ წინსვლას თან სდევდეს ადეკვატური შრომითი რეკომენდაციები, რაც ხელს შეუწყობს დარგში დასაქმებულ ადამიანების ადაპტაციას სიახლეებთან და შესაბამისად, მომსახურების ხარისხის ზრდას. სტომატოლოგიაში შრომითი პროცესის ეფექტურობას განსაზღვრავს: მომსახურე პერსონალის კვალიფიკაცია, შრომითი პირობების სპეციფიკა და ამ პირობებთან პერსონალის ადაპტაცია. აღნიშნულის თაობაზე სწორი რეკომენდაციების შემუშავება წარმოადგენს ერგონომიკის ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს ამოცანას, ამასთანავე, ასეთი რეკომენდაციების პრაქტიკული იმპლემენტაცია გარკვეულად პრობლემურია. მოცემული ლიტერატურის მიმოხილვაში გაანალიზებულია ერგონომიკული პრინციპების დანერგვის პირობები და ის რისკ-ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებს ამ პრინციპების არასრულფასოვან რეალიზაციას.

მიმოხილვა მოიცავს „Science Direct“, „Scopus“ და

“PubMed”-ის ბაზებში ინდექსირებულ ჟურნალებში ბოლო 5 წლის მანძილზე გამოქვეყნებულ ნაშრომებიდან მიღებული ინფორმაციის განხილვას და ანალიზს.

სათანადო სამეცნიერო ლიტერატურის წაყარობის განხილვის და ანალიზის შედეგად გამოიკვეთა, რომ აუცილებელია:

1. მომსახურე პერსონალის საკმარისობის გაუმჯობესების მიზნით ადამიანის, ტექნიკის (ტექნოლოგიის) და გარემო ფაქტორების ურთიერთქმედების კანონზომიერებათა გამოკვლევა;

2. სამუშაო პირობების ერგონომიკული შეფასება და „პროფესიული მავნე ფაქტორების“ დინამიკური გამოვლენა, ქვეყანაში სოციალურ-ეკონომიკური პირობების ცვლილების შესაბამისი ერგონომიკული გარემოს შემქმნა მედიცინაში;

3. „ადამიან-ოპერატორის“ მოღვაწეობის თეორიული საფუძვლების შემუშავება ტექნიკური სისტემების ექსპლუატაციის პირობებისა და გარემო ფაქტორთა თავისებურებების გათვალისწინებით.

4. ერგონომიკულ პროგნოზების და ჰიპოთეზების შემუშავება ადამიანის შრომითი პროცესის განვითარება-გაუმჯობესებისათვის.

ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА РАБОТЫ СТАЦИОНАРОВ ГРУЗИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID 19 (ОБЗОР)

¹Бараташвили З.З., ¹Казахашвили Н.А., ²Герзмава О.Х.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили;

²Университет им. Григола Робакидзе, Грузия

Пандемия Covid 19 существенно повлияла на выбор стратегического направления глобального здравоохранения и адекватных форм управления стационарными учреждениями, в том числе и в Грузии. Для реализации гарантий и обеспечения качества медицинской помощи важное значение придается принятию решений доказательного характера, базирующихся на мониторинге и углубленном анализе информации с использованием различных средств программного обеспечения. Однако, на данный момент, в учреждениях здравоохранения отсутствует единая система для реализации концепции непрерывного улучшения качества, что представляет особую необходимость в условиях резкого роста инфицированных COVID 19, требует поиска механизмов, позволяющих обеспечить гарантированный уровень качества медицинской помощи пациентам [1,4,6,9].

Во время пандемии COVID 19 возникла необходимость в разработке множества нормативных актов, затрагивающих все сферы функционирования государственных органов, в том числе здравоохранения, образования, экономики, индустрии туризма, деятельности правоохранительных органов. Большинство из них нацелены на оказание медицинских услуг и непрерывное управление здравоохранением. Основным документом является Постановление правительства Грузии №164, которое является основой для мер по предотвращению возможного распространения нового коронавируса в Грузии и утверждением плана оперативного

реагирования на случаи заболевания, вызванного новым коронавирусом COVID 19.

В условиях пандемии министерству здравоохранения Грузии пришлось адаптироваться к существующим реалиям, возникла необходимость изменений в системе здравоохранения, например: изменились условия оплаты для поставщиков медицинских услуг, участвующих в программе универсального здравоохранения, увеличился период ожидания финансирования, для населения реализован ряд социальных программ в связи с пандемией. Возникла необходимость освободить от налогов импорт определенных медицинских изделий. Обычные клиники временно переквалифицировались в лихорадочные центры, которые являются первым барьером для пациентов с COVID 19 [1,5,11,12].

Созданы элементы информационной инфраструктуры для нужд медицины, положено начало применению и распространению современных информационно-коммуникационных технологий в сфере здравоохранения. Разработанные информационные системы, как правило, носят узконаправленный характер, ориентированный на обеспечение частных функций и задач, отсутствует унифицированный подход к их преобразованию в единую информационную среду.

Следует подчеркнуть, что данная проблема относится к одному из самых затратных и ресурсоемких видов - стационарной помощи. Создание и внедрение эффективных методик экспертизы качества лечебно-диагностического

процесса в стационарах позволит оптимизировать и повысить эффективность их деятельности. Значимым аспектом является разработка единой унифицированной технологии проведения экспертиз для различных служб и профилей стационарной помощи. Такой подход обеспечит взаимодействие экспертов различных уровней и направлений.

В условиях пандемии создание качественных систем управления здравоохранением стало одним из приоритетных направлений здравоохранения, достижение которого не всегда удается. Признание того, что стратегическим направлением системы здравоохранения всех стран является поиск, выбор и адаптация эффективных методов управления качеством медицинских услуг во многих случаях не реализовано. В качестве примера можно привести США, ряд крупных европейских и латиноамериканских стран, где системы здравоохранения не справились с наплывом пациентов. Причина - игнорирование национальных программ повышения качества медицинской помощи, основанных на системном подходе к решению этих проблем и не реализованные учреждениями здравоохранения.

Несмотря на объявленный правительством Грузии план развития системы здравоохранения, до настоящего времени нет унифицированных и эффективных инструментов для управления качеством и также индикаторов, которые обеспечивают стандарт качества. У поставщиков услуг также отсутствует единый подход к реализации концепции непрерывного управления улучшением качества.

Учитывая вышеуказанное, целью исследования явилось изучение проблем продвижения мероприятий по улучшению качества стационарной помощи в условиях нарастающего темпа пандемии COVID 19 в Грузии.

Материал и методы. На основе разработанной унифицированной экспертной карты по оценке качества и технологии оказания медицинской помощи построена математическая модель и использован метод квантификации для формирования единой региональной системы автоматизированного мониторинга уровня качества оказываемой медицинской помощи в стационарах. Использование данной системы мониторинга качества медицинской помощи (КМП), позволяет с помощью статистических методов осуществлять управление КМП; формировать по конкретным параметрам (нозология, пол, возраст, тяжесть состояния) однородные группы больных и оценивать качество оказанной им медицинской помощи; осуществлять мониторинг и проведение сравнительного анализа КМП в работе отдельных врачей, структурных подразделений, учреждений в целом, создать базу данных результатов, проведенных по единой технологии, экспертиз во всех лечебно-профилактических учреждениях на уровне региона.

В процессе проведения исследования осуществлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработаны дизайн исследования, статистический инструментарий и программное обеспечение для автоматизированной информационной системы по оценке результатов экспертизы качества и технологии оказания медицинской помощи в стационаре, проведена обработка и анализ отчетных данных.

Применение экспертной карты, как унифицированного формализованного экспертного инструмента, для оценки КМП в стационаре, позволяет выявить проблемные зоны в технологическом процессе оказания медицинской помощи, установить конкретный уровень, на котором имеются дефекты и разработать предложения по устранению причин их возникновения.

Количественная оценка деятельности стационарного медицинского учреждения, проводимая по группам процессуальных индикаторов и интегрированному показателю по оценке КМП с использованием единой унифицированной технологии, обеспечивает ее применение на ведомственном (от оценки работы каждого врача и структурного подразделения до учреждения, службы и региона в целом) и вневедомственном уровнях. Совокупность осуществляемых на внутриведомственном уровне организационно взаимосвязанных операций по обработке информации для оценки КМП с использованием автоматизированной информационной системы обеспечивает принятие управленческих решений по обеспечению качества медицинской помощи.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась на основе общепринятых статистических методов: группировка, шифровка, сводка, формирование аналитических таблиц, расчет относительных и средних величин, определение достоверности разности полученных результатов с использованием параметрических и непараметрических методов статистического исследования.

Проблемы распространения COVID-19 в Грузии.

В условиях пандемии коронавирусной инфекции система здравоохранения испытывает колоссальную нагрузку и от грамотной мобилизации всех ресурсов (организационные, финансовые, кадровые) зависит, без всякого преувеличения, будущее страны. На сегодняшний день приняты важнейшие решения, необходимые для сохранения финансовой устойчивости системы здравоохранения — от слаженных действий исполнительных органов власти в сфере здравоохранения, системы медицинского страхования и медицинских организаций во многом зависит ситуация, связанная с коронавирусной инфекцией на местах.

По состоянию на 11:10 ч. 17 сентября 2020 г., количество подтвержденных случаев инфицирования COVID-19 в Грузии, за исключением оккупированных территорий, составляет 2 937. В то же время 41 гражданин Грузии инфицирован за пределами страны и перевезен в Грузию на лечение. 1 422 из них уже полностью выздоровели, 19 скончались. Кроме того, 6 663 находятся на 8-дневном обязательном карантине, а 836 — под наблюдением врачей в медицинских учреждениях.

Пандемия внесла значительные коррективы в деятельность всех медицинских организаций, направленных на реализацию мер по своевременной диагностике, лечению и снижению рисков распространения COVID-19. В целях защиты пациентов от угрозы распространения коронавирусной инфекции внесены изменения в оказание плановой медицинской помощи по заболеваниям, не связанным с COVID-19. Развернута массовая лабораторная диагностика на коронавирус, проводится более 1000 анализов в день. Все лаборатории, диагностирующие COVID-19, включены в систему обязательного медицинского страхования. Учреждения здравоохранения несут дополнительные расходы в связи с пандемией: приобретение медикаментов и других материальных запасов, в том числе средств индивидуальной защиты, расходных материалов для организации карантинных мероприятий, а также на выплаты заработной платы медицинским работникам. Оснащению медицинским оборудованием для оказания медицинской помощи при COVID-19 уделяется особое внимание. Проводится аналитическая и экспертная работа по оценке распространения ОРВИ и внебольничных пневмоний с целью прогнозирования ситуации с COVID-19.

Крайне актуальной остается работа по информированию граждан, что является приоритетом деятельности по снижению распространения COVID-19 и проведению противоэпидемических мероприятий. Основные вопросы, которые поступают, касаются соблюдения режима самоизоляции, сдачи анализов, выдачи листков нетрудоспособности, организации медицинской помощи на дому, помощи волонтеров. В этой связи крайне значимо использование вакцины от COVID-19, что представляет жизненно важную проблему [5,7,9].

Одной из значимых задач правительства Грузии по развитию системы здравоохранения явилось сохранение географического доступа к медицинским услугам и обеспечение преемственности с приоритетным развитием профилактической и первичной медико-санитарной помощи. В этой связи приоритетным направлением признан внедрение систем управления качеством медицинских услуг, включая обоснование новых показателей качества, их систематический мониторинг и интеграцию в формы отчетности, включение в механизмы аудита и аккредитации.

Особое внимание уделено модернизации стационаров, мониторингу качества оказываемой помощи, интенсификации использования коечного фонда. Это подтверждается и статистическими данными – в частности, несмотря на незначительный рост коечного фонда (в основном, за счет крупных, многопрофильных частных клиник), существенно приблизились к международным стандартам такие показатели, как нагрузка и оборот коечного фонда (таблица 1).

Методы контроля качества лечебно-диагностического процесса в условиях пандемии COVID-19.

Создание и внедрение эффективных методов контроля качества лечебно-диагностического процесса в медицинских учреждениях оптимизирует ресурсы и повышает эффективность их деятельности. Важно улучшать качество посредством вовлечения всех заинтересованных сторон в сектор здравоохранения.

Стационарное лечение пациентов с COVID-19 предусматривает: этиотропное лечение; патогенетическое лечение; симптоматическое лечение; антибактериальную терапию при осложненных формах; мониторинг клинических и лабораторных показателей.

Безусловно, в этой связи, необходимыми компонентами управления качеством здравоохранения являются систематическое использование данных для планирования, управления, измерения и изучения процесса принятия решений,

что позволяет идентифицировать большие объемы данных и использовать их с целью улучшения результатов.

Механизмы управления и контроля качества медицинских услуг не являются универсальными для всех стран и должны быть адаптированы к специфике общества. В этой связи в Грузии придерживаются методик, предложенных Европейским союзом, которые позволяют использовать стандартные методики управления и мониторинга качества предоставляемых медицинских услуг:

- индивидуальное решение проблемы - отличительной чертой этого подхода является отсутствие взаимозависимости в улучшении, которое может быть достигнуто одним человеком (в этом случае отдельным врачом, медицинской сестрой);

- быстрое решение проблем в команде - этот подход к улучшению делает акцент на достижении результатов как можно быстрее за счет исключения побочных задач;

- систематическое групповое решение проблем – это наиболее оптимальный подход, в котором задействован весь коллектив стационара.

Проблемы, возникшие за последнее время в системе здравоохранения Грузии, связанные с существенным ростом числа пациентов с COVID-19, нуждающихся в госпитализации, свидетельствуют, что несмотря на, казалось бы благоприятные показатели, положение дел с персоналом, который должен быть задействован в специализированных стационарах, неудовлетворительное (таблица 2).

Как свидетельствуют приведенные данные, сокращение среднего медицинского персонала и других работников, обеспечивающих функционирование стационара, на фоне выраженного роста численности врачей, безусловно тормозит осуществление мер, направленных на повышение качества сестринского обслуживания пациентов.

Следует учесть, что качество оказанной медицинской помощи во многом зависит от времени между обнаружением инфекции и поступлением больного на лечение, способов его транспортировки (что особенно важно, учитывая опасность дополнительных контактов с окружающими), отношения больного к своему здоровью, готовности сотрудничать с медицинским персоналом. Вышеизложенное зависит от социального статуса больного, его образования, возраста и пола, что необходимо учитывать в процессе деятельности специализированных стационаров, тем более, что клиническое течение COVID-19 имеет ряд характерных особенностей (таблица 3).

Таблица 1. Динамика изменения показателей нагрузки и оборота коечного фонда стационарных медицинских учреждений Грузии (2008-2018 гг.)

По данным 2018 г. число больниц и мед. центров - 271	Число коек	На 100.тыс. населения	Нагрузка койки (дни в году)	Среднее пребывание пациента на койке (дни)	Оборот койки (среднее число пациентов на койке в течение года)
2008	14069	365.6	192.0	3.0	26.2
2009	13633	357.4	148.2	6.3	23.4
2010	13378	353.3	160.0	6.4	25.2
2011	12599	335.4	173.6	7.0	24.8
2012	11348	304.3	228.9	7.0	32.7
2013	11600	312.0	181.4	5.4	33.6
2014	11675	313.9	188.3	5.2	36.3
2015	12830	344.4	193.3	5.3	36.4
2016	13840	371.3	189.3	5.0	37.8
2018	15084	404.6	180.5	5.2	35.0

Таблица 2. Динамика роста численности персонала (в том числе врачей) в стационарах Грузии

Год	Персонал, работающий в стационарных учреждениях	На каждые 100 тыс. населения	Врачи, работающие в стационарных учреждениях	На каждые 100 тыс. населения
2008	30164	783.8	7881	43.9
2009	30765	806.5	8137	43.8
2010	30994	818.5	8404	43.2
2011	28319	753.9	7942	40.7
2012	24042	644.7	7951	33.1
2013	25953	698.1	9385	36.2
2014	26982	725.4	9680	42.0
2015	30460	817.7	10699	50.2
2016	31391	842.1	11822	49.1
2017	35121	942.1	13126	52.1
2018	39514	1060.3	15543	52.6

Таблица 3. Динамика изменений состояния пациентов с COVID-19

Динамика процесса	Признаки
Начальные проявления в первые дни заболевания	Субплевральные участки уплотнения по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее, с утолщением перегородок (симптом «бульжной мостовой») или без них; <ul style="list-style-type: none"> • Участки уплотнения по типу «матового стекла» округлой формы перибронхиального расположения, с консолидацией или без, с утолщением перегородок (симптом «бульжной мостовой») или без них; • Сочетание участков «матового стекла» и консолидации с симптомом «обратного ореола» и других признаков организуемой пневмонии; • расположение изменений двухстороннее, преимущественно периферическое
Положительная динамика изменений / стабилизация	Преобразование участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации (нарастание плотности измененных участков легочной ткани) без видимого увеличения объема (протяженности) поражения легких; <ul style="list-style-type: none"> • Формирование картины организуемой пневмонии; • Уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани
Отрицательная динамика изменений (прогрессирование)	Нарастание изменений: <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение размеров (протяженность, объем) имевшихся участков уплотнения по типу «матового стекла»; • Появление новых участков «матового стекла»; • Слияние отдельных участков «матового стекла» в более крупные уплотнения вплоть до субтотального поражения легких; • Выраженность участков «матового стекла» по-прежнему значительно преобладает над консолидацией. Появление новых признаков других патологических процессов: <ul style="list-style-type: none"> • левожелудочковая недостаточность (гидростатический кардиогенный отек легких, двухсторонний плевральный выпот), • респираторный дистресс-синдром (отек легких) • бактериальная пневмония (новые локальные участки консолидации, левосторонний плевральный выпот) • абсцесс легкого и множественные септические эмболии
Картина респираторного дистресс-синдрома	Обычно наблюдается: <ul style="list-style-type: none"> • Двухсторонние субтотальные уплотнения легочной ткани по типу консолидации и «матового стекла» • Расположение в средних и верхних отделах легких • Вздутие базальных сегментов • Градиент уплотнений в зависимости от положения пациента (на спине, на животе) • Симптом воздушной бронхографии Не наблюдается (при отсутствии недостаточности кровообращения): <ul style="list-style-type: none"> • Линий Керли, перибронхиальных муфт • Расширения левых камер сердца, сосудистой ножки сердца • Жидкости в плевральных полостях • Уменьшение размеров участков консолидации и «матового стекла» (картины организуемой пневмонии)
Разрешение	<ul style="list-style-type: none"> • Длительность существования изменений в легких может существенно превышать сроки клинических проявлений инфекции • Наличие остаточных уплотнений в легочной ткани не влияет на длительность терапии инфекционного заболевания и не является показанием к ее продолжению в отсутствие клинических проявлений острого воспалительного процесса

Учитывая тот факт, что число пациентов с COVID-19 до последнего времени в сравнении с другими странами было небольшим, нами предложена схема осуществления экспертизы качества медицинской помощи, которая должна проводиться на I ступени заведующими отделениями, на II ступени – менеджером по клинической работе, на III ступени - медицинским советом учреждения.

Результаты экспертизы деятельности заведующих отделениями по коррекции диагноза и лечения по трем нозологиям показали, что предварительный диагноз был скорректирован в 59 (39,3%) случаях, в 12 (8,0%) не скорректирован ввиду атипичного течения болезни и необходимости проведения дополнительных методов исследования, в 4 (2,6%) случаях больные заведующими не были осмотрены.

Установлено, что клинические диагнозы нуждались в коррекции сопутствующих заболеваний и не скорректированы в 12 (8,0%) случаях, они не скорректированы и в заключительных диагнозах в 11 (7,3%) случаях.

III ступень экспертизы проводит целевую экспертизу качества медицинской помощи в случаях: поступление письменных жалоб застрахованного, его законного представителя и страхователя на качество медицинской помощи; необходимости подтверждения надлежащего объема и качества медицинской и лекарственной помощи по случаям, отобраным при медико-экономическом контроле; внутрибольничного инфицирования и осложнений.

Изучение мнения больных, получающих лечение, показало, что не удовлетворены работой заведующих отделениями 8,1±1,1 на 100 опрошенных, работой среднего медицинского персонала - 6,8±1,1, работой лечащих врачей - 5,7±0,9. Причинами неудовлетворенности явились отсутствие консультации зав. отделениями, поспешность в работе врачей, недостаточное внимание к больным. Не удовлетворены результатами 24,8 на 100 опрошенных, несвоевременность проведенных обследований отметили 18,0, недовольны осмотром лечащего врача - 19,0. На недостаточность медикаментозного обеспечения указали 24,4±2,5 на 100 опрошенных пациентов. Питание считают хорошим 70,8±2,6 пациентов, не удовлетворены санитарным состоянием около 10 из 100 опрошенных.

Выводы. 1. Качество лечебно-диагностического процесса характеризуется множеством количественных показателей. Формирование групп процессуальных индикаторов из числа вопросов оптимизирует принятие решений по устранению выявленных дефектов и объективизирует коллегиальное управление уровнем профессиональной деятельности медицинского учреждения.

2. Значимым аспектом мониторинга медицинской службы является многоуровневая система мониторинга, которая предполагает наличие системы мониторинга на разных уровнях управления медицинским учреждением.

3. Использование математической модели и метода квантификации для создания автоматизированной информационно-аналитической системы мониторинга качества медпомощи позволяет оценивать качественные признаки в количественном эквиваленте.

4. Автоматизированная система мониторинга качества медицинской помощи позволяет с помощью статистических методов формировать по конкретным параметрам (нозология, пол, возраст, тяжесть состояния) однородные группы больных и оценивать качество оказанной им помощи; осуществлять мониторинг и проведение сравни-

тельного анализа работы отдельных врачей, структурных подразделений, учреждения в целом.

5. Проведенный в динамике анализ качества медицинской помощи в стационарах выявил наличие значительного резерва для дальнейшего его совершенствования и улучшения. Наибольшее количество дефектов организации и технологии медицинской помощи отмечается в двух блоках: качество ведения медицинской документации и проведение диагностических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Tawfiq J. A., Memish Z. A. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) // Expert review of anti-infective therapy. 2017; 15(3): 269–275.
2. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment The official website of the Government of Canada URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019->
3. European Commission. Novel coronavirus 2019-nCoV URL: https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en 21. FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV)
4. Public Health England. Investigation and initial clinical management of possible cases of novel coronavirus (2019-nCoV) infection URL: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases-of-investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection>
5. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Trading as Royal Pharmaceutical Society. Wuhan novel coronavirus URL: <https://www.rpharms.com/resources/pharmacy-guides/wuhan-novel-coronavirus> 49.
6. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for healthcare professionals on human infections with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html>
7. Wu P. et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020 //Eurosurveillance 2020; 25(3).
8. Zhang L, Liu Y. Potential Interventions for Novel Coronavirus in China. J Med Virol 2020. doi:10.1002/jmv.25707.
9. Abramowicz J.S., Basseal J. Заявление о позиции WFUMB: как безопасно проводить ультразвуковое исследование и обеззараживать ультразвуковое оборудование в условиях COVID-19 // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020. № 1. С. 12–23.
10. Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д., Алехин М.Н., Катрич А.Н., Кабин Ю.В., Ветшева Н.Н., Худорожкова Е.Д. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020; 1:24–45.
11. Open access epidemiological data from the COVID-19 outbreak. Lancet Infect Dis. 2020; 20: 534.
12. Estimation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) burden and potential for international dissemination of infection from Iran. Ann Intern Med. 2020; 172: 699-701
13. WHO. Emergencies preparedness, response: pneumonia of unknown cause. China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> Date: Jan 5, 2020
14. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): situation report—170. <https://www.who.int/docs/default-source/coro->

naviruse/situation-reports/20200708-covid-19-sitrep-170.pdf?sfvrsn=bca86036

SUMMARY

PROBLEMS OF MONITORING THE QUALITY OF HOSPITALS IN GEORGIA IN THE CONTEXT OF THE COVID 19 PANDEMIC (REVIEW)

¹Baratashvili Z., ¹Kazakhstanvili N., ²Gerzma O.

¹Tbilisi State University; ²Grigol Robakidze University, Tbilisi, Georgia

The purpose of the study - scientific justification, development and implementation of an automated information system for assessing the results of the examination of quality and technology of medical care in hospitals at the regional level.

Based on the developed unified expert map for assessing the quality and technology of medical care, a mathematical model is built and the quantification method is used to form a unified regional system for automated monitoring of the quality of medical care in hospitals. The use of this system of monitoring the quality of medical care allows using the statistical methods to manage the quality of care; to form homogeneous groups of patients according to specific parameters (nosology, gender, age, severity of condition, etc.) and evaluate the quality of the Health Care provided to them; monitor and conduct a comparative analysis of the quality health care in the work of individual doctors, structural divisions, and for institution as a whole, create a database of results carried out according to a unified.

The quality of the diagnostic and treatment process is characterized by many quantitative indicators. The formation of seven groups of process indicators from the number of questions included in the developed formalized expert map concentrates the attention of experts on the main logical stages of medical activity, optimizes decision-making on eliminating identified defects and objectifies collegial management of the level of professional activity of a medical institution.

Using a mathematical model and a quantification method to create an automated information-analytical system for monitoring the quality of medical care allows us to evaluate the qualitative features in quantitative terms. The unified technology for conducting examinations allows you to coordinate expert work at the intra-departmental and extra-departmental levels, carry out cross-expertise and determine the reliability of the examination.

The introduction of formalization in the work on examination of hospital quality and the use of an automated system for monitoring the quality of medical care, allows using statistical methods to generate specific ones. parameters (nosology, gender, age, severity of condition, etc.) are homogeneous groups of patients and assess the quality of care provided to them to monitor and conduct a comparative analysis of the work of individual doctors, structural divisions, the institution as a whole create a database of the results of the examinations carried out by a single technology in all medical institutions at the regional level.

A dynamic analysis of the quality of medical care in hospitals revealed the presence of a significant reserve for its further improvement. The greatest number of defects in the organization and technology of medical care is noted in two blocks: the quality of medical records and diagnostic measures.

Keywords: assessing medical care quality, automated information system for monitoring.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА РАБОТЫ СТАЦИОНАРОВ ГРУЗИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID 19 (ОБЗОР)

¹Бараташвили З.З., ¹Казахашвили Н.А., ²Герзмава О.Х.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавახишвили; ²Университет им. Григола Робакидзе, Грузия

Целью исследования явилось изучение проблем продвижения мероприятий по улучшению качества стационарной помощи в условиях нарастающего темпа пандемии COVID 19 в Грузии.

На основе разработанной унифицированной экспертной карты по оценке качества и технологии оказания медицинской помощи (МП) построена математическая модель и использован метод квантификации для формирования единой региональной системы автоматизированного мониторинга уровня качества медицинской помощи (КМП), оказываемой в стационарах. Использование данной системы мониторинга качества медицинской помощи позволяет с использованием статистических методов осуществить управление КМП; формировать по конкретным параметрам (нозология, пол, возраст, тяжесть состояния) однородные группы больных и оценить качество оказанной им МП; осуществить мониторинг и проведение сравнительного анализа КМП в работе отдельных врачей, структурных подразделений, учреждения в целом.

Согласно данным исследования следует заключить, что качество лечебно-диагностического процесса характеризуется многими количественными показателями. Формирование семи групп процессуальных индикаторов из числа вопросов, входящих в разработанную формализованную экспертную карту, концентрирует внимание экспертов на основных логических этапах врачебной деятельности, оптимизирует принятие решений по устранению выявленных дефектов и объективизирует коллегиальное управление уровнем профессиональной деятельности медицинского учреждения.

Проведенный в динамике анализ КМП в стационарах выявил наличие значительного резерва для дальнейшего его совершенствования и улучшения. Наибольшее количество дефектов организации и технологии МП отмечается в двух блоках: качество ведения медицинской документации и проведение диагностических мероприятий.

რეზიუმე

საქართველოს სტაციონარული დაწესებულებების მუშაობის ხარისხის მონიტორინგის პრობლემები COVID 19 -ის პანდემიის პირობებში (მიმოხილვა)

¹ზ.ბარათაშვილი, ¹ნ.ყაზახაშვილი, ²ო.გერზმავა

¹თბილისის ი.ჯავახიშვილის სახ.სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²გრ.რობაკიძის სახ.უნივერსიტეტი

კვლევის მიზანი - სტაციონარული დაწესებულებების ხარისხის მონიტორინგის პრობლემების შესწავლა COVID 19-ის პანდემიის პირობებში.

ერთიან ექსპერტულ რუკაზე დაყრდნობით, სამედიცინო მომსახურების ხარისხის და ტექნოლოგიის შესაფასებლად, შემუშავებულია მათემატიკური მოდელი. ერთიანი რეგიონული სისტემის სამედიცინო მომსახ-

ურების ხარისხის ავტომატური მონიტორინგისათვის სტაციონარებში გამოყენებულია რაოდენობრივი მეთოდი. ამ სისტემის გამოყენება საშუალებას იძლევა სტატისტიკური მეთოდების მეშვეობით შეფასდეს სამედიცინო მომსახურების და მართვის ხარისხი; შეიქმნას ინდივიდუალური ექიმების, სტრუქტურული განყოფილებების და მთლიან დაწესებულებაში სამედიცინო მომსახურების ხარისხის მონიტორინგის შედეგად მიღებული შედეგების მონაცემთა ბაზა; კონკრეტული პარამეტრების მიხედვით (ნოზოლოგია, სქესი, ასაკი, მდგომარეობის სიმძიმე) პაციენტთა ჰომოგენური ჯგუფების ჩამოყალიბდეს, აგრეთვე შეფასდეს გაწეული სამედიცინო მომსახურების ხარისხი.

ნაჩვენებია მართვის გაუმჯობესების მეთოდოლოგია, რომელიც გამოიყენება სხვადასხვა სიტუაციებში: პრობლემის ინდივიდუალური გადაწყვეტა; გუნდში პრობლემების სწრაფი გადაჭრა; პროცესის გაუმჯობესება.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ შემდეგი დასკვნები:

1. დიაგნოსტიკური და მკურნალობის პროცესის ხარისხი ხასიათდება მრავალი რაოდენობრივი

მაჩვენებლით. პროცესის ინდიკატორების შვიდი ჯგუფის ფორმირება შემუშავებულია კვლევის რუკაში შეტანილი კითხვების რაოდენობიდან გამომდინარე, რომლებიც კვლევის ყურადღებას ამახვილებს სამედიცინო საქმიანობის ძირითად ლოგიკურ ეტაპებზე. ახდენს გადაწყვეტილების მიღების ოპტიმიზაციას ხარვეზების აღმოფხვრასთან დაკავშირებით, ობიექტურს ხდის სამედიცინო დაწესებულების პროფესიულ საქმიანობას.

2. მათემატიკური მოდელის და რაოდენობრივი მეთოდის გამოყენებით სამედიცინო დახმარების ხარისხის მონიტორინგის ავტომატური საინფორმაციო-ანალიტიკური სისტემის შექმნა საშუალებას იძლევა ხარისხობრივი მაჩვენებლები შეფასდეს რაოდენობრივი მაჩვენებლების ექვივალენტურად.

3. სამედიცინო დაწესებულებებში სამედიცინო მომსახურების ხარისხის დინამიკურმა ანალიზმა გამოავლინა მისი შემდგომი დახვეწის, გაუმჯობესების და სამედიცინო დოკუმენტაციის სამეცნიერო დასაბუთებული ავტომატიზირებული ინფორმაციის სისტემის შემუშავების და დანერგვის აუცილებლობა.

ПРАВОВОЙ РЕЖИМ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ В МЕЖДУНАРОДНОМ ЧАСТНОМ ПРАВЕ

¹Слипченко С.А., ¹Шишка А.Р., ²Булеца С.Б., ¹Шишка Н.В., ¹Слипченко А.С.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел;

²Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина

На сегодняшний день вопросы, связанные с регулированием отношений донорства, привлекают все больше внимания специалистов международного права. Развитие и правовая значимость таких отношений обусловлены тем, что основной задачей их регламентации является снижение уровня смертности среди тяжелобольных людей и обеспечение реализации естественного права человека на жизнь и охрану здоровья. Причем реализация по спасению жизни, восстановлению или улучшению состояния здоровья одного человека (реципиента) может быть достигнута в определенных случаях лишь за счет органов другого лица (даже умершего).

Несмотря на то, что жизнь и здоровье каждого человека является одной из главных ценностей всего мирового сообщества, перед юриспруденцией стоит задача выработать определенные стандарты правового регулирования тех или иных отношений в сфере медицины (донорства). Это привело к формированию единого международно-правового массива (создать единое правовое поле¹), но и созданию ориентиров при формировании и реформировании внутреннего законодательства для тех стран, которые развиваются в направлении универсализации к единому правовому полю.

¹Более детально об этом здесь: Slipchenko S.A., Shishka A. R. Posthumous organ donation: at the way of creation of a national legal approach. Journal of the National Academy of Legal Sciences of Ukraine / editorial board: O. Petryshyn et al. Kharkiv : Pravo, 2018. Vol. 25, № 4. С. 119–133; Слипченко С. А., Шишка А. Р., Булеца С. Б., Синегубов О. В., Грынько Р. В. Состояние международного правового регулирования посмертного донорства: на пути к унификации (обзор) // Georgian Medical News; October 2018, Vol. 283 Issue 10, p. 175–179.

Одним из таких вопросов является определение правового режима донорских органов, что составляет предмет и цель этого научного поиска.

Необходимо отметить, что особый интерес к предмету данного исследования проявляли ученые разных периодов развития цивилистической или иной отраслевой мысли. В частности, указанной проблематикой занимались: Э.М. Алсинбаева [1], Г.В. Аникина [2], Я. Броун [3], М. С. Брюховецкая [4], С. Б. Булеца [5; 6], Т. Вуу [7], А. А. Герц [8], И. И. Горелик [9], А. Джорж [10], Д. С. Донцов [11; 12], Е. Ф. Евсеев [13], Д. П. Кобяков [14], Т. Г. Кудашова [15], Л. И. Кулицкая [16], П. Луков [17], Р. А. Майданик [18], М. Н. Малейна [19-21], Н. А. Маргацкая [22], А. Минталова [23], Р. Нвабуиз [24], А. Г. Пелагеша [25], М. Д. Прилуков [26], И. Р. Пташник [27], Р. Рао [28], И. Я. Сеньюта [29], В. М. Скрипник [30], С. А. Слипченко [31-33], Е. Н. Степанова [34], Р. А. Стефанчук [35], Р. Хардкастл [36], А. Р. Шишка [33,37].

Несмотря на большой интерес к этой тематике, до сих пор вопрос о правовом режиме органов человеческого тела, как и тела в целом, остается дискуссионным. Так, не обращая внимания на высказанную в юридической литературе точку зрения, что их судьба сегодня определяется специальным законодательством, не относящимся к сфере частного права, а представляющим собой совокупность норм административного права (например, определение места захоронения, установление санитарных норм) и уголовного права (например, установление за надругательство над телами и местами захоронения) [38], необходимо отметить, что органы и тело умершего человека являются объектом именно частного

права, а публично-правовые способы и средства правового воздействия являются лишь субсидиарными инструментами для обеспечения стабильности правового регулирования и надлежащей охраны прав и интересов субъектов частно-правовых отношений.

В то же время, у сторонников позиции, согласно которой считается, что тело (органы) является объектом частного права, можно выделить два основных правовых похода. Первый – все тело и органы признаются собственностью (квазисобственностью) [17]. При этом одни считают, что органы являются собственностью даже в живом теле, другие – что только после их отделения от тела человека. Другой подход сводится к принципу «нет собственности в теле человека» [10,39], а соотношение человека и его тела рассматривается скорее как автономия, в частности, через право на неприкосновенность частной жизни, а также через право на личную неприкосновенность. Как утверждает Р. Рао, если собственность состоит из «пакета прав», направленных на удовлетворение частных интересов, которые принадлежат лицу, то и частная жизнь также может быть охарактеризована как совокупность личных интересов относительно своего тела (владеть им, отстранять от этого блага других). Однако, в отличие от собственности (имущества), частная жизнь, личная неприкосновенность не могут использоваться другими лицами, и тем более передаваться [28].

Результаты и обсуждение. Проанализировав ту точку зрения, сторонники которой считают, что тело живого человека и органы в живом теле являются объектами гражданских прав [40], можно утверждать, что человек после искоренения рабства рассматривается лишь субъектом, а не объектом правоотношений. Более того, в юридической литературе неоднократно отмечалось, что в философии и логике понятие объекта всегда раскрывается через противопоставление его субъекту, через проявление внешнего характера первого по отношению ко второму. Учитывая, что человек не может существовать без своего тела, а человек – это всегда субъект, то в отношении тела человека исчезает такой признак, как внешний характер. Поэтому тело живого человека не может рассматриваться как объект права. Причем таким оно не является как в целом, так и в отношении любой его части, которые в их системе представляют единое понимание человека. В связи с этим можно согласиться с выражением «нет собственности в теле человека» [10,39].

Вместе с тем, извлечение органов человека при жизни или смерть последнего меняет режим как органов, так и тела в целом. Они перестают быть одним целым с человеком. И, основываясь на классическом для стран германской системы правопонимания объектов, можно утверждать, что извлеченный орган, как и тело умершего человека, полностью подпадают под понятие вещи [21,22,27,41,42]. А именно, представляют собой вещи как предметы внешнего от человека материального мира, которые доступны к владению и способны удовлетворять потребности участников гражданских (частных) правоотношений.

Действительно, тело умершего человека является предметом внешнего по отношению к другим людям материального мира. Таким же предметом внешнего мира становится извлеченный орган по отношению к живому донору. Эти объекты доступны к владению. Что касается полезных свойств тела умершего человека или извлеченного органа, то они могут использоваться для трансплантации и (или) изготовления биоимплантов, генный материал может использоваться для осуществления репродуктивных технологий

(искусственное оплодотворение, суррогатное материнство). Учитывая то, что органы и другие анатомические материалы тела могут использоваться при проведении научных исследований, медико-биологических исследований и в учебном процессе, они представляют собой определенную ценность для научных, медицинских или учебных заведений. Встречаются и другие способы использования извлеченных органов и тел умерших людей.

Следовательно, орган, извлеченный из живого донора, и тело умершего человека имеют все вышеперечисленные признаки вещей.

Вместе с тем, в странах романо-германской, и англосаксонской правовых семей вещи (предметы материального мира) традиционно охватываются таким понятием, как имущество. А имущество – это всегда благо, которое оценивается в денежном эквиваленте и способно быть объектом имущественного права; материальный актив, который имеет экономическую ценность. Более того, вещь, как вид имущества, рассматривает и Европейский суд по правам человека («The Former King Of Greece and Others v. Greece», заявление № 25701/94, решение от 23 ноября 2000 г.; «Sporrong and Lonnroth v. Sweden», решение от 23 сентября 1982 г., заявления №№ 7151/75; 7152/75, серия А, № 52; «Novoseletskiy v. Ukraine», заявление № 47148/99, решение от 22 февраля 2005 г.).

Таким образом, если орган, извлеченный из живого донора, или тело умершего человека имеют все признаки вещей, а вещь – это благо, которое способно оцениваться в денежном эквиваленте, то есть способно иметь экономическую ценность и быть объектом имущественного права, то и извлеченный орган человека (тело умершего человека) должны иметь указанные признаки. В противном случае они не являются вещами в юридическом значении этого слова [37,43].

В то же время, в абз. 3 ч. 2 ст. 3 Хартии основных прав Европейского Союза и ст. 21 Конвенции о правах человека и биомедицине установлено, что тело человека и его части как таковые не должны быть источником получения финансовой выгоды (источником наживы) [44]. Такой подход отображен во внутреннем законодательстве большинства стран мира и позитивно воспринят представителями разных социальных групп, религий, культур, народов [45]. Также определенные предостережения относительно использования тела человека в промышленных или коммерческих целях отображены и в Директиве 98/44/ЕС Европейского парламента и Рады от 6 июля 1998 года «О правовой охране биотехнологических изобретений». В частности, в ней закреплен принцип, согласно которому тело человека на разных этапах его формирования и развития, включая зародышевые клетки, как и простое открытие одного из элементов или одного из его продуктов, включая последовательность или частичную последовательность человеческого гена, не подлежит патентованию [46]. Поэтому может сложиться впечатление, что общий альтруистический подход относительно донорства указывает на то, что орган, извлеченный из живого донора или тела человека, который умер, не является имуществом, а представляет собой исключительно личные неимущественные материальные блага. А это, соответственно, ставит под сомнение обоснованность вывода о том, что они носят имущественный характер, являются вещами (в юридическом смысле этого слова).

Вместе с тем, во-первых, бесплатные договоры способны порождать имущественные правоотношения. Примером

тому служат договоры дарения, ссуды, некоторые виды хранения, при определенных условиях – займ и т. д. А имущественные правоотношения всегда возникают относительно имущества. Таким образом, безоплатность правоотношений (договоров) вовсе не говорит о том, что их объекты не имеют экономической ценности и неспособны оцениваться в деньгах.

Во-вторых, донорские органы в реальной жизни достаточно часто оцениваются, а это указывает на их потенциальную способность быть имуществом. Так, гемопоэтические стволовые клетки могут извлекаться из тела человека за деньги. И это достаточно распространенная мировая практика. В Иране, хотя и единственной пока стране, введена официально регулируемая внутринациональная система продажи почек [47]. На уровне международного сотрудничества также определенные субъекты могут быть наделены возможностью совершать равноценный обмен или куплю-продажу донорских органов. Например, такой возможностью в свое время было наделено государство Украины. В частности, в ст. 21 Закона Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человеку» по состоянию до 31.03.2019 было указано, что Украина, в соответствии с заключенными ею международными договорами, осуществляет сотрудничество в сфере применения трансплантации анатомических материалов человека с соответствующими органами иностранных государств и международными организациями, которые осуществляют деятельность, связанную с трансплантацией анатомических материалов человека, по таким направлениям: обмен анатомическими материалами человека (равноценный обмен или купля-продажа) [48]. Хотя в дальнейшем концепция нормы претерпела значительные изменения. Так, ч. 3 ст. 21 Закона Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человека» (по состоянию на 02.01.2020) предусмотрено, что обмен анатомическими материалами человека в виде органов или их частей от имени государства в рамках международного сотрудничества осуществляется учреждением, уполномоченным центральным органом исполнительной власти, который обеспечивает формирование и реализует государственную политику в сфере здравоохранения [49]. Последнее свидетельствует, что анатомические материалы человека, при международном сотрудничестве для определенных субъектов гражданских (частных) правоотношений, выступают вещью, так как предметом договора мены является товар, а товар в договоре мены, как правило, сводится к вещам, а вещь – это имущество, которое имеет способность оцениваться в деньгах, является объектом имущественных правоотношений. Также дополнительным аргументом является и то, что договор мены предопределяет динамику имущественных прав путем перехода собственности от одного лица к другому, а объектом права собственности, как известно, является вещь.

Кроме того, по данным Всемирной организации охраны здоровья, на черном рынке ежегодно проводится более 10 тысяч операций по продаже человеческих органов. Отмечается, что в целом цена человеческого тела составляет около €45 млн., но только в том случае, если бы человек мог продать каждую его часть, то есть пойти на органы целиком [50]. И это, хоть и опосредованно, но также указывает на то, что донорские органы имеют экономическую ценность и могут оцениваться в деньгах.

В-третьих, обращает на себя внимание тот факт, что согласно ст. 21 Конвенции о правах человека и биомедици-

не, тело человека и его части не должны быть источником получения только финансовой выгоды. Но, как известно, согласно методу измерения выгоды (вознаграждения), последняя может быть не только финансовой, но и выраженной в натуральной форме (медицинское обследование, обеспечение жилищем и автотранспортом, бесплатные или датированные товары или услуги и др.). Так, в большинстве стран мира запрещается заключать договоры купли-продажи донорских органов. Например, в Англии существует Human Organ Transplant Act 1989 года, в США – National Organ Transplant Act 1984 года, в Украине – Закон Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человеку» 2018 года, в России – Закон РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» 1992 года. И это полностью согласовывается со ст. 21 Конвенции о правах человека и биомедицине, ведь с этим договором продавец извлеченных органов получает финансовую выгоду. Вместе с тем, в договоре мены, пожизненного содержания (ухода), наследственных договорах финансовая выгода не предусматривается, хотя каждая из сторон получает определенное имущественное благо. Поэтому запрет получать из оборота донорских органов финансовую выгоду вовсе не свидетельствует об абсолютной невозможности получать другую имущественную выгоду. Так, по способу получения выгода может быть прямая (оплата, зарплата, гонорар) и непрямая (подарки, кредит с льготным процентом или с другими льготными условиями, налоговые льготы, бесплатный проезд в общественном транспорте, грант на обучение, почетный сертификат, бесплатное лечение). Например, непрямая выгода, которую получают доноры или их близкие, достаточно распространена в Израиле [47,51]. А если донор или другое лицо получает хоть и не прямую, но выгоду за извлечение из тела органов, которые имеют определенную экономическую ценность, то она (выгода), по сути, является определенной платой (вознаграждением), поэтому сами отношения не могут считаться чисто альтруистскими.

Таким образом, орган, изъятый у живого донора, или тело умершего человека могут оцениваться в денежном эквиваленте (или в другой форме), иметь экономическую ценность, способны быть объектом имущественного права, а это служит еще одним подтверждением того, что указанные блага имеют все признаки вещей. Их цена определяется исходя не из стоимости, а из спроса и предложения. Поэтому экономическая ценность представляет собой денежное выражение того, насколько определенное благо имеет полезность для приобретателя и насколько спрос заинтересован в нем, а предложение, при наличии спроса, готово его предоставить. Цена в таком случае базируется на взаимной экономической оценке участниками отношений определенных объектов без учета расходов. При этом отметим, что оценивается не сам человек, как иногда утверждается в юридической литературе [40,50], а донорские органы, изъятые из тела человека или имеющиеся в теле умершего, как и само тело последнего.

Необходимо отметить, что подобная трансформация восприятия данных объектов происходит и в определенных слоях общества. Так, на генеральной ассамблее Церкви Англии было предложено признать донорство крови и органов долгом христианина, подобно материальному и денежному пожертвованию. И свое отношение к донорству органов Церковь Англии сформулировала в обращении в Палату лордов [52]. В свою очередь, Бенедикт XVI, выступая в 2008 году на встрече, организованной Папской академией

жизни, подчеркнул, что пожертвование органов может быть формой благотворительности, щедрости, братской любви [53]. Очевидно, что выражения «материальное и денежное пожертвование», «благотворительность, щедрость» позволяют предположить, что церковь рассматривает объект пожертвования, благотворительности, в том числе, и как определенное экономическое благо.

Следовательно, необходимо согласиться с высказанным в юридической литературе мнением, что органы, отделенные от тела человека, или тело умершего являются вещами. А учитывая специальный субъектный состав правоотношений донорства, условия и порядок заключения сделок по поводу таких благ, последние можно отнести к вещам, ограниченным в обороте [54,55].

Вместе с тем, способность оценивается в деньгах, то есть наличие экономической ценности, хотя и позволяет их отнести к имуществу, но не лишает их способности иметь немущественную ценность [40], которая является автономной от имущественной. Так, например, обязанность уважительно относиться к телу умершего человека указывает на то, что тело является не только предметом материального мира, но и содержит в себе немущественную, духовную ценность. Оно может служить предметом культа, как музейные экспонаты. С середины 60-х годов в США, Великобритании, Франции, а в дальнейшем и в других странах (например, в России компания «Криорус»), возникли криокомпании, в которых по желанию пациента его труп замораживают через несколько минут после наступления клинической смерти, и затем хранят при низкой температуре в герметически закупоренном цилиндре, наполненном жидким азотом. Целью крионики, а следовательно, и сути деятельности криокомпаний, является сохранение тела только что умерших или терминальных (обреченных на смерть) пациентов до того момента в будущем, когда, вероятно, станут доступны технологии репарации («ремонта») клеток и тканей и, соответственно, станет возможным восстановление всех функций организма [56].

Христиане вообще рассматривают тело как храм Божий (1 Кор. 3:16). Соответственно, любой орган является частью храма. А это указывает и на его духовную ценность. Именно поэтому донорство рассматривается в христианстве не только как материальное и денежное пожертвование, но и проявление щедрости и любви [53], сострадания [57,58]. Подобное отношение можно обнаружить и у представителей ислама. Они должны относиться к своему телу как к вещам, предметам, вверенным Аллахом для хранения (Аманат). И хотя в целом исламские богословы и ученые признают необходимость донорства [59], но все же органы живого и умершего человека они считают вещами (предметами) Божьими. Поэтому эти блага содержат в первую очередь немущественную (духовную) ценность для верующего.

Сделанные выше выводы свидетельствует о двойственной (дуалистической) правовой природе органов человека, в том числе и самого тела умершего человека. Особенность таких благ заключается в том, что они хотя и содержат в себе свойства как имущественных, так и немущественных благ, однако что касается самого блага, которое выступает объектом определенных прав (правоотношения), то учитываться могут только те его качества, которые характеризуют его или как имущественное, или как немущественное. Соответственно, там, где правоотношение направлено на обеспечение имущественного интереса, должны учитываться свойства блага, характеризующие его как имущественное.

А там, где правоотношение направлено на обеспечение немущественного интереса, учитываются немущественные свойства такого блага. При этом свойства блага и интерес участников являются критерием определения не только содержания правоотношения, но и его характера [60,61].

Наряду с этим, для обеспечения надлежащей охраны прав и интересов человека, его жизни и здоровья, в правовых системах некоторых государств могут быть заложены разные подходы к определению правового режима анатомических материалов человека, в том числе пределы, ограничения и/или запрет их гражданского оборота. Например, если анатомические материалы человека определить в законе как немущественные блага (особенно в государствах, где трансплантация органов запрещена, а если и разрешена, то допускается сугубо ограниченный оборот определенных органов человека, и то на альтруистических началах), то отнесение их исключительно к немущественным благам решает проблему их коммодификации². То есть, такой правовой прием создает юридические препятствия в рассмотрении органов человека как товара, в том числе и возможность их перехода от одного субъекта к другому. Это, хотя и позволяет органы человека (как и само тело умершего человека) рассматривать их как объекты гражданских (частных) прав, однако такой прием юридической техники может максимально ограничить либо лишить возможность рассматривать их как объекты гражданского оборота.

Все это свидетельствует о том, что наряду с натуральной способностью органов человека быть объектами имущественного оборота (вещами, товаром, имуществом) есть также и гражданская (правовая) способность, которая на уровне закона может заблокировать имущественную ценность таких благ. Как следствие, это приведет к тому, что они не будут рассматриваться как имущество, а следовательно, не смогут участвовать в имущественном обороте. Однако для обеспечения стабильности правового регулирования отношений, объектом которых выступают донорские органы, мы допускаем возможность применения правового режима вещей, если только это не будет противоречить сути отношений и фактических обстоятельств дела.

В рамках этого исследования следует остановиться на еще одном важном аспекте, в частности, на том, что не все, что отделимо от человека, а затем трансплантировано/имплантировано, потенциально может рассматриваться объектом гражданских (частных) прав. В частности, речь идет об эмбрионе человека, а в нашем контексте исследования – о неимплантированных криоконсервированных эмбрионах, полученных методом экстракорпорального оплодотворения (далее – эмбрионы *in vitro*).

В мировой судебной практике такие эмбрионы становятся все чаще предметом спора, и, как правило, в контексте того, что определенные стороны потенциально рассматривают их как вещь, имущество, объект общей совместной собственности.

Так, наиболее известный пример в этом аспекте – дело 1989–1992 года «Davis v. Davis». Спор касался того, что в результате расторжения брака бывшие супруги достигли согласия по всем интересующим их вопросам, за исклю-

²Коммодификация (отангл. *commodity* – товар) – процесс, в ходе которого все большее число различных видов человеческой деятельности обретает денежную стоимость и фактически становится товаром, покупаемым и продаваемым на рынке [62].

чением того, что должно произойти с семью их криоконсервированными эмбрионами. Так, Джуниор Льюис Дэвис хотел иметь право контроля, а именно оставить эмбрионы в их замороженном состоянии до тех пор, пока не решит, хочет ли он стать отцом вне брака. Мэри Сью Дэвис хотела иметь «опеку» над эмбрионами с целью дальнейших попыток забеременеть [63]. Первая инстанция приняла решение в пользу женщины и пришла к выводу, что эмбрионы являются человеческими существами, поскольку жизнь человека начинается с момента зачатия. Такие существа, как почитал суд, не являются эмбрионами, а являются на самом деле детьми *in vitro* [64].

Апелляционный суд, в отличие от первой инстанции, принял другое решение. Так, как Джуниор Льюис имеет гарантированное конституционное право не быть отцом вне своей воли, и, учитывая отсутствие беременности Мэри Сью, апелляционный суд постановил, что стороны спора имеют право совместного контроля по поводу оплодотворенных яйцеклеток с равным правом голоса [63]. При этом одним из аргументов суда было то, что по мере развития эмбрионов они пользуются большим уважением, чем просто человеческие клетки, из-за их возрастающего жизненного потенциала. Тем не менее, их жизнеспособность не может быть основанием иметь юридический статус, равный тому человеку, который уже родился [64]. Из этого следует, что апелляционный суд выбрал иной подход к решению спора, рассматривая эмбрион не через правовой статус субъекта, а через правовой режим собственности. Как отмечает Верховный суд штата Теннесси, анализируя в дальнейшем решение апелляционного суда, хотя промежуточный суд и не указал прямо, что эмбрионы являются «собственностью», но, решая вопрос о «совместном контроле» над ними, опирался все же на дело «York v. Jones»³ [63], в котором эмбрион рассматривался через режим собственности.

По мнению Верховного суда штата Теннесси, эмбрион не является ни «субъектом», ни «собственностью», а занимает промежуточное состояние, которое дает ему особое уважение из-за их потенциала к человеческой жизни. Отсюда следует, что любой интерес, который Мэри Сью Дэвис и Джуниор Дэвис имеют к эмбриону, не является истинным имущественным интересом. Тем не менее, у них есть интерес к характеру владения в той мере, в которой они имеют полномочия принимать решения касательно распоряжения эмбрионом, но в пределах политики, установленной законом [63].

К похожему выводу пришел и Верховный суд Калифорнии по делу «Findley v. Lee». Он указал, что нет необходимости классифицировать эмбрионы как «живые» или «имущество», поскольку родители заслуживают чего-то более тонкого. Соответственно, суд в этом деле приходит к

³В этом деле возник спор между Йорками, супружеской парой, которая прошла процедуру ЭКО, и Институтом репродуктивной медицины им. Джонса в Вирджинии. Пара решила переехать в Калифорнию и попросила Институт перенести замороженные эмбрион, который они произвели, в клинику по лечению бесплодия в Сан-Диего для последующей имплантации. Институт отклонил запрос, и пара обратилась в суд. Федеральный окружной суд предположил, что, поскольку предметом спора является собственность, то «соглашение о криоконсервации» создало залоговые правоотношения, которые обязывают Институт, согласно договору, вернуть предмет залога супругам, как только цель залога будет прервана [64].

выводу, что эмбрионы представляют собой зарождающуюся стадию пяти человеческих жизней. Они не являются ни собственностью, ни полностью сформированным человеческим существом. Они выступают в качестве *sui generis* [65].

Такие выводы приводят к мысли, что эмбрионы *in vitro* в правовом поле Америки, а если быть точнее, то в определенных ее штатах, рассматриваются как нечто среднее между субъектом и объектом, правовым явлением *sui generis*. Это указывает на нестандартный подход к определению места эмбриона *in vitro* в системе права. Так как есть большая разница между тем, кто является субъектом, и между тем, что является объектом, а соединение двух диаметрально противоположных правовых явлений рушит саму конструкцию правоотношения. При этом, если закон не определяет четко место эмбриона *in vitro* в системе права, то применение к нему правового режима объекта одновременно с правовым статусом субъекта приведет лишь к правовой неопределенности.

Приведенные примеры в мировой практике не единичны. Например, ЕСПЧ, рассматривая подобный казус в деле «Parrillo v. Italy», пришел к выводу, что человеческие эмбрионы нельзя считать «имуществом» в контексте ст. 1 Протокола № 1 Конвенции о защите прав человека и основных свобод (далее – Конвенция), и поэтому суд считает, что нет необходимости в этом деле изучать сложный и противоречивый вопрос о том, когда начинается человеческая жизнь [66]. Хотя ответ на этот вопрос содержится в деле «Evans v. the United Kingdom», в котором суд, ссылаясь на дело «Vo v. France» [67] указал, что при отсутствии в странах Европы какого-либо консенсуса относительно научного и юридического определения начала человеческой жизни, это находится в рамках свободы усмотрения государства [68]. Например, в соответствии с английским правом, эмбрион не имеет независимых прав или интересов, и не может претендовать на право на жизнь [68]. А согласно праву Италии, эмбрионы являются «другими лицами» (в контексте охраны нравственности и защиты прав и свобод других лиц, что отражено в Конвенции), субъектами, наделенными правовым статусом, который можно и нужно соизмерять с правовым статусом их прародителей. Это полностью соответствует позиции Конституционного суда Италии по поводу наличия у эмбриона права на жизнь, охраняемого ст. 2 Конституции Италии [69].

Можно приводить и другие правовые подходы и принципы, отраженные судебными инстанциями тех или иных стран, но, как видится нам, этого достаточно, чтобы прийти к определенному выводу. В частности, такие примеры демонстрируют абсолютно разные подходы к определению правового режима/статуса эмбриона *in vitro*. В связи с этим можно выделить три основных подхода: 1) эмбрион *in vitro* – субъект права; 2) эмбрион *in vitro* – объект права; 3) эмбрион *in vitro* – промежуточное субъектно-объектное состояние, правовое явление *sui generis*.

Указанный вывод наталкивает на мысль, что эмбрион *in vitro* в силу своих уникальных природных качеств способен в правовом поле рассматриваться не только как объект, но и как субъект. Учитывая сделанный нами до этого вывод, что органы человека, как и само тело человека, имеют двойственную природу, а эмбрион *in vitro* в силу своей природы есть предмет материального мира, то приведенные утверждения приводят к гипотезе о тройственной природе эмбриона *in vitro*. Суть этого предположения, которое необходимо в дальнейшем еще дополнительно исследовать, заключается в том, что помимо натуральной способности иметь имущественную и неимущественную ценность, свойственную

определенным объектам гражданских прав, эмбрион *in vitro* может также рассматриваться и как субъект права. Поэтому сущность такого блага позволяет реализовать разные подходы к определению места эмбриона *in vitro* в системе права: или как субъект права; или как объект права; или применить принципы и подходы, которые характерны как для субъекта, так и для объекта права, – смешанную модель.

Вывод. Орган, изъятый у живого донора, как и тело умершего человека, имеют двойственную природу. Они принадлежат к материальным объектам, которые способны нести в себе как имущественную [70,71], так и неимущественную ценность [72]. Если орган, изъятый у живого донора, или тело умершего человека рассматриваются как имущество, то они приобретают режим вещей, ограниченных в гражданском обороте, но это, в то же время, не мешает таким благам выступать и объектами неимущественных правоотношений. Что касается эмбриона *in vitro*, то при рассмотрении его среди потенциально подходящих к трансплантации в тело живого человека предметов материального мира, нами сделано предположение, что он, в силу своей природы, имеет натуральную способность и рассматривается в праве не только как объект имущественных и неимущественных правоотношений, но и как субъект права (квазисубъект права). Но, помимо натуральной способности, есть также и правовая. Именно последняя определяет место тех или иных предметов материального и нематериального мира в праве. На основании проведенного нами анализа решений судебных инстанций был сделан вывод, что в правовых системах тех или иных стран правовая модель эмбриона *in vitro* определяется неодинаково. В связи с этим можно выделить три основных подхода: 1) эмбрион *in vitro* – субъект права; 2) эмбрион *in vitro* – объект права; 3) эмбрион *in vitro* – промежуточное субъектно-объектное состояние, правовое явление *sui generis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алсынбаева Э. М. Гражданско-правовое регулирование оказания медицинских услуг по трансплантации органов и тканей человека : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03. Уфа, 2013. 164 с.
2. Анікіна Г. В. Цивільноправове регулювання відносин, пов'язаних зі смертю фізичної особи : автореф. дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03 / Ген. прокуратура України ; Нац. акад. прокуратури України. Київ, 2014. 16 с.
3. Brown J. Theft, property rights and the human body: a Scottish perspective. *Journal of medical law and ethics*, 1(1), 2013. pages 43-59. URL: http://www.uitgeverijparis.nl/documenten/jmle_2013_1/s4_jmle_2013_01_047.pdf
4. Брюховецька М. С. Цивільно-правове регулювання помертвого донорства в Україні : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03. Київ, 2017. 230 с.
5. Булеца С. Б. Цивільні правовідносини, що виникають у сфері здійснення медичної діяльності: теоретичні та практичні проблеми: дис. ... д-ра юрид. наук : 12.00.03. Одеса, 2016. 437 с.
6. Булеца С. Б. До питання про об'єкт при здійсненні медичної діяльності. *Наук. вісник Ужгор. націон. ун-ту* : Серія: ПРАВО. Випуск 19. Херсон : Гельветика, 2012. С. 20–23.
7. Voo Teck Chuan. Altruism and ownership : justifying payment for organ donation (2014). URL: https://www.research.manchester.ac.uk/portal/files/54556226/FULL_TEXT.PDF.
8. Герц А. А. Договірні зобов'язання у сфері надання медичних послуг : дис. ... д-ра юрид. наук : 12.00.03. Київ, 2016. 421 с.
9. Горелик И. И. Правовые аспекты пересадки органов и тканей. Минск : Высш. школа, 1971. 90 с.
10. George A. 'Property in the Human Body & Its Parts, Reflections on Self-Determination in Liberal Society', Florence EU Working Paper LAW 2001/8 (European University Institute, Florence, 2001). URL: <http://cadmus.eui.eu/bitstream/handle/1814/172/law01-08.pdf>
11. Донцов Д. С. Роль гражданско-правовых норм в регулировании общественных отношений по клинической трансплантации : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03. Краснодар, 2011. 237 с.
12. Донцов Д. С. Органы и ткани человека как объекты вещного права в Российской Федерации // *Медицинское право*. М. : Юрист, 2009, № 2 (26). С. 43-46
13. Евсеев Е. Ф. Правовой статус человеческого организма и его частей. Адвокат. 2010. № 6. С. 34–40.
14. Кобяков Д. П. Правовые проблемы трансплантологии : дис. на соискание учен. степени канд. юрид. наук : 12.00.06; 12.00.02. М., 2000. 161 с.
15. Кудашова Т. Г. Признание органов и тканей человека объектами гражданского права: за и против // *Известия ОГАУ*. 2012. № 35-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/priznanie-organov-i-tkaney-cheloveka-obektami-grazhdanskogo-prava-za-i-protiv> (дата обращения: 07.05.2020).
16. Кулицкая Л. И. Правовой режим органов, тканей, клеток и тела человека после смерти лица, не оставившего завещания // *Власть закона*. 2016. № 2. С.96-106.
17. Łuków P. Leaving gift-giving behind: the ethical status of the human body and transplant medicine. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 22(2), 221–230. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6499738/>
18. Майданік Р. А. Право фізичної особи на життя: поняття, елементи, виникнення і припинення. *Публічне право*. 2016. № 3. С. 9–20.
19. Малеина М. Н. Личные неимущественные права граждан. (Понятие, осуществление и защита) : дис. ... д-ра юрид. наук : 12.00.03. М., 1997. 431 с.
20. Малеина М. Н. Человек и медицина в современном праве. Учебное и практическое пособие. М. : БЕК, 1995. 260 с.
21. Малеина М. Н. Статус органов, тканей, тела человека как объектов права собственности и права на физическую неприкосновенность. *Законодательство*. 2003. № 11. С. 13–20.
22. Маргацкая Н. А. Гражданско-правовые проблемы донорства и трансплантации : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03. М., 1984. 180 с.
23. Mintálová A. Soukromoprávní dispozice s lidskými orgány (2010). URL: https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/26266/DPTX_2009_2_11220_0_36780_0_87239.pdf.
24. Nwabueze R. (2015). Orphaned transplantable organs: law, ethics and ownership. *Canadian Journal of Comparative and Contemporary Law*, 1 (1), 241–273. URL: <http://www.cjcl.ca/wp-content/uploads/2015/01/13.-Nwabueze-Orphaned-Transplantable-Organs.pdf>.
25. Пеллагеша О. Г. Адміністративно-правове забезпечення трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині в Україні : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.07. Київ, 2011. 199 с.
26. Прилуков М. Д. Административно-правовое регулирование трансплантации органов и (или) тканей человека в Российской Федерации : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.14.

- Челябинск, 2013. 200 с.
27. Пташник І.Р. Цивільно-правове регулювання трансплантації в Україні : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03. Київ, 2016. 211 с.
28. Rao R. (2000). Property, Privacy, and the Human Body, 80 *B.U. L. Rev.* 359. URL: https://repository.uchastings.edu/faculty_scholarship/660.
29. Сенюта І. Я. Цивільні правовідносини у сфері надання медичної допомоги в Україні: питання теорії і практики : дис. ... д-ра юрид. наук : 12.00.03. Київ, 2018. 500 с.
30. Скрипник В. Донорські органи як об'єкти цивільних правовідносин / Підприємництво, господарство і право. 2018. № 5. С. 62–67.
31. Сліпченко С. О. Особисті немайнові правовідносини щодо оборотоздатних об'єктів : монографія. Харків : Діса плюс, 2013. 552 с.
32. Сліпченко С. О. Тіло людини, яка померла, як об'єкт цивільного права // Проблеми цивільного права та процесу : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. світлій пам'яті О. А. Пушкіна, 27 трав. 2016 р. Харків : ХНУВС, 2016. 400 с.
33. Slipchenko S. A., Shishka A. R. Posthumous organ donation: at the way of creation of a national legal approach. *Journal of the National Academy of Legal Sciences of Ukraine / editorial board: O. Petryshyn et al. Kharkiv : Pravo*, 2018. Vol. 25, № 4. С. 119–133.
34. Степанова Е. Н. Трансплантация органов человека. Мировой опыт и Россия (гражданско-правовой аспект) : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03. М., 2004. 228 с.
35. Стефанчук Р. О. Особисті немайнові права фізичних осіб (поняття, зміст, система, особливості здійснення та захисту) : монографія / відп. ред. Я. М. Шевченко. Київ : КНТ, 2007. 626 с.
36. Hardcastle R. *Law and the Human Body: Property Rights, Ownership, and Control*. Oxford: Hart Publishing, 2007. 242 p.
37. Шишка О. Р. Правовий режим анатомічних матеріалів людини: деякі напрями рекодифікації цивільного законодавства України // Теоретичні питання юриспруденції і проблеми правозастосування: виклики XXI століття : тези доп. учасників II Всеукр. наук.-практ. конф. (Харків, 10 груд. 2019 р.) ; *Наук.-дослід. ін-т публ. політики і соц. наук. Харків : НДІ ІПЧН*, 2019. С. 66–73
38. Майфат А. В., Лисаченко А. В. Собственность на тело человека. Коллегия адвокатов «Частное право». URL: http://www.urallaw.ru/articles/person_2/id_35.htm.
39. Hawes C. Property Interests in Body Parts: *Yearworth V North Bristol NHS Trust*. *The Modern Law Review* 2010. Volume 73. p. 119–140
40. Красавчикова Л. О. Понятие и система личных неимущественных прав граждан (физических лиц) в гражданском праве Российской Федерации. *Екатеринбург : Уральские военные вести*, 1994. 199 с.
41. Серебрякова А. А., Арзамаскин М. М., Варюшин М. С. Государственно-правовое регулирование использования органов и тканей человека в целях трансплантации как особых объектов гражданского права (компаративистское исследование). *Власть*. 2011. № 8. С. 155–157.
42. Ходико Ю. Є. Спiрні об'єкти речового правовідношення та їх правовий режим. *Право і суспільство*. 2017. № 6. С. 85–90
43. Charter of Fundamental Rights of the European Union (2000/C 364/01). *Official Journal of the European Communities*. URL: http://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_en.pdf
44. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: *Convention on Human Rights and Biomedicine*, Oviedo, 4 April 1997, CETS No. 164. URL: <https://rm.coe.int/168007cf98>.
45. Сліпченко С. А., Шишка А. Р., Булеца С. Б., Синегубов О. В., Грынко Р. В. Состояние международного правового регулирования посмертного донорства: на пути к унификации (обзор) / *Медицинские новости Грузии*. № 10 (283). 2018. С. 175–179.
46. Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the council on the legal protection of biotechnological inventions / Document № 31998L0044, 06.07.1998. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A31998L0044>.
47. Hentrich M. (2012). Health matters: Human organ donations, sales, and the black market. *Cornell University*. URL: <https://arxiv.org/vc/arxiv/papers/1203/1203.4289v1.pdf>.
48. Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині : Закон України від 17.05.2018 № 2427-VIII (в редакції Закону від 31.03.2019 № 2694-VIII). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19/ed20190331>.
49. Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині : Закон України від 17.05.2018 № 2427-VIII (в редакції Закону від 02.01.2020 № 113-IX). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19/ed20200102>.
50. Марченко Е. Разобрать по косточкам. *Вести*. 2018. № 123 (1226). С. 7.
51. Дорфман М. Трансплантация органов и тканей человека с точки зрения израильского права. «Израильское право» на сайті ISRAELINFO. URL: <https://pravo.israelinfo.co.il/articles/analitik/389?print> (дата обращения: 07.05.2020).
52. Sherwood P. (2016). Donating organs and blood is Christian duty, C of E synod to be told. *The Guardian*. URL: <https://www.theguardian.com/world/2016/feb/15/donating-blood-organs-christian-duty-synod-church-of-england>.
53. Ask A Priest – Is Organ Donation Allowed In The Catholic Church? What About Donating Sperm/Eggs? *Australian Catholic Youth Festival*. Википедія. URL: <http://www.xt3.com/library/view.php?id=13901>. (Last edited 5th July 2013).
54. Суховерхий В. Л. Гражданско-правовое регулирование отношений по здравоохранению. *Советское государство и право*. 1975. № 6. С. 105–109.
55. Маргацкая Н. Гражданско-правовые вопросы трансплантации и донорства. *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 11, Право*. 1980. № 2. С. 83–89.
56. Шишка О. Р. Право неіснуючого учасника цивільних правовідносин як правова фікція // *Право та управління: електронне наукове видання*. 2011. № 1. С. 489–511.
57. Руссо М. (2016). Донорство и религии мира. *PRO SCIENCE*. URL: http://polit.ru/article/2016/02/22/ps_organ_donation/. (дата обращения: 07.05.2020).
58. Основы социальной концепции Русской Православной Церкви, приняты Освященным Архиерейским Собором Русской Православной Церкви. *Русская Православная. Официальный сайт Московского Патриархата*. 2000. URL: <http://www.patriarchia.ru/db/text/419128.html>. (дата обращения: 07.05.2020).
59. О трансплантации органов живого или умершего человека: Постановление № 26 (1/4) Совета Исламской академии праведения (фикха) при Организации Исламская Конференция // *Академия фикха. Четвертая сессия. Джидда, Королевство Саудовская Аравия*. 1988. URL: <http://www.islam.uz/fikh/akademiya-fikha/2285-o-transplatasi.html>. (дата обращения: 07.05.2020).

60. Шишка О. Р. Застосування методу альтернативи при визначенні правової моделі цивільних правовідносин, об'єктом яких є блага, що мають подвійну правову природу // Eurasian Academic Research Journal. 2016. №1 (01). С. 93–113.
61. Шишка О. Р. Немайнові відносини з матеріальними благами в предметі цивільного права // Актуальні проблеми приватного права : матеріали XVII наук.-практ. конф., присвяч. 97-й річниці з дня народж. д-ра юрид. наук, проф., чл.-кор. АН УРСР В. П. Маслова (Харків, 22 лют. 2019 р.). Харків : Право, 2019. С. 255–259.
62. Аберкромби Н., Хилл С., Тернер Б. С. Социологический словарь : пер. с англ. / под ред. С. А. Ерофеева. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Экономика, 2004. 620 с.
63. Davis V. Davis, 842 S.W.2d 588 (Tenn. 1992). URL: http://scholar.google.com/scholar_case?q=Davis+v.+Davis&hl=en&as_sdt=806&case=17302847389043812781&scilh=0.
64. Robinson, R. The legal nature of the embryo: Legal subject or legal object? / R. Robinson // Potchefstroom Electronic Law Journal. 2018. Vol. 21, No 1. URL: <https://doi.org/10.17159/1727-3781/2018/v21i0a2914>.
65. Findley v. Lee, Case No FDI-13-780539 (Cal. Tentative Ruling Filed Nov. 18, 2015). URL: https://www.sfsuperiorcourt.org/sites/default/files/pdfs/FINDLEY_Statement_Of_Decision%20Rev_1.pdf (дата обращения: 12.05.2020).
66. Parrillo v. Italy, no. 46470/11, ECHR, 27 August 2015. URL: <http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-157263>.
67. Vo v. France, no. 53924/00, ECHR, 8 July 2004. URL: <http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-61887>.
68. Evans v. the United Kingdom, no. 6339/05, ECHR, 10 April 2007. URL: <http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-80046>.
69. Opinion of Judge Pinto de Albuquerque // Parrillo v. Italy, no. 46470/11, ECHR, 27 August 2015. URL: <http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-157263>.
70. Слипченко С. А. К вопросу о невозможности денежной оценки нематериальных благ и приобретения ими экономической формы товара. Гражданское законодательство Российской Федерации как правовая среда гражданского общества : материалы Междунар. науч.-практ. конф. : в 2 т. Краснодар : Просвещение-Юг. 2005. С. 180–184;
71. Слипченко С. О. Економічний зміст особистих немайнових прав, що забезпечують соціальне буття фізичної особи. Підприємництво, господарство і право. № 7. 2005. С. 14–17.
72. Стефанчук Р. О. Особисті немайнові права фізичних осіб у цивільному праві (поняття, зміст, система, особливості здійснення та захисту) : монографія / відп. ред. Я. М. Шевченко. Київ : КНТ, 2008. 626 с.

SUMMARY

LEGAL REGIME OF DONOR ORGANS IN PRIVATE INTERNATIONAL LAW

¹Slipchenko S., ¹Shyshka O., ²Buletsa S., ¹Slipchenko A., ¹Shyshka N.

¹Kharkiv National University of Internal Affairs; ²State Higher Education Institution «Uzhhorod National University», Ukraine

The purpose of this study is to determine the legal regime of donor organs in private International law. Research material – legal regulation of donor organs in private international law, as well as international judicial practice, scientific views and ideas about the subject of research.

Based on the scientific analysis, the authors draw the following conclusions. In particular, the conclusion that the organ removed from a living donor, as well as the body of a deceased person, have a dual nature. They belong to material objects that are capable of carrying both property and non-property worth. If an organ taken from a living donor or the body of a deceased person is considered property, then they acquire the regime of things restricted in civil circulation. At the same time, it is concluded that the property component of such boons does not prevent them from simultaneously acting as and objects of non-property legal relations. In addition, the paper separately pays attention to the in vitro embryo, which has the potential ability to be transplanted into the human body. Based on the analysis of judicial practice of various international instances an assumption is made that, by its nature, has a natural ability to be considered in law not only as an object of property and non-property legal relations, but also as a subject of law (quasi-subject of law). In this regard allocated three basic legal approaches applied in private international law to an in vitro embryo, namely: 1) an embryo in vitro – a subject of law; 2) an embryo in vitro – an object of law; 3) an embryo in vitro – an intermediate subject-object state, a legal phenomenon sui generis.

Keywords: transplantation, donor organs, objects of non-property legal relations, embryo in vitro, subjects of civil law.

РЕЗЮМЕ

ПРАВОВОЙ РЕЖИМ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ В МЕЖДУНАРОДНОМ ЧАСТНОМ ПРАВЕ

¹Слипченко С.А., ¹Шишка А.Р., ²Булеца С.Б., ¹Шишка Н.В., ¹Слипченко А.С.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел; ²Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина

Целью исследования является определение правового режима донорских органов в Международном частном праве.

Материал исследования – правовая регламентация донорских органов в международном частном праве, а также международная судебная практика, научные взгляды и идеи касательно предмета исследования.

На основании проведенного научного анализа авторами сделаны следующие выводы: орган, изъятый у живого донора, как и тело умершего человека, имеют двойственную природу. Они принадлежат к материальным объектам, которые способны нести в себе как имущественную, так и неимущественную ценность. Если орган, изъятый у живого донора, или тело умершего человека рассматриваются как имущество, то они приобретают режим вещей, ограниченных в гражданском обороте. При этом сделан вывод, что имущественная составляющая таких благ не мешает им одновременно выступать и объектами неимущественных правоотношений. Помимо этого, в обзоре отдельно обращено внимание на эмбрион in vitro, который имеет потенциальную способность к трансплантации в тело человека. На основании анализа судебной практики различных международных инстанций сделано предположение, что эмбрион in vitro, в силу своей природы, имеет натуральную способность рассматриваться в праве не только как объект имущественных и неимущественных правоотношений, но и как субъект права (квазисубъект права). В этой связи выделено

три основных правовых подхода, применяемых в международном частном праве к эмбриону in vitro, а именно: 1) эмбрион in vitro – субъект права; 2) эмбрион in vitro – объект права; 3) эмбрион in vitro – промежуточное субъектно-объектное состояние, правовое явление sui generis.

რეზიუმე

დონორული უფლებამოსილების სამართლებრივი რეჟიმი საერთაშორისო საპროცესო სამართალში

¹ს.სლიპჩენკო, ¹ა.შიშკა, ²ს.ბუღეცა, ¹ნ.შიშკა,
¹ა.სლიპჩენკო

¹ხარკივის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი;
²სახელმწიფო უმაღლესი საგანმანათლებლო დაწესებულება “უკროდის ეროვნული უნივერსიტეტი”, უკრაინა

კვლევის მიზანია დონორი ორგანოების სამართლებრივი რეჟიმის დადგენა კერძო საერთაშორისო სამართალში.

კვლევის მასალას წარმოადგენს დონორის ორგანოების სამართლებრივი რეგულირება საერთაშორისო კერძო სამართალში, აგრეთვე საერთაშორისო სამართლო პრაქტიკა, სამეცნიერო შეხედულებები და იდეები სასწავლო საგანთან დაკავშირებით.

სამეცნიერო ანალიზზე დაყრდნობით, ავტორების მიერ გამოტანილია შემდეგი დასკვნები: ცოცხალი

დონორისგან ამოღებულ ორგანოს, ისევე როგორც გარდაცვლილი ადამიანის სხეულს, აქვს ორმაგი ხასიათი. ისინი მიეკუთვნებიან მატერიალურ საგნებს, რომლებსაც აქვთ როგორც ქონებრივი, ასევე არაქონებრივი ღირებულება. თუ ცოცხალი დონორისგან ან გარდაცვლილი პირის სხეულიდან ამოღებული ორგანო განიხილება, როგორც საკუთრება, მაშინ ისინი შეიძენენ სამოქალაქო მიმოქცევაში შეზღუდული ნივთების რეჟიმს. ამავე დროს, ასეთი საქონლის ქონებრივი კომპონენტი ხელს არ შეუშლის მათ ერთდროულად იმოქმედონ, როგორც არაქონებრივი იურიდიული ურთიერთობის ობიექტებმა. ამის გარდა, ავტორების მიერ გამახვილებულია ყურადღება in vitro ემბრიონზე, რომელსაც აქვს ადამიანის სხეულში ტრანსპლანტაციის პოტენციალი. სხვადასხვა საერთაშორისო ინსტანციის იურისპრუდენციის ანალიზზე დაყრდნობით, გამოითქვა მოსაზრება, რომ მას თავისი ბუნებით გააჩნია ბუნებრივი უნარი კანონით განხილული იყოს არა მხოლოდ როგორც საკუთრების და არაქონებრივი იურიდიული ურთიერთობების ობიექტი, არამედ, როგორც სამართლის სუბიექტი (კანონის კვაზი-სუბიექტი). ამ თვალსაზრისით, არსებობს სამი ძირითადი სამართლებრივი მიდგომა, რომელიც კერძო საერთაშორისო სამართალში გამოიყენება ინ ვიტრო ემბრიონის მიმართ, კერძოდ: 1) in vitro ემბრიონი არის კანონის სუბიექტი; 2) in vitro ემბრიონი - კანონის ობიექტი; 3) in vitro ემბრიონი - შეუღლებული საგნობრივი ობიექტის სახელმწიფო, იურიდიული ფენომენი sui generis.

THE RIGHT TO HEALTH: UKRAINE'S INTERNATIONAL OBLIGATIONS AND FINANCIAL ACTIVITY OF PUBLIC AUTHORITIES IN THE CONTEXT OF REFORMING THE NATIONAL HEALTHCARE SYSTEM

¹Deshko L., ²Kostenko Y., ²Koval I., ²Mikhailina T., ³Oliinyk O.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv; ²Vasyl' Stus Donetsk National University;

³Kyiv National University of Trade and Economics, Ukraine

The right to health is one of the fundamental human rights in any democratic society. It is reflected in international documents of universal and regional status. These lawfully normative acts impose legal obligations onto the member-states: they are to take all necessary steps, including ones of legislative and administrative nature, regardless of the level of economic development” [3,6]. Guarantee on human right to health by the state, which includes implementation, safety and protection, is the key-point to progressive development in various spheres of life and strengthening of national security.

For over two decades the policy of World Healthcare Organization (hereinafter – the WHO) entitled “Health for All” has been widely used by all the WHO member-states of European Region as the fundamental model for national health policy, as well as a tool for policy development, and as a starting point for defining national health goals. “Health – 2020” became the foundation for a new European healthcare strategy [7]. Its goal was to improve health significantly and raising of the well-being of the population, reduce health inequalities, strengthen public health and ensure that health systems are targeted at people's

needs being characterized by high quality of care and adherence to the principles of general public outreach, social justice and sustainability” [7]. S. Linnik rightly emphasizes that “the fundamentals of the strategy are addressed to different audiences, both within and outside government agencies, inspiring them and offering optimal ways to address the complex health challenges of the 21st century. They find their endorsement in the value of the “Health for All-21” strategy [7].

In Ukraine, the Cabinet of Ministers of Ukraine approved the National “Health – 2020: Ukrainian Dimension” program being in accordance with the priorities of the new European strategy and the main directions of public healthcare policy [14]. This Concept states the well-known facts: “... in Ukraine the healthcare system requires objective assessment and development of long-term measures aimed at improving the effectiveness of reform, as it is not able to ensure the implementation of the constitutional rights of Ukrainian citizens fully in the area of healthcare caused by the deficit of financial resources, decreased quality of care, poor logistics. The main challenges to the proper functioning of the national healthcare system can be attained

through the mobilization of additional financial resources. However, the main problems of the industry lie just not in the scarcity (limitation) of financial resources for healthcare, but also in the lack of incentives to increase the efficiency of their use" [10]. Particular importance in this context gains the financial activity of public authorities of Ukraine.

Thus, according to the Ministry of Healthcare, "... the resources existing in the system are ineffective. Despite the fact that Ukrainians make contributions into medicine on the level of about 3 billion UAH annually through taxes, 640 000 of Ukrainian families are financially devastated by illness, because they have to pay for expensive treatment on their own" [11].

The purpose of this article is to identify the peculiarities of the financial activities of public authorities in the context of a thorough reform of the healthcare system in Ukraine and to evaluate the compliance of national legislation with international norms and standards.

Material and 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.

Main part. The right to health is established within international documents of universal nature (Universal Declaration of Human Rights 1948 [5], International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights 1966 [9], International Covenant on Civil and Political Rights 1966 [8], Declaration on the Rights of Persons with Disabilities 1975 [1], Declaration on the Rights of Persons with Mental Disabilities 1971 [2], etc.) and of regional nature (Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms 1950, European Social Charter (revised) 1996, etc.). Scholars and practitioners rightly emphasize that "legal acts data impose legal obligations on the member-states: they are to take all necessary steps, including legislative and administrative ones, regardless for the level of economic development" [6,12].

The WHO and other international organizations consider financing function as the major of the healthcare system in any country of the world. It is well-known that the fulfillment of the tasks and functions assigned onto the state in the field of healthcare is connected with the necessity of using relevant elements of the financial system [13,16]. In 2017, a thorough reform of the healthcare system was initiated in Ukraine. One of the cornerstones of this reform has become the financial activity of public authorities.

Therefore, financial activity is conditioned precisely by the objective necessity of collecting, distributing, redistributing and using centralized and decentralized funds, which provide not just theoretical but practical fulfillment and implementation of tasks and functions of the state in the sphere of healthcare.

Ukraine, managing its finances and acting in financial relations as the subject of power and as the owner of the means of production, establishes an appropriate procedure for mobilization and usage of monetary funds. The competent authorities act on behalf of the State in this respect [4].

As for January, 2020 the main stock source of financing for the renewed healthcare system in Ukraine has been still being held by the State Budget of Ukraine, receiving costs from national taxes. Payments for the treatment of particular individual are not linked to the amount of his individual contributions. The budgetary funds for the financing of medicine are distributed through a new, modern mechanism for strategic procurement of medical services. This is just the way of transition from financing the statutory estimates of healthcare institutions like budget

institutions calculated according to their existing infrastructure (number of beds, staff, etc.), to paying of the result (i. e. actually treated cases or ascribed population) on for institutions that are transformed into autonomous providers of these services, as well as on for pharmacies being providers of medicine prescriptions. In this way, the principle of "money goes after the patient" but not after the infrastructure of healthcare institutions and other providers of different services has been recently introduced in Ukraine [14].

According to Article 3 of the Law of Ukraine "On State Financial Guarantees of Public Healthcare Services" [18], the state guarantees full payment according to the tariff on the expense of the State Budget of Ukraine for providing citizens with the necessary medical services and medicines provided for by the program of medical guarantees. The State Budget of Ukraine provides financial support for public healthcare programs, epidemic measures, medico-social expertise, activities related to forensic and psychiatric expertise, and other programs in the field of healthcare, which ensure the performance of national functions, according to the list approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine. The rights and guarantees relating to healthcare, medicines provided by other laws of Ukraine for certain categories of persons are funded under separate programs at the expense of state and local budgets, trust funds and other sources not prohibited by the Law. Except this, additional state financial guarantees for the provision of medical services and medicines may be established by the laws of Ukraine.

Local self-government authorities, within their competence, can finance local programs for the development and support of municipal healthcare institutions, in particular for the upgrading of material and technical base, major repairs, reconstruction, increase of remuneration of medical workers ("local stimulation" programs), as well as local healthcare service delivery programs, local public healthcare programs and other medical aid programs.

According to the Article 4 of the Law of Ukraine "On State Financial Guarantees of Public Healthcare Services" within the framework of the program of medical guarantees, the state guarantees to the citizens, foreigners, non-citizenship persons permanently residing on the territory of Ukraine and persons recognized as refugees or persons in need of additional protection, full payment at the expense of the State Budget of Ukraine and all necessary medical services and medicines related to the provision of them: 1) emergency medical aid; 2) first medical aid; 3) secondary (specialized) medical aid; 4) tertiary (highly specialized) medical care; 5) palliative care; 6) medical rehabilitation; 7) medical care for children under 16; 8) pregnancy and childbirth care. In accordance with the aforementioned Law, foreigners and non-citizenship persons temporarily residing on the territory of Ukraine are provided with the payment of necessary medical services and medicines related to the provision of emergency medical aid the state within the framework of the medical guarantees program. Those persons are obliged to compensate the state for the full cost of medical services and medicines, provided in accordance with the procedure established by the Cabinet of Ministers of Ukraine, unless otherwise was provided by international treaties or laws of Ukraine. Medical services and medicines related to the provision of other types of medical care are paid by foreigners and non-citizenship persons temporarily residing on the territory of Ukraine at their own expense, voluntary health insurance or other sources not prohibited by law.

In addition, this law states that the program of medical guarantees determines the list and volume of medical services and medicines, payment of which is guaranteed at the expense of the

State Budget of Ukraine. Medical services and medicines not included into the program of medical guarantees are not payable at the expense of the State Budget of Ukraine provided for the implementation of the program of medical guarantees, but may be covered at the expense of the State Budget of Ukraine provided for implementation of the relevant state programs and measures, local budgets, health insurance, businesses and individuals, and other sources not prohibited by law. The program of medical guarantees is approved by the Verkhovna Rada (Supreme Council) of Ukraine as part of the Law on the State Budget of Ukraine for the respective year. The amount of funds of the State Budget of Ukraine for the implementation of the program of medical guarantees is determined annually in the Law of Ukraine on the State Budget of Ukraine as a share of gross domestic income (in percentage) of no less than 5 percent of gross domestic income of Ukraine. Expenditure on medical guarantee program is protected item of budget expenditures. Narrowing of the program on medical guarantees is not allowed, except cases established by the law (Article 4 of the Law of Ukraine "On State Financial Guarantees of Public Health Services").

The ultimate goal of Ukraine's healthcare system reform is to secure the procurement of such services through a single national customer. On March 30, 2018, the National Health Service of Ukraine was established as the central executive body, which activities are directed and coordinated by the Cabinet of Ministers of Ukraine through the Minister of Healthcare, who implements the state policy in the field of public financial guarantees for public health services. Since 2020, facilities at all levels of care have been funded through the National Health Service.

According to the part 3 of the Regulation on the National Health Service of Ukraine [15] the main tasks of this service are: 1) implementation of the state policy in the field of public financial guarantees of public health services under the program of state guarantees of public health services (program of medical guarantees); 2) fulfillment of the functions of the medical services and medicines customer under the program of medical guarantees; 3) submitting to the Minister of Healthcare proposals for ensuring the formulation of state policy in the sphere of public financial guarantees for health care of the population.

Financial activities are carried out in accordance with certain principles, the main of which are guaranteed by the Constitution of Ukraine. In particular, they are: the principle of legality that means the implementation of financial activities at all stages of the movement of monetary funds with clear regulation of their rules of financial law, the possibility for applying state coercion. The principle of planning presupposes the implementation of financial activities in a clearly ordered, consistent, balanced form with the detailed consolidation of procedures, order of movement of these funds. The principle of publicity is expressed in the interconnection of the movement of financial flows, the ratio and balance of different flows, cash funds, brought to the public, other subjects of the content of projects of financial and legal acts, summary acts on the results of their application. The principle of systematic means the implementation of the financial activities among interdependent institutions of the financial system in terms of correlation, interpenetration of the financial system elements of the state (budget system, credit system, mandatory state insurance, corporate finance) [4].

The new financing model is based on the following principles: financial protection which presupposes inadmissibility of catastrophic expenses of citizens in case of illness or refusal to receive necessary medical care due to the inability to pay it at the moment of receipt; universality of coverage and fairness of

access to care, ensuring access to state-guaranteed services for all who need them; transparency and accountability which is the inadmissibility of the use of corruption schemes, clarity of obligations of all parties, openness on the usage of public funds; efficiency, that means that maximum possible return of every Ukrainian Hryvnia invested into healthcare system from the budget, better quality and accessibility of services for patients, better working conditions and income for doctors; freedom of choice, that is the opportunity for every patient to receive care at the healthcare facility that meets his or her needs in the best way; competition of suppliers, that is involvement of suppliers of all forms of ownership, which creates the motivation to provide better services, implement scientifically grounded and cost-effective working methods, ensure compliance with clinical protocols and professional standards; predictability of the amount of medical services in the state budget being full strategic planning of healthcare and its costs expenditure; subsidiarity, which is the establishment of powers for the health care system financing and the provision of healthcare at the lowest possible level of authority, which ensures adequate accessibility, proper quality and the best possible cost-effectiveness of this care (help), as well as involvement of necessary resources.

Methods of financial activity are not just frozen forms of the movement realization of monetary funds and their provision. It goes without saying, they can change over time, and acquire some new content. These changes are based on the transformation of the state itself, the change of its tasks. For example, since the early 90's of 20th century the method of mandatory mobilizations has been developing quite actively, the tax system of Ukraine has been going complicated, which was used very restrained in the Soviet period, etc. [4].

According to Article 32 of the Law of Ukraine "On Local Self-Government" [17], the powers of local self-government include management of healthcare institutions, organization of their material, technical and financial support, organization of healthcare and catering in communal healthcare establishments, provision within the powers granted of availability and free of charge healthcare on the respective territory, as well as the development of all types of healthcare, including the network of healthcare facilities training and professional development of specialists.

At the same time, as noted by the Ministry of Healthcare of Ukraine, "... local governments face a number of obstacles to the effective implementation of these powers. The allocation of significant fiscal funds from local budgets for the financing of medicine is forced to co-pay current expenditures for the provision of basic medical services, but not to the development of public health facilities and their staff" [11]. The introduction of a new model of financing the healthcare system involves not just simple retaining of the local governments powers within the sector, but enhancing them by creating opportunities for their full implementation. Under the new model medical guarantee program is financed from the national state level. Local budget funds are directed to: 1) ensuring the operation of the system; 2) implementation of local programs.

Conclusions. 1. Ukraine is a party to the universal and regional international treaties which are aimed to protect human rights in the field of healthcare. The right to health is one of the fundamental human rights. For fulfilling its obligations under international treaties, Ukraine amends its current legislation and practices; makes changes to administrative practice; provides legal expertise of bills; provides training in the study of international treaties and practice of international judicial institutions to categories of workers whose professional activity is related

to law enforcement, as well as to the detention of people in conditions of imprisonment; takes up measures to ensure that systemic deficiencies are eliminated and that breaches of international treaties caused by these deficiencies are stopped. On a regular basis Ukraine submits national reports on the fulfillment of obligations under international treaties for consideration by the relevant contracting authorities that monitor their compliance with countries.

2. The WHO and other international organizations of universal and regional status consider financing function as the main function of the healthcare system in any country on the world. For more than two decades, all member-states of the European Region have been using the WHO's "Health for All". "Health 2020" policy as the foundational model for national healthcare policy, as well as the tool for developing this policy, and as a starting point for defining national health tasks. "Health 2020": Ukrainian Dimension" has become a cornerstone for the new European health strategy. In accordance with the priorities of the new European strategy and the main directions of public healthcare policy in Ukraine, the National Health 2020 Program: The Ukrainian Dimension has been approved as one of the fundamental issues of the financial activity of public authorities.

3. The peculiarity of the role of the state in the sphere of financial activity has been established; it has a dual nature: 1) the state is the bearer of power exercised and realized in the sphere of financial activity; 2) the state is a business entity in the field of healthcare. Taking into account the peculiarities of financial activity, some features of financial activity in the field of healthcare were specified: it has a sectoral characteristics (health care); it is implemented by state bodies and local self-government authorities (powers of self-government); delegated powers; it combines direct management using imperative methods and indirect management; it is carried out through the activities of both representative and executive bodies of state power and local self-government.

Financial activities are carried out in accordance with the following basic principles: legality; planning; publicity; systematic. The new model of healthcare financing in Ukraine is based on the following principles: financial protection; universality of coverage and fairness of access to care; transparency and accountability; efficiency; freedom of choice; competition of suppliers; predictability of the amount of medical services in the state budget; subsidiarity.

The state guarantees full payment in accordance with the tariff at the expense of the State Budget of Ukraine for providing citizens with the necessary medical services and medicines provided for by the program of medical guarantees. The State Budget of Ukraine provides financial support for public health programs, epidemic measures, medico-social expertise, activities related to forensic and psychiatric expertise, and other programs in the field of healthcare that ensure the performance of national functions, according to the list approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine. Within their competence, local self-government bodies can finance local programs for the development and support of municipal healthcare institutions, in particular for the upgrading of their material and technical base (logistics), major repairs, reconstruction, increase of remuneration of medical employees ("local incentives" program), as well as local health service delivery programs, local public health programs and other health programs. The ultimate goal of Ukrainian healthcare reform is to secure the procurement of such services through a single national customer, which is the National Health Service of Ukraine.

REFERENCES

1. Декларація про права інвалідів 1975 р. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_117.
2. Декларація про права розумово відсталих осіб 1971 р. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_119/
3. Дешко Л.М. Конституційне право на звернення до міжнародних судових установ та міжнародних організацій [Монографія]. Ужгород; 2016. 486 с.
4. Дмитрик О. О., Криницький І. Є., Лукашев О. А., Кучерявенка М. П. Фінансове право. [Підручник]. Available at: https://pidruchniki.com/2015073165540/pravo/publiczna_financeva_diyalnist
5. Загальна декларація прав людини 1948 р. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015.
6. Кіндзерський В.І. Роль міжнародного та конституційного законодавства в формуванні системи охорони здоров'я в Україні. Available from: http://medicallaw.org.ua/uploads/media/02_137_01.pdf.
7. Лінник С. О. Стратегія ВООЗ «Здоров'я-2020» як засіб прискорення прогресу в досягненні максимального потенціалу у сфері охорони здоров'я населення. Available from: <http://www.kbuara.kharkov.ua/e-book/putp/2013-1/doc/4/06.pdf>.
8. Міжнародний пакт про громадянські і політичні права 1966 р. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_043
9. Міжнародний пакт про економічні, соціальні і культурні права 1966 р. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_042.
10. Мокрицька А. Б. Фінанси охорони здоров'я: Теоретичні підходи та проблеми організації // Наукові записки. Срія «Економіка»; 2012. Випуск 20: 144-147.
11. Реформа системи охорони здоров'я. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/diyalnist/reformi/rozvitok-lyudskogo-kapitalu/reforma-sistemi-ohoroni-zdorovya>.
12. Buletsa S., Deshko 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=>
13. Buletsa S., Deshko L., Zaborovskyy V. The peculiarities of changing the health care system in Ukraine // Medicine and Law; 2019. Vol. 38, №3, 427-442.
14. Cabinet of Ministers of Ukraine, 2016. On Approval of the Concept of Health Care Financing Reform [online]. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/249626689>.
15. Cabinet of Ministers of Ukraine, 2017. Положення про Національну службу здоров'я України. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1101-2017-п>.
16. Novikova N., Deshko L., Gurzhii A. Leading approaches to modernization of state financial control: a case of Ukraine // Proceedings of the 2nd International Conference on Social, Economic and Academic Leadership (ICSEAL 2018). Advances in Social Science Education and Humanities Research; 2018. Voume 217: 149-156.
17. Parliament of Ukraine, 1997. Про місцеве самоврядування. [online]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/280/97-вр>.
18. Parliament of Ukraine, 2017. On the State Financial Guarantees for Public Healthcare", 19 October [online]. Available at: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>.

SUMMARY

THE RIGHT TO HEALTH: UKRAINE'S INTERNATIONAL OBLIGATIONS AND FINANCIAL ACTIVITY OF PUBLIC AUTHORITIES IN THE CONTEXT OF REFORMING THE NATIONAL HEALTHCARE SYSTEM

¹Deshko L., ²Kostenko Y., ³Koval I., ²Mikhailina T., ³Oliinyk O.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv; ²Vasyl' Stus Donetsk National University; ³Kyiv National University of Trade and Economics, Ukraine

The article explores the issue of the human right to health as a fundamental one in a democratic society, international norms and standards, international obligations of Ukraine, as well as the financial activities of public authorities in the context of radical reform of the health care system in Ukraine. It is being focused onto the WHO's "Health for All" policy, as well as "Health 2020", which became the basis for a new European Health Strategy, the nationwide Health 2020: Ukrainian Dimension.

It is emphasized that the financing function of the WHO and other international organizations is considered to be the key function of the health system. The purpose of this article is of this article is to identify the peculiarities of the financial activities of public authorities in the context of a thorough reform of the healthcare system in Ukraine and to evaluate the compliance of national legislation with international norms and standards. 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.

The norms of international documents of universal and regional status, adopted by the new legislation of Ukraine in the light of radical reform of the health care system, are analyzed. The object of the study is the public relations that arise during implementation of financial activities by public authorities.

The research revealed measures taken by the state to fulfill its obligations under international treaties in the field of healthcare: amending the current legislation and practice of its implementation; making changes to administrative practice; providing legal expertise of bills; provision of training in the study of international treaties and the practice of international judicial institutions to categories of the employees whose professional activity is related to law enforcement, as well as to the detention of people (imprisoned); measures taken to ensure the elimination of systemic deficiencies and the cessation of breaches within international treaties caused by these deficiencies. Attention is drawn to the relation between the concepts of "public finances" and "public financial activities". The peculiarities of the legal organization of financial activity of the state and bodies of local self-government, the content of financial activity in the sphere of healthcare are revealed. The role of the state and local self-government bodies in financial activity as subjects of financial function is revealed. The principles, methods, forms of financial activity are described. It is emphasized that the new model of financing healthcare in Ukraine is based on the following principles: financial protection; universality of coverage and equity of access to care; transparency and accountability; efficiency; free choice; competition among suppliers; predictability of the volume of funds for medical services in the state budget; subsidiarity.

Keywords: right to health, international obligations, health financing model, financial activity, public authorities, state, bodies of local self-government.

РЕЗЮМЕ

ПРАВО НА ЗДОРОВЬЕ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА УКРАИНЫ И ФИНАНСОВАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ИНСТИТУТОВ ПУБЛИЧНОЙ ВЛАСТИ В КОНТЕКСТЕ РЕФОРМЫ НАЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹Дешко Л.Н., ²Костенко Ю.А., ²Коваль И.Ф.,
²Михайлина Т.В., ³Олейник О.В.

¹Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко; ²Донецкий национальный университет им. Василя Стуса; ³Киевский национальный торгово-экономический университет, Украина

В статье проанализированы вопросы по правам человека на здоровье как основополагающего в демократическом обществе, международные нормы и стандарты, международные обязательства Украины, а так же финансовая деятельность институтов публичной власти в контексте коренной реформы системы здравоохранения в Украине.

Акцентируется внимание на Политике ВОЗ «Здоровье для всех» и «Здоровье-2020», которые явились основой новой европейской стратегии здравоохранения, общеевропейской программы «Здоровье-2020: украинское измерение». Подчеркивается, что функция финансирования ВОЗ и других международных организаций считается основной функцией системы здравоохранения. Анализируются нормы международных документов универсального и регионального характера, принятого нового законодательства Украины в свете коренной реформы системы здравоохранения.

Цель исследования - определить особенностей финансовой деятельности институтов публичной власти в контексте коренной реформы системы здравоохранения в Украине и оценить соответствие национального законодательства с международными нормами и стандартами.

Объектом исследования являются общественные отношения, возникающие при осуществлении финансовой деятельности институтами публичной власти. Методологической основой проведенного исследования являются общие и специальные методы научного познания (формально-логический метод, сравнительно-правовой, структурно-логический).

В результате проведенного исследования выявлены меры, принимаемые государством для исполнения своих обязательств в рамках международных договоров в сфере здравоохранения: внесение изменений в действующее законодательство и практику его применения; внесение изменений в административную практику; обеспечение юридической экспертизы законопроектов; обеспечение профессиональной подготовки по изучению международных договоров и практики международных судебных учреждений категориям работников, профессиональная деятельность которых связана с правоприменением, а также с содержанием лиц в условиях лишения свободы; принятие мер с целью обеспечения устранения недостатков системного характера, прекращения вызванных этими недостатками нарушений международных договоров.

Акцентируется внимание на соотношении понятий «публичные финансы» и «публичная финансовая деятельность». Выявлены особенности правовой организации

финансовой деятельности государства и органов местного самоуправления, содержание финансовой деятельности в сфере здравоохранения. Выявлена роль государства и органов местного самоуправления как субъектов финансовой деятельности. Охарактеризованы принципы, методы, формы финансовой деятельности. Акцентировано внимание на том, что новая модель финансирования здравоохранения в Украине базируется на следующих принципах: финансовая защита; универсальность покрытия и справедливость доступа к медицинской помощи; прозрачность и подотчетность; эффективность; свободный выбор; конкуренция поставщиков; предсказуемость объема средств на медицинские услуги в государственном бюджете; субсидиарность.

რეზიუმე

ჯანმრთელობის უფლება: უკრაინის საერთაშორისო ვალდებულებები და საჯარო ხელისუფლების ინსტიტუტების ფინანსური საქმიანობა ჯანდაცვის ეროვნული სისტემის რეფორმის კონტექსტში

¹ლ. დეშკო,²ი. კოსტენკო,²ი. კოვალე,²ტ. მიხაილინა,
³ო. ოლეინიკო

¹კიევის ტ. შევჩენკოს სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი;
²დონეცკის ვასილ სტუსის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი; ³კიევის ეროვნული სავაჭრო-ეკონომიკური უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში შესწავლილია ადამიანის ჯანმრთელობის უფლება, როგორც ფუძემდებლური უფლება დემოკრატიულ საზოგადოებისათვის, ასევე, საერთაშორისო ნორმები და სტანდარტები, უკრაინის საერთაშორისო ვალდებულებები, საჯარო ხელისუფლების ფინანსური ინსტიტუტების საქმიანობა უკრაინის ჯანდაცვის სისტემის ძირეული რეფორმის კონტექსტში.

ნატარებელი კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენს სამეცნიერო შემეცნების ზოგადი და სპეციალური მეთოდები (ფორმალურ-ლოგიკური, შე-

დარებით-სამართლებრივი, სტრუქტურულ-ლოგიკური).

ნატარებელი კვლევის შედეგად გამოვლენილია სახელმწიფოს მიერ ნატარებელი ღონისძიებები საკუთარი ვალდებულებების შესრულებისათვის ჯანდაცვის სფეროში გაფორმებული საერთაშორისო ხელშეკრულებების ფარგლებში: ცვლილებების შეტანა მოქმედ კანონმდებლობაში და პრაქტიკაში მისი გამოყენება; ცვლილებების შეტანა ადმინისტრაციულ პრაქტიკაში; კანონპროექტების იურიდიული ექსპერტიზის უზრუნველყოფა; პროფესიული მომზადების უზრუნველყოფა საერთაშორისო ხელშეკრულებების და საერთაშორისო სასამართლო დაწესებულებების პრაქტიკის შესასწავლად იმ კატეგორიის მუშაკებისათვის, რომელთა საქმიანობა დაკავშირებულია სამართალწარმოებასთან, ასევე, ადამიანების ყოფნასთან თავისუფლების აღკვეთის პირობებში; ღონისძიებების გატარება სისტემური ხასიათის ხარვეზების აღსაკვეთად, საერთაშორისო ხელშეკრულებების ამ ხარვეზებით გამოწვეული დარღვევების შეწყვეტა.

ყურადღება გამახვილებულია ცნებების “საჯარო ფინანსები” და “საჯარო ფინანსური საქმიანობა” თანაფარდობაზე. გამოვლენილია სახელმწიფოს და ადგილობრივი მმართველობის ორგანოების ფინანსური საქმიანობის სამართლებრივი ორგანიზების თავისებურებები, ფინანსური საქმიანობის შინაარსი ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში, ასევე, სახელმწიფოს და ადგილობრივი მმართველობის ორგანოების, როგორც სუბიექტების როლი ფინანსურ საქმიანობაში. დახასიათებულია ფინანსური საქმიანობის პრინციპები, მეთოდები და ფორმები. ყურადღება აქცენტირებულია იმაზე, რომ უკრაინაში ჯანდაცვის დაფინანსების ახალი მოდელი ეფუძნება ისეთ პრინციპებს, როგორცაა: ფინანსური დაცვა, დაფარვის უნივერსალობა და სამედიცინო დახმარებაზე წვდომის სამართლიანობა, გამჭვირვალობა და ანგარიშვალდებულება, ეფექტურობა, არჩევანის თავისუფლება, მომწოდებლების კონკურენცია, სახელმწიფო ბიუჯეტში სამედიცინო მომსახურებისათვის ხარჯების განჭვრეტადობა, სუბსიდიურობა.

USE OF SPECIAL MEDICAL KNOWLEDGE BY A PRACTITIONER DURING INTERACTION WITH INVESTIGATOR IN THE INVESTIGATION OF ILLEGAL MEDICAL ACTIVITY

Kuntii A., Blahuta R., Stetsyk B., Sichkovska I., Harasym P.

Lviv State University of Internal Affairs, Lviv, Ukraine

Rather negative tendency concerning the inadequate quality of medical care in the healthcare sector of Ukraine has been forming, that is why more and more cases on illegal medical activity and negative consequences for the health of patients are reported in mass media and corresponding law enforcement agencies. One of the important places in the methodology of investigation of illegal medical activity is the issue of effective use of specialized knowledge, which is caused, first of all, by the peculiarities of the public relations sphere, which are affected by such criminal acts.

The results of case law generalization clearly show that the important place in the system of use among the branches used in the investigation of illegal medical activities belongs to the group of specialized medical knowledge in the form of involve-

ment of the specialist in the procedural actions.

The purpose of the article is to determine the procedural status of the specialist in the criminal procedural law of certain countries; coverage of procedural and forensic aspects of using special medical knowledge by the specialist basing on the comparison with Ukrainian legislation; establishing the role of the medical specialist in the form of interaction with the investigator through involvement in the process of investigation of illegal medical activity.

Material and methods. The materials of the study are the results of the analysis of 17 court decisions on committing illegal medical activity, delivered by the courts of Ukraine during 2013-2020; the results of the survey of 33 employees of the

pre-trial investigation bodies of the National Police, operational units, prosecutor's offices and individual health care providers involved in the investigation of illegal medical activity in Ukraine; statistical reports of the National Police of Georgia on registered criminal proceedings on crimes against public health and public morals for the 2017 - march 2020; statistical reports of the Prosecutor General's Office of Ukraine for the 2014-2019 on registered criminal proceedings on illegal medical activities, as well as the consequences of their pre-trial investigation.

Methods used during the study: dialectical, system-structural, formal-logical, sociological and statistical.

Results and discussion. Article 3 of the Constitution of Ukraine determines that a person, his life and health, honor and dignity, integrity and security are recognized the highest social value in Ukraine. According to the Art. 49 of the Constitution of Ukraine, each person has the right for health care, medical care and health insurance. This constitutional right of the individual and the citizen is the responsibility of the state, represented by medical institutions and public health authorities, to ensure the provision of medical services of good quality. But today it is possible to speak about the improper fulfillment of the duty stipulated by the Constitution of Ukraine, as every year there is an increase in the number of reported cases of poor medical care rendered by medical employees, as well as illegal medical activities. This is also confirmed in Georgia, where the survey conducted by the Ministry of Health in 2019 identified series of offences on illegal medical activity in more than 2,800 health-care centers, most of which were private [1].

Therefore, Art. 138 of the Criminal Code (hereinafter - CC) of Ukraine is the criminal legal protection of citizens from illegal medical activity, according to the norms of which the responsibility arises for engaging in medical activities without special permission, carried out by a person without proper medical education, if it caused serious consequences for the patient [2]. The legislator in the Criminal Code of Georgia approached the issue in more detail, providing in Art. 246 criminal liability not only for illegal medical but also pharmaceutical activity [3]. However, for example, the Criminal Codes of Lithuania, Estonia, Uzbekistan, Azerbaijan do not contain this provision at all, proposing to resolve the issue of the responsibility of the perpetrators within the limits of the responsibility for crimes against life and health (negligent homicide, negligent bodily harm, etc.) [4].

Statistics of registered crimes against public health and public morals in Georgia show an increase in crimes of this category. Thus, in 2017, 93 were registered; 2018 - 185; 2019 - 157; during January-March 2020 - 57, which is 46.15% more than last year [5].

Taking into account the statistical indicators, the analysis of investigative practice in Ukraine showed that over the last five years, 30 cases of illegal medical activity have been registered in Ukraine. In particular, in 2014 - 4 criminal proceedings of the investigated category were initiated; in 2015 - 4; in 2016 - 3; in 2017 - 8; in 2018 - 3; in 2019 - 8; during January-March 2020 - 2 criminal proceedings concerning illegal medical activity [6]. This analysis indicates the trend of this negative phenomenon and highlights the relevance of the study due to the fact that only the small number, namely 9 of them, were indicted and sent to court. Actually, due to the shortcomings in the legal regulation of pre-trial investigation, the absence of a developed methodology for investigation of illegal medical activity the specified type of crimes is not actually revealed, and the small number of perpetrators are prosecuted.

Most of these deficiencies in the investigation of illegal medical activities, practices, are associated with the improper organization of the investigator's interaction with the bodies and units

involved in the investigation process. This was indicated by more than 82% of the pre-trial investigators, operational units of the National Police of Ukraine and the prosecutor's office interviewed by us. Such classification is related to the consolidation or absence of consolidation in the criminal procedural law of the grounds and order of the certain type of interaction between the investigator and the specialist. In addition, courts have repeatedly emphasized the importance of the evidences obtained through the use of specialized knowledge. In particular, this is underlined by the legal position of the European Court of Human Rights. Thus, in the *Bendersky vs. Ukraine* judgment, the court noted that the sound medical opinion plays significant role in the resolution of cases concerning the provision of medical care to the patient [7]. Nevertheless, in the course of our survey, in the process of investigating illegal medical activity, the decisive role of interaction with medical specialists was emphasized, as 73.8% of respondents noted with confidence that it was the specialist in the field of medicine that would fully contribute to the effective conduct of the pre-trial investigation of this criminal proceedings category. Scholars have also repeatedly emphasized the importance of using special medical knowledge by involving the specialist in criminal investigations separating the participation of physicians as specialists in the conduct of investigative proceedings, in the form of consultations, including doctors (cardiologists, traumatologists, surgeons, etc.) in formulating the necessary medical questions for the investigator in planning the investigation [8].

In order to discover the object of the study, first of all, let's try to find out the concept and procedural status of the specialist in the national Criminal Procedure Codes (hereinafter - the CPC) of certain countries.

Thus, in the scientific literature, the health professional is defined as the person not interested in the results of pursuing with higher medical education, the relevant specialty as needed, professional experience who has medical knowledge and can assist an investigator, prosecutor, trial judge or court or court investigation and litigation on issues requiring appropriate specialist knowledge [9].

Part 9 of Art. 111 of the CCP of Georgia, contains the norm according to which the party conducts investigative action with the participation of the expert if it requires special professional knowledge. That is, the Georgian legislator is limited only with the activities of the expert as the person and involved in investigative actions [10].

Most European criminal procedural laws distinguish both expert and specialist. According to Art. 89 of The CPC of the Republic of Lithuania, the specialist is the person who has the necessary special knowledge and skills, who is tasked to conduct an investigation of an object and to draw its own conclusion or explanation of issues that fall within its competence. The specialist, as in the CPC of Poland, may be an official of the pre-trial inquiry or investigation bodies, as well as the persons who do not work there. Also, the Lithuanian legislature made the distinction, in accordance with Part 3-4 of Art. 89 CPC of Lithuania, court medical examiners are specialists who carry out examinations of a human body or corpse; forensic psychiatrists and forensic psychologists are specialists who conduct examinations of a person's mental state. With regard to the duties of the specialist, he is required to appear at the call of the authorities, the pre-trial investigation, the prosecutor or the court; to draw independent conclusions, to give explanations about special issues that arise during the conduct of investigative action. For making deliberately false conclusions and providing false explanations, the specialist is criminally responsible for Art. 235 of

the CC of Lithuania [11]. Art. 113 of the CPC of Latvia, defines the specialist as the person providing assistance with the use of his specialized knowledge or work skills in the particular field. [12]. According to Art. 205 The CPC of Poland, both expert and specialist have specialized knowledge, except that the expert is on the expert list and the specialist is not. In addition, the expert carries out the activity on the basis of the collected evidence, and the specialist carries out the actual activity in their collection. According to § 1 Art. 205 of the CPC of Poland, the specialist is empowered with most of the power delegated to the expert, with some exceptions and, if necessary, the specialist can be questioned as the witness (§ 2 Art. 206 of the CPC) [13].

Under Ukrainian criminal procedural law, there is the expert and the specialist, whose participation has much in common, but they are endowed with different procedural status. Thus, the expert in criminal proceedings is the person who possesses scientific, technical or other specialized knowledge, is entitled in accordance with the Law of Ukraine «On Forensic Expertise» to conduct an examination, and who is charged with the study of objects, phenomena and processes containing information about the circumstances of the commission of the criminal offense, and to give an opinion on the issues that arise during the criminal proceedings and relate to the sphere of his knowledge (Part 1 of Art. 69 of the CPC of Ukraine). In doing so, the expert is criminally responsible for the deliberately false conclusion, the refusal without valid reasons to perform the assigned duties in court, the failure to perform other duties (Art. 70 of the CPC of Ukraine). The specialist is the person who possesses special knowledge and skills in the use of technical or other means and can provide consultations during pre-trial investigation and judicial review on issues requiring relevant special knowledge and skills (Part 1 of Art. 71 of the CPC). The results of his activities are reflected in the protocol of the investigative (search) action and in the court log, as well as in the annexes to them in the form of drawn up plans, diagrams, graphs, figures, etc. [14]. Thus, by analyzing the procedural statuses of the specialist and the expert in the legislation of different countries, different positions of the legislator according to their functions in criminal proceedings have been established. At the same time, most legislative initiatives are limited with involving them in certain procedural actions by providing consultations on the use of specialized knowledge.

In general, it should be noted that the main purpose of engaging the specialist is to increase the practical capabilities of an investigator, prosecutor in the detection, seizure and fixation of evidences during investigative (search) actions to establish the truth in criminal proceedings [15].

In view of the method of investigation of crimes related to the conducting of illegal medical activity, the most striking features of interaction, due to the specificity of the object of the assault, are reflected in the cooperation of the investigator with persons with special knowledge, among which, first of all, is the forensic expert as well as the specialist who is the doctor with relevant specialization who, as the specialist, are involved in the investigation process basing on their specific medical knowledge. Most often, such interaction is carried out both in procedural (regulated by law) and not procedural (organizational-tactical) forms.

In general, the procedural forms of interaction between the investigator and the specialist, which, in particular, take place in the investigation of illegal medical activity, include the obligatory or optional involvement of the specialist to participate in investigative (search) actions. The following are among the non-procedural forms of interaction: 1) specialist consultations; 2) conducting departmental investigations on the request of the investigator; 3) mutual sharing of information; 4) joint work dur-

ing the adoption of separate procedural decisions, in particular, the termination of pre-trial investigation, when the suspect was ill with a serious illness, which makes it impossible for him to participate in criminal proceedings (paragraph 1 of Part 1 of Art. 280 of the CPC).

We believe that, in practice, in investigating crimes conducting illegal medical activity, procedural and non-procedural forms of interaction of the investigator with the person with specialized knowledge are interrelated and can be applied within the same procedural action. For example, the forensic expert or physician, when involved as the specialist in the review and seizure of medical records, not only indicates the relevant basic and derivative medical documents relevant to the case under investigation (procedural form), but also provides advisory information on the use of such documentation during the conducting of forensic examination on the materials of criminal proceedings (non-procedural form).

The process of interaction of the investigator with the specialist is complex, so it is advisable to characterize it taking into account the peculiarities of certain stages of investigative (search) actions, such as: 1) organizational or preparatory; 2) research, which is ongoing during the investigative (search) action; 3) the stage of evaluation of the joint activity of the specialist and the investigator, which is the evaluation of the collected materials and promotion of versions; 4) forming of the questions list if examination is needed; 5) advisory, which is to accompany the entire investigation until the final decision in criminal proceedings is taken [16].

So, upon the receipt of the report of the offense related to the conducting of illegal medical activity and its entry in the Unified Register of Pre-trial Investigations, after which the pre-trial investigation starts, the investigator takes organizational measures to commence the investigation. Therefore, the inspection of the scene is the primary investigative action, provided that the victim immediately addresses the law enforcement agency with the statement of the crime. In such case, the investigator should ensure the presence of the forensic expert or medical specialist (physician) as well as the forensic specialist in preparation for the departure to the scene.

The idea of the universal knowledge of the latter in the investigated category of criminal proceedings may lead to poor investigative (search) action, since the forensic specialist does not have the full amount of medical knowledge needed to evaluate the course of medical care or the possible traces of such actions by the doctors.

The normative basis for involving the specialist in participating in investigative (search) actions, in the inspection of the scene in particular, is the requirements of the CPC of Ukraine and the number of by-laws [17]. With regard to the use of additional forces and facilities, there is the opportunity to involve a specialized mobile laboratory in Ukraine, including specialists who possess specialized knowledge and can provide consultations during the pre-trial investigations on issues requiring special knowledge and skills, as well as direct technical assistance for the parties of criminal proceedings during pre-trial investigation [18; 19]. In our opinion, in order to clarify the response to the scene of the crime related to medical activity, it is necessary to amend the mentioned instruction and to include the medical professional (forensic expert or doctor of the relevant category) in its composition.

If there is also a corpse on the scene, the forensic expert, together with the medical examiner or physician, provide the investigator with methodological recommendations on the rational procedure for the inspection of the corpse and its description in the record. The medical examiner or physician will assist the investigator in describing the anatomical features of the corpse, the traces on the corpse, the visible injuries and other circumstances that may be rel-

evant for the investigation. Usually the appropriate expert makes probabilistic conclusions about the event and mechanism of the crime, about the causes of death of the victim. Therefore, the specialist may assist the investigator in formulating certain provisions to properly describe in the record some items, specialty information, etc. that may be crucial to further investigation.

The importance of involving the specialist in the relevant medical field in the search should also be emphasized. The medical examiner or medical officer involved in the investigation as the expert may, firstly, basing on the nature of the illness of the victim, roughly reconstruct for the investigator the order of the medical measures taken, and secondly, indicate the medical documents to be seized, where there should be displayed the course of each medical manipulation and its consequences. The medical specialist may also draw the investigator's attention to the peculiarities of the storage conditions, the use of individual medicines and the disposal of their packaging. In the course of the examination, the medical specialist, together with the forensic expert, assists the investigator in the collection of objects for expert research, in particular forensic examination on the materials of the proceedings and, in our opinion, often such specialist, in particular during the inspection of the scene or search of the actual existence of unlawful medical activity, may sometimes identify and focus the investigator's attention on things, objects, or traces that are relevant to the investigation but are left by the investigator without the attention.

Quite often during investigative (search) actions (in particular, inspection of the scene, search, etc.), it is necessary to conduct minimal special investigations in order to establish certain characteristics of the detected object or substance to take them into account in the further course of investigative (search) action. In this case, the investigator obtains this knowledge through such non-procedural form of the use of specialized knowledge, as the preliminary study, which may be conducted by the medical specialist who is involved as the specialist in the investigation (search) action. According to V.M. Makhov, the preliminary study of physical evidence (or rapid research) carried out by specially educated persons can be considered as the tactical technique used in the work with versions and planning of the investigation, as well as when deciding the need for examination, etc. [20]. In the course of such research, the relation of the detected traces to the investigated event is most often clarified, the mechanism of their formation is established, the signs of the trace-forming objects are determined, the possibility of identification research is determined, the information on the probable signs, habits and other data characterizing the persons who participated in the specified event is collected.

The involvement and interaction of the medical specialist with the investigator during the inspection of the scene and the search is reflected in the protocol of the procedural action. The minutes may be annexed by written explanations of the specialists involved in the relevant procedural action. It should be noted that the issue of the possibility of fixing in the protocol of the investigative (search) action of consultations and explanations of the specialist involved in the investigation is still under discussion. However, emphasizing that the specialist involved in litigation during investigating illegal medical activity can independently observe and investigate identified objects or processes, giving them the assessment in terms of their specific knowledge and skills. In this regard, we consider it expedient to legislate for the mandatory annexation to the minutes of the relevant procedural action of such explanations, where the specialist can describe his advisory and research activities in detail and give his respective

opinions. Such information may be provided in the form of the specialist reference.

Therefore, establishing the coordination between the investigator and the specialist in the examination of the scene and the search, in the course of criminal proceedings concerning illegal medical activity, will facilitate the provision of qualified assistance to the investigator in the search, seizure and packing of traces and physical evidence; conducting preliminary on-site object surveys for prompt guidance; forming preliminary conclusions regarding determining the probative value of the information found, diagnosing the identity of an unknown offender, modeling the event of the crime, promoting versions, and more.

Further, the activity of the specialist should be directed to the analysis and evaluation of the results of the inspection and search, particularly, revealed documents and objects during their carrying out of. In doing so, he draws the investigator's attention to the particularities of the particular piece of evidence, for example, to indicate that the records on the patient's card with the relevant medical records do not match. The relevant specialist assists the investigator in forming the investigative versions, determining the following tactical and procedural actions, assessing the sufficiency and completeness of the collected materials for the purpose of examination. It should be noted that assistance in the formulation of versions for the investigation at this stage is the important function, since during the examination of the scene with minimal initial data, the investigator makes the most important information and tactical decisions in the proceedings concerning: the nature of the incident; circumstances, facts, phenomena that characterize the individual sides of this event; possible directions for finding evidence. Independent decision-making by investigators is complicated by the specificity of the knowledge sphere in which the crime was committed.

It should be noted that from the moment of commencement of criminal proceedings on conducting illegal medical activity, the investigator should take measures to collect the objects relevant to the expert investigation which relates to the event of the crime. The important place in this process is also given to the specialist. He can consult not only on the progress of the particular investigative (search) action, but also on the prospect of expert research and the volume and completeness of the materials required to conduct them. In the meantime, we believe it is procedurally effective to ensure involvement of the expert in the proceedings as the specialist expert who will carry out the examination. In the context of the crime category we are investigating, such recommendation is reasonable so that the forensic expert can, firstly, personally observe the peculiarities of the crime in the environment, and secondly, assist the investigator in identifying and removing medical records and other objects, necessary for future examination.

The most conducted investigative (search) action, the effectiveness of which in the investigation of the facts of illegal medical activity depends largely on the level of interaction of the investigator with the specialist, is interrogation. This is especially relative to the interrogation of medical witnesses and of the suspect himself. For V.S. Maximov, the specialist is involved in the interrogation, when the investigator knows that the interrogator is well-versed in special issues, has practical experience in the relevant field, and the investigator himself does not have sufficient content of concepts [21].

In preparation for questioning, the specialist examines the materials available for the investigation together with the investigator. This determines the tactics of using certain documents or other material evidences in the course of future interrogation,

taking into account the qualifications of the interviewed “doctors”. The specialist may indicate information in the medical records that contradicts with the version given by the interviewee. This tactical technique is used to increase the effectiveness of the interrogation through the announcement of expert opinions, the results of individual investigative (research) actions, indicating the possibility of the interrogator being at the crime scene [22]. The specialist helps to prepare the list of questions for conducting investigative (search) action, identifying the main ones, additional, control. He is able to indicate how the information obtained from previous investigative actions should be verified. The organizational aspects of the specialist’s actions during the interrogation are also specified: the expected moment of commencement of the actions, their nature, the instructions of the investigator and his reaction to the actions of the specialist are discussed. The decision to participate in the working stage of the interrogation of the specialist is made by the investigator, taking into account his awareness and personal characteristics of the interviewee.

Along with participating in the formation of the volume of materials for research, the specialist can provide effective assistance in formulating questions for examination or in correcting them, if they are already outlined by the investigator. The need for involvement at this stage of the specialist is determined by the specificity of issues in the field of medical activities which are presented to the expert. That is, the specialist can point to issues that either will not provide new evidential information or do not require expert research, since the demand for new medical documents is sufficient.

In the course of the investigative experiment with the suspected person, in our opinion, one should also involve the specialist in the particular medical field, since, by demonstrating and telling about the circumstances of the crime, the suspect who has some medical knowledge, in order to counteract the investigation, may conceal certain facts interested in the investigation. Participation of the medical specialist during the investigative experiment is also useful because during carrying it out for additional information, together with the investigator, the tactical technique based on the teaching of psychology about the dependence of memories on human activity can be applied. Its essence is that the person reproduces on the spot only what he remembered. During such playback, it is often possible to revive the person’s memory so that the investigator receives very detailed information about seemingly completely forgotten facts. In this case, the person not only remembers certain facts, but also corrects them, rejecting everything that does not agree with the real situation, specifies certain information and gives justification for what was reported during the interrogation [15].

The common non-procedural form of using specialized medical knowledge in the course of an investigation is to obtain investigative consultations from specialists outside the scope of investigative (search) actions. Such specialist help is used in preparation for interrogations, investigative experiments, searches and examinations, etc. The specialist assists in the development of investigative versions and the preparation of the investigation plan in general, as well as the plans of conducting investigative (search) actions, assisting the investigator in determining the content and the order of posing questions related to medical or other specialized activity, and the order of committing individual actions. However, such assistance is not reflected in the protocols of the relevant investigative (search) actions because the actions of the specialist are not aimed directly at investigating the circumstances of criminal proceedings but at providing the investigator with specific information in the desired field of science. Further, the investigator decides on the tactics of using the information obtained at certain stages of the proceedings.

Such actions were reflected in the sentence of the Sikkiv District Court of Lviv dated by February 14, 2014, which sentenced Mr. P., who, using deliberately false educational documents, including: the duplicate of diploma of the Russian State Medical University of the Federal Agency for Health and Social Development of Russia on his graduation in 1991 from the Second Moscow Order of Lenin State Medical Institute named after M. I. Pirogov with false information about his higher education and qualification «doctor» in the specialty «Medical»; diploma of the candidate of medical sciences of the Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov with false information about awarding him the scientific degree of the candidate of medical sciences; diploma of the doctor of medical sciences, issued by the Higher attestation commission of the Russian Federation with false information about awarding him the scientific degree of the doctor of medical sciences, - conducted illegal medical activity which caused grave consequences for patients, namely, carried out operations of patients which resulted in their death (not the one human life) [23]. In the course of the pre-trial investigation and trial, the court assessed the large amount of evidences obtained as the result of the actions of medical specialists regarding the availability of medical knowledge, education and related medical manipulations of the accused. As the result of evaluating the numerous evidences, the court found Mr. P. guilty of unlawful medical activity. We see that another non-procedural form of the investigator’s interaction with the specialist, which is to consult the investigator regarding the presence or absence of education, knowledge or special authorization for medical activity, could be stated.

Involvement of the specialist with medical knowledge at the stage of formation of questions to be asked for forensic research will avoid the need for the appointment of additional forensic research. In our opinion, the most common reason for the appointment of additional forensics in the course of the investigation of illegal medical activity is the incompleteness of the initial conclusion of the expert examination, which is connected with the failure to put to the investigator the relevant questions, which should and could be examined by the expert commission during the study of the objects provided. Every medical case, that is the medical malpractice case, has the direct connection with the examination, so the question of adherence and admissibility of the evidence raises every time. Professionals in the provision of medical care have the direct touch on the examination of the issue of adherence and admissibility of records arises every time [24].

Within this form of application of special knowledge in the investigation of illegal medical activity, consultations of the investigator with the specialist on the content of the expert opinion are also appropriate. As the investigative bodies do not possess adequate specialist knowledge (or do not fully possess) and can evaluate it by formal criteria, which is not identical to the professional level of the expert.

Finally, one should not underestimate the form of non-procedural application of specialized knowledge, such as the direct familiarization of the investigator with the specialized literature and normative acts related to the investigation of illegal medical activities. This enables the investigator to navigate somewhat more effectively in medical terminology, independently evaluate certain medical actions, improve the interaction of the investigator with experts, specialists, etc., as well as make it easier to establish psychological contact with individuals during investigative (investigative) actions.

Conclusions. We summarize that the interaction of the investigator with the person who is not interested in the results

of the investigation in the course of the investigation of illegal medical activity is the important condition for establishing the truth in criminal proceedings. From the above, it is clear that this element of the activity of the person conducting the pre-trial investigation is rather multi-vector in content and subjective composition. Tactically organized collaboration enables the investigator to fully execute his analytical function, the primary role of which is to identify signs that indicate the relationship of the object to the event and circumstances that are material to the pre-trial investigation. Therefore, in particular, basing on the analysis of the results of the questionnaire of practitioners, we consider it appropriate to develop appropriate instructions that would organizationally regulate the interaction of the pre-trial investigation bodies with the forensic expert or the relevant doctor involved as the specialists in the process of investigating crimes committed in medical industry.

It can also be argued that the forms of interaction highlighted in the theory are not autonomous, since, as the analysis of interaction in the investigation of crimes related to illegal medical activity demonstrates within the framework of one investigative action, it takes place both in procedural and organizational-tactical cooperation. forms. The specialist, performing the functions assigned to him by the criminal procedural law, also provides advisory assistance to the investigator regarding the organization and tactics of both the relevant investigative action and the direction of the investigation as a whole. In addition, if the methodological assistance provided by the specialist as the procedural participant in the investigative action is required to be reflected in at least the relevant protocol, then the recommendations made during the consultative activity are not obligatory.

REFERENCES

1. Agunik Ayvazyan. Почти в половине клиник Грузии найдены правонарушения. 2019. URL: <http://jnews.ge/?p=37990>
2. Кримінальний Кодекс України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>
3. Уголовный кодекс Грузии. URL: <https://matsne.gov.ge/ka/document/download/16426/143/ru/pdf>
4. Байда А. О. Відповідальність за незаконну лікувальну діяльність за КК України (аналіз складу злочину, питання кваліфікації) : дис. на здобуття наук. ступеня канд. юрид. наук : 12.00.08. Харків, 2006. 244 с.
5. Statistics of Registered Crime in Georgia 2017 - march 2020. URL: <https://info.police.ge>
6. Єдиний звіт про кримінальні правопорушення за 2014 - березень 2020. URL: <http://www.gp.gov.ua>
7. ECtHR judgment in the case of «Benderskyi v. Ukraine» as of 15.11.2007. URL: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/974_313/
8. Yaremchuk V. The use of medical knowledge in the crime investigation Wiadomości Lekarskie 2019, tom LXXII, nr 1, 103-106.
9. Ковалевська Є.В. Використання спеціальних медичних знань під час розслідування злочинів : автореферат на здобуття наукового ступеня кандидата юридичних наук за спеціальністю 12.00.09 – кримінальний процес і криміналістика; судова експертиза; оперативно-розшукова діяльність. К., 2018. 22 с.
10. Уголовно-процессуальный кодекс Грузии. URL: https://pravo.org.ua/files/Criminal%20justice/_-09_10_2009.pdf
11. Кримінально-процесуальний Кодекс Литовської Республіки. URL: [http://pravo.org.ua/files/_\(2\).pdf](http://pravo.org.ua/files/_(2).pdf)
12. Уголовно-процессуальный закон Латвии. URL: http://www.pravo.lv/likumi/29_upz.html
13. Kodeks postępowania karnego Rzeczypospolitej Polskiej. URL: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU19970890555/U/D19970555Lj.pdf>
14. Кримінальний процесуальний кодекс України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4651-17>
15. Andrii Kuntii, Viacheslav Navrotskyi, Oleksiy Avramenko. Use of medical knowledge by a specialist in the investigation of premeditated murder committed in a state of strong commotion. Wiadomości Lekarskie 2019, tom LXXII, nr 12 cz. II, 2620-2625
16. Керівництво з розслідування злочинів : наук.-практ. посібник / В. Ю. Шепітько, В. О. Коновалова, В. А. Журавель та ін. ; за ред. В. Ю. Шепітька. Х. : Одиссей, 2009. 960 с.
17. Про затвердження Інструкції з організації взаємодії органів досудового розслідування з іншими органами та підрозділами Національної поліції України в запобіганні кримінальним правопорушенням, їх виявленні та розслідуванні: Наказ МВС України від 07 липня 2017 р. № 575. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0937-17>
18. Про затвердження Порядку взаємодії між органами та підрозділами Національної поліції, закладами охорони здоров'я та органами прокуратури України при встановленні факту смерті людини: Наказ Міністерства внутрішніх справ України, Міністерства охорони здоров'я України, Генеральної прокуратури України від 29.09.2017 р. № 807/1193/279 URL: <http://zakon.rada.gov.ua>
19. Про затвердження Інструкції про порядок залучення працівників органів досудового розслідування поліції та Експертної служби Міністерства внутрішніх справ України як спеціалістів для участі в проведенні огляду місця події Наказ Міністерства внутрішніх справ України від 03.11.2015 р. № 1339. URL: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z1392-15>
20. Махов В. Н. Использование знаний сведущих лиц при расследовании преступлений : монография / В. Н. Махов. М. : Изд-во РУДН, 2000. 296 с.
21. Максимов В. С. Тактика взаимодействия участников уголовного процесса / В. С. Максимов // Вестник Омского университета. 2009. № 4 (21). С. 222–226.
22. Шепітько В. Ю. Теоретичні проблеми систематизації тактичних прийомів у криміналістиці : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра юрид. наук : 12.00.09 / В. Ю. Шепітько. Х., 1996. 30 с.
23. Вирок Сихівського РС м. Львова від 14.02.2014 № 37187312 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.reyestr.court.gov.ua/Review/37187312>
24. Senyuta I., Orlyuk O., Buletsa S., Ivanchulynets D. Forensic medical and forensic psychiatric examination: some issues of legal regulation. Georgian medical news. No 2 (299) 2020. P. 158-163.

SUMMARY

USE OF SPECIAL MEDICAL KNOWLEDGE BY A PRACTITIONER DURING INTERACTION WITH INVESTIGATOR IN THE INVESTIGATION OF ILLEGAL MEDICAL ACTIVITY

Kuntii A., Blahuta R., Stetsyk B., Sichkovska I., Harasym P.

Lviv State University of Internal Affairs

The article deals with issues related to the use of specialist medical knowledge by a specialist in the investigation of illegal

medical activities. The procedural status of a specialist in criminal procedural legislation of Georgia, Ukraine and certain EU countries has been carried out. The analysis of forms and directions of the use of special knowledge in the course of interaction with the investigator, allows to establish a special value for the process of proving the involvement of a specialist in the field of medicine to conduct procedural actions. It was found that by means of special medical knowledge in the course of the investigation there will be more chances to establish the circumstances to be proven, to properly record the evidence and to increase the effectiveness of the procedural action. Based on the consultations with a medical specialist, in the course of organizational and technical cooperation with the investigator, it will help to identify all circumstances that will influence the qualification of the person's actions in conducting illegal medical activity. On the basis of comparison with the Ukrainian legislation, the role in the form of involvement in procedural actions is determined; coverage of procedural and forensic aspects of using specialist medical knowledge by a specialist. Emphasis is placed on procedural interactions between the investigator and the medical specialist by involving his investigative (search) actions, such as: review of scene of action, search, interrogation and investigative experiment. While characterizing the non-procedural form of interaction between the investigator and medical specialist, the role of the latter in providing consultations on the preparation and conduct of individual procedural actions, reference and advisory assistance regarding the availability of special medical knowledge and consequences resulting from treatment, as well as in formulating questions during the appointment of forensic investigations during the investigation of illicit medical activities has been established.

Keywords: specialist, doctor, medical activity, interaction, investigative actions, investigation, criminal proceedings.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗНАНИЙ СПЕЦИАЛИСТАМИ ВО ВРЕМЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СО СЛЕДОВАТЕЛЕМ В ХОДЕ РАССЛЕДОВАНИЯ НЕЗАКОННОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Кунтий А.И., Благуа Р.И., Стецык Б.В.,
Сичковская И.В., Гарасым П.С.

Львовский государственный университет внутренних дел, Украина

В статье рассматриваются вопросы, связанные с использованием специальных медицинских знаний при расследовании незаконной лечебной деятельности. Проведено исследование процессуального статуса специалиста в уголовном процессуальном законодательстве Грузии, Украины и отдельных стран Европейского Союза. Анализ форм и направлений использования специальных знаний в ходе взаимодействия со следователем позволяет констатировать особое значение привлечения специалиста в области медицины к проведению процессуальных действий. Установлено, что с помощью специальных медицинских знаний в ходе расследования с большей вероятностью можно будет установить обстоятельства, подлежащие доказыванию, должным образом зафиксировать доказательства и увеличить результативность проведения процессуального действия. Консультации

специалиста-медика в ходе осуществления организационно-технического взаимодействия со следователем помогут установить обстоятельства, которые влияют на квалификацию действий лица в совершении незаконной лечебной деятельности. Определены формы привлечения специалиста-медика к проведению процессуальных действий; освещены процессуальные и криминалистические аспекты использования специальных медицинских знаний. Акцентируются процессуальные взаимодействия следователя и специалиста-медика путем привлечения его к розыскным действиям: осмотр места происшествия, обыск, допрос и следственный эксперимент. Во время характеристики непроцессуальной формы взаимодействия следователя и медицинского специалиста установлена роль последнего в предоставлении консультаций по поводу подготовки и проведения отдельных процессуальных действий, справочно-консультативной помощи по поводу наличия специальных медицинских знаний и последствий лечения, а также в формулировке вопросов при назначении судебных экспертиз в ходе расследования незаконной лечебной деятельности.

რეზიუმე

სპეციალისტების მიერ სპეციალური სამედიცინო ცოდნის გამოყენება გამოძიებულთან ურთიერთობისას არაკანონიერი საექიმო საქმიანობის გამოძიების დროს

აკუნტის, რ.ბლაგუა, ბ.სტეციკი, ი.სიჩკოვსკაია, პ.გარასიმი

ლვოვის შინაგან საქმეთა სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია სპეციალისტების მიერ სპეციალური სამედიცინო ცოდნის გამოყენებასთან დაკავშირებული საკითხები გამოძიებულთან ურთიერთობისას არაკანონიერი საექიმო საქმიანობის გამოძიების დროს. ჩატარებულია სპეციალისტის პროცესუალური სტატუსის კვლევა საქართველოს, უკრაინის და ევროკავშირის ცალკეული ქვეყნების პროცესუალურ კანონმდებლობაში. სპეციალური ცოდნის გამოყენების ფორმებისა და მიმართულებების ანალიზი გამოძიებულთან ურთიერთობის დროს იძლევა საფუძველს იმის აღნიშვნისათვის, რომ პროცესუალური მოქმედებების გატარების დროს მედიცინის სფეროს სპეციალისტის ჩართვას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება. დადგენილია, რომ სპეციალური სამედიცინო ცოდნის დახმარებით გამოძიების დროს მეტი ალბათობითაა შესაძლებელი მტკიცებულებითი გარემოებების დადგენა, ასევე, მტკიცებულებების სათანადოდ დაფიქსირება და პროცესუალური მოქმედებების შედეგიანობის გაზრდა. ექიმ-სპეციალისტის კონსულტაციებმა გამოძიებულთან ორგანიზაციულ-ტექნიკური ურთიერთქმედების განხორციელების დროს შესაძლოა გაადვილოს პირის ქმედებების კვალიფიკაციაზე მოქმედი გარემოებების დადგენა არაკანონიერი საექიმო საქმიანობის გამოძიების დროს. განსაზღვრულია პროცესუალურ მოქმედებებში ექიმ-სპეციალისტის ჩართვის ფორმები; განხილულია სპეციალური სამედიცინო ცოდნის გამოყენების პროცესუალური და კრიმინალისტური ასპექტები. აქცენტირებულია გამოძიებლის და სპეციალისტ-მე-

დიკოსის პროცესუალური ურთიერთობანი მისი ჩართვის გზით საგამოძიებო მოქმედებებში: შემთხვევის ადგილის დათვალიერებაში, ჩხრეკაში, დაკითხვასა და საგამოძიებო ექსპერიმენტში. გამომძიებლის და მედიცინის სპეციალისტის ურთიერთობის არაპროცესუალური ფორმების დახასიათების დროს დადგენილია ამ უკანასკნელის როლი კონსულტაციების გაწევაში

ცალკეული პროცესუალური მოქმედების მომზადებასა და გატარებაში, საცნობარო-საკონსულტაციო დახმარებაში სპეციალური სამედიცინო ცოდნის და მკურნალობის შედეგების არსებობის თვალსაზრისით, ასევე, საკითხების ფორმულირებაში სასამართლო ექსპერტიზის დანიშვნისას არაკანონიერი საექიმო საქმიანობის გამოძიების დროს.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ ПО МАТЕРИАЛАМ ПРАКТИКИ ЕВРОПЕЙСКОГО СУДА ПО ПРАВАМ ЧЕЛОВЕКА

¹Юхно А.А., ²Емельянов В.П., ³Павликовский В.И., ⁴Калашник Е.Н., ⁵Сиваш Е.М.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел; ²Харьковский университет; ³Киевский университет имени Бориса Гринченко; ⁴Национальный юридический университет Украины имени Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Мысль о том, что люди обладают неотъемлемыми правами, коренится во многих культурах и древних традициях. История человечества доказывает, что ценности, воплощенные в правах человека, являются реакцией на всемирные потребности людей и поиск справедливости. Право на охрану здоровья является неотъемлемой составляющей прав человека, личным немущественным правом, обеспечивающим его естественное существование, ценностью и основой для всех иных прав, теряющих свой смысл и значение в случае наступления смерти.

Общественные отношения в сфере защиты прав человека на охрану здоровья, в связи с их динамичностью, нуждаются в постоянном законодательном закреплении, особенно в странах с романо-германской системой права. Судебная практика позволяет сформировать общее представление о степени возможности реализации человеком права на охрану здоровья в своем государстве. Так, в связи с ограничительными мерами, направленными на борьбу с пандемией COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (– COVID-19), государства-члены Совета Европы начали сообщать Генеральному Секретарю Совета Европы о дерогации (отступлении) от некоторых положений Конвенции о защите прав человека и основных свобод (далее – Конвенция), согласно ст. 15 Конвенции. На сегодня заявления о дерогации из-за связанных с COVID-19 мер сделали: 16.03.2020 – Латвия; 17.03.2020 – Румыния; 18.03.2020 – Молдова; 19.03.2020 – Армения; 20.03.2020 – Эстония; 23.03.2020 – Грузия.

Однако законодатель не всегда успевает реагировать на изменение отношений в сфере здравоохранения, путем принятия соответствующих нормативных положений. Поэтому во многих случаях правоприменителю приходится устранять пробелы в этой сфере, в том числе ссылаясь на решение Европейского суда по правам человека (ЕСПЧ). Украина как страна-участник Конвенции, ратифицированной Верховной Радой Украины в 1997 году, обязательно должна применять национальными судами прецедентное право, создаваемое ЕСПЧ [1,5]. Еще одним основанием для непосредственного выполнения решений ЕСПЧ в Украине является Закон Украины «О выполнении решений и применении практики Европейского суда по правам человека» от 23.02.2006 г. [3]. При этом сами решения ЕСПЧ основываются на Конвенции.

Целью статьи явился комплексный анализ возможности реализации права человека на охрану здоровья по материалам практики Европейского суда по правам человека.

Материал и методы. При написании статьи в качестве эмпирической базы исследования авторами использовалась практика ЕСПЧ и судебная практика Украины. Нормативно-правовую основу данного исследования составили международные конвенции и украинское законодательство. Теоретической основой статьи явились научные труды украинских и зарубежных ученых. Речь идет о научных публикациях В.И. Теремецкого (в соавторстве), где дан анализ существующих моделей организации системы здравоохранения в различных зарубежных странах, а также обоснована возможность внедрения наиболее оптимальной из них в Украине [18]; С.В. Книша (в соавторстве), который рассмотрел различные направления модернизации государственного управления системой здравоохранения в Украине и предложил практические рекомендации по его совершенствованию с учетом евроинтеграционных процессов [17]; О.М. Петрое (в соавторстве), которая, изучив социально-экономические условия, влияющие на выбор вида медицинского страхования, обосновала необходимость перехода в Украине к системе общеобязательного государственного медицинского страхования [2]. Авторы статьи опирались на достижения ученых-процессуалистов стран ЕС, в частности изучали проблемы справедливого судебного разбирательства при защите обвиняемых с психическими расстройствами в уголовном судопроизводстве, затронутые М. Мейсманом, который указал на необходимость присутствия и помощи (назначенного) законного представителя или соответствующего взрослого человека как во время каких-либо действий в полицейском участке, так и судебных слушаний [15].

Методологическое обеспечение данного исследования осуществлялось с использованием общенаучных и специальных методов познания, избранных с учетом цели работы. Так, гносеологический метод использовался для исследования общих предпосылок, средств и закономерностей развития механизмов защиты права человека на охрану здоровья, в том числе и в ЕСПЧ. Диалектический метод – при поиске правильных подходов к решению теоретических и правовых проблем, возникающих в правовом регулирова-

нии права человека на охрану здоровья. С помощью метода юридического анализа определен объем медицинских прав человека. Статистический метод использовался для исследования динамики в процессах, связанных с реализацией права человека на охрану здоровья в ЕСПЧ. Сравнительно-правовой метод позволил сопоставить нормы национально-го законодательства Украины и других стран с практикой ЕСПЧ в сфере обеспечения права человека на охрану здоровья. Структурный метод использован для исследования видов медицинских прав человека, которые защищаются в ЕСПЧ.

Результаты и обсуждение. На современном этапе развития общества вопросы регламентации и обеспечения права человека на охрану здоровья приобретают особую остроту и актуальность. Такие права, как право на медицинскую помощь, право на информацию о состоянии своего здоровья, право на тайну о состоянии здоровья, право на донорство обеспечивают достойное существование человека. Организация Объединенных Наций, Совет Европы, Всемирная организация здравоохранения, Всемирная Психиатрическая Организация и другие международные организации активно участвуют в обеспечении прав человека на охрану здоровья. Об этом свидетельствуют принятые в последнее время на международном уровне нормативные документы, регулирующие медицинские права. В то же время важная роль отводится практике ЕСПЧ, особенно в тех странах, где прецедентное право, создаваемое ЕСПЧ, в обязательной форме должно применяться национальными судами.

Распространение по всему миру COVID-19 способствовало привлечению внимания именно к медицинским правам человека. Современные направления научно-технического прогресса требуют усиления роли права человека на охрану здоровья в процессе осознания обществом перспектив развития медицины и сохранения ее гуманных целей. Бурное развитие медико-биологических наук, в частности, достижения геномной инженерии, трансплантологии и компьютерных технологий в медицине, поставили юридическую науку перед необходимостью разработки качественно новых положений, регулирующих и защищающих права и интересы человека в сфере здравоохранения. Украина, как и многие другие европейские государства, став членом Совета Европы, взяла на себя позитивные обязательства привести законодательство о здравоохранении в соответствие с европейскими стандартами.

Развитие достижений в медицине, рост частной и нетрадиционной медицины обуславливают возникновение судебной практики, стимулирующей научные дискуссии относительно правоотношений в сфере реализации права на охрану здоровья. Украина в условиях евроинтеграции старается соблюдать основные права и свободы человека и перенимает положительный зарубежный опыт по обеспечению прав и законных интересов пациентов. Актуальность указанной проблематики привела к необходимости закрепления права на охрану здоровья в международных конвенциях. При этом количество решений ЕСПЧ в сфере защиты прав человека на охрану здоровья, основанных на нормативно-правовых актах Европейского Союза и международных конвенциях, в последние годы не уменьшается. Это свидетельствует о потребности в защите и важности в обеспечении реализации человеком своих конвенционных прав, в том числе и медицинских.

Считаем, что объем любых ограничений, наложенных в ответ на угрозу COVID-19 будет признан ЕСПЧ необосно-

ванным вмешательством в права и свободы в соответствии с Конвенцией, независимо от наличия или отсутствия ссылки на отступление от обязательств. Несмотря на то, что необоснованное вмешательство в медицинские права будет зависеть от конкретной ситуации в государстве-члене ЕС, важно, чтобы любые ограничения, приведшие к отступлению от обязательств, не противоречили требованиям Конвенции. Примером является задержание лица на предмет проверки инфицирования COVID-19, которое согласно ст. 5 (1) (b) Конвенции может быть обоснованным лишь в случае его проведения с целью обеспечения выполнения, предусмотренного законодательством обязательства, и только при наличии правового требования. Хотя обычно оно будет разрешено только тогда, когда лицо имело возможность пройти эту проверку, а немедленное применение задержания возможно, когда это может оказаться важным для эффективного выполнения соответствующего обязательства, например, при наличии опасения инфицирования других лиц [1].

В своих решениях ЕСПЧ указывает на различные аспекты реализации личных неимущественных прав человека, в частности правовой статус эмбриона или плода. Учитывая особенность статуса ЕСПЧ, большой интерес вызывают жалобы, подаваемые к нему государствами-участниками Конвенции. В решении таких специфических вопросов ЕСПЧ исходит из того, что государства имеют определенную свободу выбора в их регулировании. Примером такого подхода ЕСПЧ является решение по делу «Брюггеманн и Шойтен против Федеративной Республики Германия» [11].

Этим решением Европейская комиссия по правам человека признала, что государство может устанавливать определенные ограничения при осуществлении права на аборт, не нарушая при этом права беременной женщины на частную жизнь, которое закреплено в ст. 8 Конвенции. ЕСПЧ же уклонился от трактовки любых репродуктивных прав.

В делах о возмещении материального и морального вреда, причиненного ненадлежащим лечением, пациенты могут выступать и в качестве потребителя, в частности, национальные суды Украины ссылаются на решение ЕСПЧ по делу «Бендерский против Украины» [9].

Предметом разбирательства по делу «Бендерский против Украины» были требования заявителя к Межрегиональному научному центру клинической лимфохирургии ЛТД г. Харцызск о расторжении договора о предоставлении медицинских услуг и возмещения вреда, причиненного здоровью ненадлежащим лечением. Суть дела в том, что во время первой операции в мочевом пузыре заявителя было оставлено марлевою салфетку, которая была обнаружена только во время второй операции. В период между двумя операциями заявителя не оперировали и состояние его здоровья ухудшилось из-за наличия инородного тела в его организме. В дополнении к исковому заявлению заявитель утверждал, что ядерно-магнитно-резонансное исследование, сделанное в Центре, не выявило большого камня, расположенного в почке, который, однако, был обнаружен при исследовании в другом противоопухолевом центре г. Донецка. В своих показаниях Центр-ответчик возражал против требований и всех доводов заявителя. Учитывая экспертное заключение, которым отрицались утверждение заявителя, а также другие обстоятельства дела судом было отказано в удовлетворении иска. После обращения ко всем национальным судам, заявитель подал жалобу в ЕСПЧ, в которой указал на проведение ему в последующем нескольких операций по

удалению мочевого пузыря и почки в результате чего он стал инвалидом первой группы и потерял работоспособность, свободу движения и нуждается в постоянном уходе. Однако каких-либо документов, подтверждающих эти факты заявитель не смог предоставить. Также заявитель подчеркнул, что его психологические страдания, были вызваны его социальной изоляцией и безразличием органов власти к его проблеме. Представитель правительства Украины в ЕСПЧ посчитал требования заявителя необоснованными, указав на отсутствие окончательного судебного решения, которое бы доказывало, что Центр нанес заявителю хоть какой-то вред. ЕСПЧ в своем решении указал, что единственным основанием для назначения справедливой компенсации является тот факт, что компетентные государственные органы не продемонстрировали ожидаемых в таких ситуациях усилий, которые были бы направлены на обеспечение заявителю его права на справедливое судебное разбирательство и на осуществление эффективного расследования относительно вреда, причиненного его физической целостности. Поскольку суммы, требуемые заявителем в качестве возмещения материального ущерба, никоим образом прямо не связаны с констатированными ЕСПЧ нарушениями, последний отверг это требование. Однако руководствуясь принципом справедливости, предусмотренного ст. 41 Конвенции, ЕСПЧ присудил заявителю 2 000 евро в качестве компенсации морального вреда [9].

Также в качестве примера судебного решения ЕСПЧ можно привести решение «Каверзин против Украины». В рамках этого дела заявитель требовал возмещения за психические и физические страдания. ЕСПЧ постановил, что имело место нарушение ст. 3 Конвенции ввиду отсутствия в период с января по сентябрь 2001 г. адекватной медицинской помощи в связи с повреждением глаза заявителя, и присудил заявителю 40 000 евро в качестве компенсации морального вреда [10].

В решениях ЕСПЧ по вопросам искусственного оплодотворения также существует практика защиты медицинских прав. В деле «Диксон против Соединенного Королевства» [14] ЕСПЧ было предъявлено жалоба об отказе властей в разрешении на искусственное оплодотворение лицам, отбывающим наказание в местах лишения свободы. ЕСПЧ признал правомерным для целей применения п. 2 ст. 8 Конвенции, что при разработке и практической реализации политики власть должна исходить из принципа благополучия каждого ребенка. Однако нельзя заходить настолько далеко, чтобы препятствовать попыткам родителей, желающим зачать ребенка, сделать это в обстоятельствах, подобных обстоятельствам этому делу, тем более, что вторая заявительница находилась на свободе и могла бы позаботиться о зачатии ребенка к освобождению от заключения ее мужчины. Великобритания определила, что Конвенцию следует применять к человеческому существу с момента рождения [14].

ЕСПЧ рассматривает также дела, касающиеся смерти человека в медицинских учреждениях, и подчеркивает необходимость быстрого решения таких дел. Ошибки, допущенные медработниками, должны выясняться быстро. В дальнейшем эту информацию следует безотлагательно распространять среди персонала медицинского учреждения в целом, чтобы не допустить повторения негативного опыта в будущем, а следовательно, гарантировать пациентам предоставление качественных медицинских услуг [13].

Показательно дело «Биржиковский против Польши» (2006 г.) [12]. Фабула дела такова. 11.07.1999 г. жену заявителя привезли в Медицинскую академию г. Вроцлава для родов, которые не наступали, а диагностические приборы показывали, что у ребенка проявляются сердечные проблемы. Было сделано кесарево сечение, а также инъекция, после которой она оказалась в состоянии комы. 31.07.1999 г. она умерла. У новорожденного сына заявителя обнаружили проблемы с сердцем, а также осложнения неврологического характера, что указывало на необходимость постоянного медицинского наблюдения. ЕСПЧ постановил, что имело место нарушение ст. 2 Конвенции, которое выразилось в отсутствии надлежащего расследования обстоятельств смерти жены заявителя и существенного ухудшения здоровья его сына. В соответствии со ст. 41 Конвенции ЕСПЧ назначил выплатить заявителю 20 000 евро в качестве компенсации морального вреда и 1 150 евро на возмещение судебных расходов [12]. Также суд обратил внимание на чрезмерную продолжительность процесса по делу в целом. Он указал, что меры, направленные на выяснение обстоятельств смерти жены заявителя, не способствовали, а наоборот, препятствовали решению этого дела. Любые действия, которые, возможно, смогли бы выявить ошибки, допущенные медработниками, не помогли эффективному установлению причин смерти жены заявителя [12].

В деле «Кац и другие против Украины» заявители подали жалобу по поводу ненадлежащей медицинской помощи со стороны органов власти во время содержания под стражей, что привело к смерти человека. Но правительство доказывало, что гражданка Б. умерла не в результате ненадлежащих условий содержания под стражей, а вследствие развития болезни, которая была у нее до задержания, и о которой она не сообщила администрации СИЗО [16].

Как видим, ЕСПЧ рассматривает значительное количество дел по защите прав и законных интересов человека в сфере здравоохранения. Такие решения являются полезными не только для украинской судебной практики, но и для судебной практики других государств по защите соответствующих прав. Практика рассмотрения дел о нарушении прав пациентов ЕСПЧ стала ориентиром для реформы здравоохранения большинства стран Европейского Союза и позволила достичь в работе систем здравоохранения значительных изменений к лучшему.

Для защиты своего нарушенного права на медицинскую помощь лицо может воспользоваться всем необходимым правовым инструментарием, в том числе судебным. В Украине защита прав потребителей осуществляется в судебном порядке в соответствии со ст. 22 Закона Украины «О защите прав потребителей» [4]. Однако в сфере обеспечения медицинских прав национальная судебная практика сформирована неоднозначно, хотя и базируется на практике ЕСПЧ.

В качестве примера, где украинский суд удовлетворил частично иски требования и взыскал с ответчика моральный вред в пользу истца, можно привести решение Апелляционного суда г. Киева от 19.01.2017 г. по иску гражданки А. к ООО «Борис» о возмещении материального и морального вреда. Так, в марте 2016 г. истец, будучи матерью и законным представителем своей дочери, обратилась в суд с иском о возмещении ущерба, ссылаясь на то, что 08.07.2014 г. она обратилась в ООО «Борис» в связи с ухудшением здоровья своей дочери, однако ей не было предоставлено надлежащей медицинской помощи, в связи с чем 09.07.2014 г. ее состояние ухудшилось и она была госпитализирована в

отделение реанимации и интенсивной терапии Киевской областной детской больницы, где ей был поставлен диагноз – сахарный диабет 1 типа. Решением Дарницкого районного суда г. Киева от 06.09.2016 г. в удовлетворении иска было отказано. Не соглашаясь с указанным решением, представитель истца подала апелляционную жалобу. Удовлетворяя частично апелляционную жалобу, суд исходил из того, что врачом не было предложено и проведено обязательного диагностического исследования состояния дочери, не установлено правильного диагноза ее заболевания, не определено ее состояние как неотложное, что требовало принятия неотложных лечебных средств, направленных на спасение и сохранения жизни ребенка. Кроме того, судом установлено нарушение иных положений протокола оказания медицинской помощи детям больным сахарным диабетом. Указанные действия привели к ухудшению состояния ребенка, что стало причиной ее госпитализации через 6 часов в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в тяжелом состоянии [7]. Исходя из этого решения, усматривается, что в Украине лицо может восстановить свои нарушенные права в медицинской сфере.

В ст. 285 Гражданского кодекса Украины закреплено право на информацию о состоянии своего здоровья [8]. Однако не всегда в Украине положения этой статьи реализуются на практике из-за отсутствия четкости формулировки. В качестве примера приведем решение Апелляционного суда Луганской области по иску гражданки А. к Свердловской центральной городской больнице № 2 города Краснопартизанска (далее – СЦГБ № 2) о защите прав пациента. В марте 2012 года гражданка А. обратилась в суд с иском. В обоснование своих требований пояснила, что в августе 2009 года она в связи с беременностью встала на медицинский учет в женской консультации СЦГБ № 2. В результате оказания медицинской помощи она получила 2-ю группу инвалидности. При постановке на учет работники СЦГБ № 2 не сообщили ей, что заведение, где предлагалось стать на учет для оказания медицинской помощи за ходом беременности является медицинским учреждением ниже 3-го уровня оказания стационарной медицинской акушерско-гинекологической помощи населению, поэтому не может предоставить ей качественные медицинские услуги. Истица требовала извинений и размещения в средствах массовой информации города достоверной информации об уровне этого медицинского учреждения и квалификации врачей, а также признать неправомерными действия врачей, предоставивших ей медицинские услуги. Однако решением Свердловского городского суда Луганской области от 31.07.2013 г. в удовлетворении исковых требований отказано. На указанное решение истицей была подана апелляционная жалоба. Апелляционный суд также отказал в удовлетворении апелляционной жалобы, указав, что истица не предоставила ни одного доказательства своего обращения к СЦГБ № 2 о получении информации об уровне медицинского учреждения или квалификации врачей. Поэтому суд не нашёл оснований считать нарушенным её право на информацию, что, как указывала истица, привело к предоставлению некачественной медицинской помощи [6].

Обращение к законодательству Украины свидетельствует, что ГК Украины прямо не предусматривает предоставление информации об уровне медицинского учреждения по оказанию медицинской помощи и соответствующей квалификации врачей. Поэтому целесообразно ч. 1 ст. 285 ГК Украины дополнить таким содержанием: «Физическое лицо имеет

право на достоверную и полную информацию о состоянии своего здоровья, в том числе на ознакомление с соответствующими медицинскими документами, касающимися его здоровья, информации об уровне медицинского учреждения по оказанию медицинской помощи и соответствующей квалификации врачей этого учреждения».

Выводы. Подводя итог, следует указать, что право на охрану здоровья обеспечивает естественное существование физического лица, имеет большое значение в системе прав и является неотъемлемым, естественным достижением человечества, которое было впервые закреплено на международном уровне во Всеобщей декларации прав человека в 1948 году, после окончания Второй мировой войны. Страны мира детализировали право на охрану здоровья в своих внутренних законодательствах, что способствовало созданию механизмов для защиты и восстановления таких нарушенных, оспариваемых и непризнанных прав человека, в том числе, и в ЕСПЧ.

Учитывая динамичность общественных отношений в сфере здравоохранения, в том числе ситуацию, которая сложилась вокруг COVID-19 государствам целесообразно обратить внимание на практику ЕСПЧ по обеспечению медицинских прав человека с целью недопущения нарушений этих прав и обеспечения действенных механизмов их реализации. Глобальные масштабы пандемии COVID-19 в 2020 году в мире дают возможность предполагать, что виновным в причинении вреда здоровью человечеству может выступать не только отдельное физическое или юридическое лицо, но и определенное государство, которое в соответствии с международным законодательством должно нести материальную и/или уголовную ответственность за причастность к созданию, распространению COVID-19 или ненадлежащее реагирование и замалчивание масштабов пандемии на собственной территории.

При принятии решений судам стран Европейского Союза и стран, преследующих цель обеспечить права и основные свободы человека согласно Конвенции, необходимо применять практику ЕСПЧ, в частности решения, указанные в этой статье. Ведь любое лицо, считающее, что государственные органы определенной страны нарушили его право на охрану здоровья, закрепленное в Конвенции, наделено правом непосредственного обращения за защитой этого права в ЕСПЧ, при условии, что это лицо не смогло защитить свое право всеми средствами, предусмотренными национальным законодательством.

ЕСПЧ не признает судебную практику, связанную с абортацией и эвтаназией, как нарушения Конвенции. Несмотря на то, что правовой статус эмбриона до сих пор не определен в Конвенции, ЕСПЧ считает началом жизни – момент рождения человека, а не ее определенный этап внутриутробного развития.

Практика ЕСПЧ по рассмотрению дел о нарушении права человека на охрану здоровья стала ориентиром для реформы здравоохранения большинства стран Европейского Союза и позволила достичь в работе систем здравоохранения значительных изменений к лучшему. Разрабатывая права пациентов, создавая и принимая соответствующие законы, страны Европейского союза осуществляют активные действия по внедрению разработанных принципов в реформу системы здравоохранения, что оказало положительное влияние на систему здравоохранения и гражданское общество в целом.

Международная практика защиты прав пациентов весьма разнообразна. Однако основная задача ЕСПЧ и междуна-

родных организаций в решении вопросов, связанных с защитой права человека на охрану здоровья, является соблюдение государствами-участниками Конвенции в этой сфере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод: міжнародний документ від 04.11.1950, ратифікована Законом від 17.07.1997 № 475/97-ВР. URL: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/995_004
2. Петрос О.М., Клименко Е.В., Спивак И.В., Плужник Е.И., Тетерятник А.К. Медицинское страхование как способ социальной защиты граждан в Украине. Медицинские новости Грузии. № 3 (300) Март 2020. С. 163-168.
3. Про виконання рішень та застосування практики Європейського суду з прав людини: Закон України від 23.02.2006 № 3477-IV. Відомості Верховної Ради України. 2006. № 30. Ст. 260.
4. Про захист прав споживачів: Закон України від 12.05.1991 № 1023-XII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1023-12>
5. Про міжнародні договори та угоди: Закон України від 29.07.2004 № 1906-IV. Відомості Верховної Ради України. 2004. № 50. Ст. 540.
6. Рішення Апеляційного суду Луганської області у справі № 2-1347/12 від 24.12.2013 р. URL: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/36595191>
7. Рішення Апеляційного суду м. Києва у справі № 753/5834/16-ц від 19.01.2017. URL: <http://reyestr.court.gov.ua/Review/64308498>
8. Цивільний кодекс України: Закон України від 16.02.2003 № 435-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15>

9. Affaire Benderskiy c. Ukraine. (Requête no 22750/02). 15 novembre 2007. URL: <https://hudoc.echr.coe.int/eng>
10. Aleksandr Valeryevich Kaverzin against Ukraine (Application No. 23893/03). 12 January 2010. URL: <https://hudoc.echr.coe.int/>
11. Brüggemann and Scheuten against Federal Republic of Germany (Application No. 6959/75). 12/07/1977. URL: <https://hudoc.echr.coe.int/eng>
12. Case of Byrzykowski v. Poland (Application No. 11562/05). 27 June 2006. URL: <https://hudoc.echr.coe.int/eng>
13. Case of Korneykova and Korneykov v. Ukraine (Application No. 56660/12). 24 March 2016. URL: <http://hudoc.echr.coe.int/eng>
14. Gordon Dixon against the United Kingdom (Application No. 42690/02). 27 March 2008. URL: <https://hudoc.echr.coe.int/eng>
15. Michaël Meysman. Protecting the fair trial rights of mentally disordered defendants in criminal proceedings: exploring the need for further EU action. International Journal of Law Psychiatry. July-August 2015, 41 67-75. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/55704932.pdf>
16. Oleg Volodymyrovych Kats and Others against Ukraine (Application No. 29971/04). 14 March 2006. URL: <https://hudoc.echr.coe.int/eng>
17. Serhii V. Knysh, Sergiy M. Gusarov, Nikolay L. Shelukhin, an F. Kharaberiush, Viktoriia R. Bila. Modernization of State Administration System in the Health Care Sphere of Ukraine. Wiadomości Lekarskie. 2019, T. 72. № 5. Cz. I. P. 887–891.
18. Vladislav I. Teremetskyi, Serhii V. Knysh, Vasyl M. Stratonov, Oleksandr M. Khramtsov, Mykola V. Stashchak. Organizational and Legal Determinants of Implementing International Experience in the Health Care Sector of Ukraine. Wiadomości Lekarskie. 2019, T. 72. № 4. P. 711–715.

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF THE RIGHT TO PROTECT HEALTH ON THE MATERIALS OF THE PRACTICE OF THE EUROPEAN COURT OF HUMAN RIGHTS

¹Yukhno O., ¹Yemelianov V., ²Pavlykivskiy V.,
³Kalashnyk O., ⁴Sivash O.

¹Kharkiv National University of Internal Affairs; ²Kharkiv University; ³Borys Grinchenko Kyiv University;
⁴Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine

The aim of the article is a comprehensive analysis of the possibility of realizing the human right to health protection based on the practice of the European Court of Human Rights.

To achieve this goal, general scientific and special methods of cognition were used, chosen taking into account the purpose of the work. The epistemological method was used to study the general prerequisites, means and patterns of development of mechanisms for protecting the human right to health protection, including in the ECHR. The dialectical method - when searching for the right approaches to solving theoretical and legal problems that arise in the legal regulation of the human right to health protection. Using the method of legal analysis, the scope of medical human rights is determined. The statistical method was used to study the dynamics in the processes associated with the realization of the human right to health at the ECHR. The comparative legal method made it possible to compare the norms of the national legislation of Ukraine and other countries with the practice of the ECHR in the field of ensuring the human right to health protection. The structural method is used to study the types of medical human rights that are protected by the ECHR.

The article concludes that the right to health protection ensures the natural existence of an individual, is of great importance in the system of rights, and is an integral, natural achievement of mankind. It is emphasized that it is advisable for states to pay attention to the practice of the ECHR to ensure medical human rights in order to prevent violations of these rights and provide effective mechanisms for their implementation. The article notes that the ECHR does not recognize abortion and euthanasia as violations of the Convention. It is noted that the practice of the ECHR in dealing with cases of violation of the human right to health has become a guideline for health care reform in most countries of the European Union and has made it possible to achieve significant changes in the work of healthcare systems for the better. It has been determined that the main task of the ECHR and international organizations in resolving issues related to the protection of the human right to health care is the observance by the participating states of the Convention in this area.

Keywords: health protection, medical rights, human right to health protection, ECHR, European Court of Human Rights, judicial practice.

РЕЗЮМЕ

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ ПО МАТЕРИАЛАМ ПРАКТИКИ ЕВРОПЕЙСКОГО СУДА ПО ПРАВАМ ЧЕЛОВЕКА

¹Южно А.А., ¹Емельянов В.П., ²Павликовский В.И., ³Калашник Е.Н., ⁴Сиваш Е.М.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел; ²Харьковский университет; ³Киевский университет имени Бориса Гринченко; ⁴Национальный юридический университет Украины имени Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Целью статьи является комплексный анализ возможности реализации права человека на охрану здоровья по материалам практики Европейского суда по правам человека. Для достижения поставленной цели использованы общенаучные и специальные методы познания, избранные с учетом цели работы. Например, гносеологический метод использовался для исследования общих предпосылок, средств и закономерностей развития механизмов защиты права человека на охрану здоровья, в том числе, и в Европейском суде по правам человека (ЕСПЧ); статистический метод использовался для исследования динамики в процессах, связанных с реализацией права человека на охрану здоровья в ЕСПЧ; сравнительно-правовой метод позволил сопоставить нормы украинского законодательства и других стран с практикой ЕСПЧ в сфере обеспечения права человека на охрану здоровья.

Авторами статьи сделан вывод, что право на охрану

здоровья обеспечивает естественное существование физического лица и является неотъемлемым, естественным достижением человечества. Акцентировано внимание, что государствам целесообразно обратить внимание на практику ЕСПЧ по обеспечению медицинских прав человека с целью недопущения нарушений этих прав и обеспечения действенных механизмов их реализации. Указано, что ЕСПЧ не признает аборты, эвтаназию нарушениями Конвенции. Отмечено, что практика ЕСПЧ по рассмотрению дел о нарушении права человека на охрану здоровья стала ориентиром для реформы здравоохранения большинства стран Европейского Союза и позволила достичь в работе систем здравоохранения значительных изменений к лучшему. Определено, что основная задача ЕСПЧ и международных организаций в решении вопросов, связанных с защитой права человека на охрану здоровья, является соблюдение государствами-участниками Конвенции в этой сфере.

რეზიუმე

ჯანმრთელობის დაცვის უფლების რეალიზაცია ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს პრაქტიკის საფუძველზე

¹ა.იუნო, ¹ვ.ემელიანოვი, ²ვ.პავლიკოვსკი, ³ე.კალაშნიკი, ⁴ე.სივაში

¹შინაგან საქმეთა ხარკოვის ეროვნული უნივერსიტეტი; ²ხარკოვის უნივერსიტეტი; ³კიევის ბგრინჩენკოს სახ. უნივერსიტეტი; ⁴იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი ხარკოვი, უკრაინა

სტატიის მიზანია ყოვლისმომცველი ანალიზი ადამიანის უფლებების ჯანმრთელობის დაცვის რეალიზაციის შესაძლებლობის შესახებ, რომელიც ემყარება ადამიანის უფლებათა ევროპულ სასამართლოს. ამ მიზნის მისაღწევად გამოყენებულია შემცნების ზოგადი სამეცნიერო და სპეციალური მეთოდები, რომლებიც შეირჩა ნაშრომის მიზნის გათვალისწინებით. მაგალითად, გნოსეოლოგიური მეთოდი გამოყენებული იყო ადამიანის ჯანმრთელობის უფლების დაცვის მექანიზმების ზოგადი წინაპირობების, საშუალებებისა და შაბლონების შესასწავლად, მათ შორის, ადამიანის უფლებათა ევროპული კონვენციის სასამართლოში; სტატისტიკური მეთოდი გამოყენებული იყო ადამიანის ჯანმრთელობის დაცვის უფლებათა რეალიზაციასთან დაკავშირებულ პროცესების დინამიკის კვლევაში; შედარებით იურიდიული მეთოდის მეშვეობით განხორციელდა უკრაინის კანონმდებლობისა და სხვა ქვეყნების ნორმების შედარება ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს პრაქტიკასთან ადამიანის ჯანმრთელობის უფლების დაცვის სფეროში.

სტატიის ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ჯანმრთელობის დაცვის უფლება უზრუნველყოფს ინდივიდის ბუნებრივ არსებობას და წარმოადგენს

კაცობრიობის ინტეგრალურ და ბუნებრივ მიღწევას. აღინიშნულია, რომ სახელმწიფოებისთვის მიზანშეწონილია ყურადღება მიაქციონ ადამიანის უფლებათა დაცვის სფეროში ადამიანის უფლებების დაცვის უზრუნველყოფას, ამ უფლებების დარღვევის თავიდან ასაცილებლად და მათი განხორციელების ეფექტური მექანიზმების უზრუნველსაყოფად. მითითებულია, რომ ადამიანის უფლებათა ევროპული კონვენცია არ ცნობს აბორტს და ევთანაზიას კონვენციის დარღვევად. ევროკავშირის უმეტეს ქვეყნებში ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს პრაქტიკა ადამიანის ჯანმრთელობის დაცვაზე უფლებების დარღვევის შემთხვევებთან მიმართებაში გახდა სახელმძღვანელო ჯანდაცვის რეფორმისთვის, რის საფუძველზე შესაძლებელი გახდა მნიშვნელოვანი ცვლილებების მიღწევა ჯანმრთელობის სისტემას მუშაობაში. დადგენილია, რომ ადამიანის უფლებათა ევროპულ სასამართლოს და საერთაშორისო ორგანიზაციების მთავარ ამოცანას წარმოადგენს ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში ადამიანის უფლებების დაცვასთან დაკავშირებული საკითხების მოგვარება და ამ სფეროში კონვენციის მონაწილე სახელმწიფოების დაცვა.

ПРАВОВОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В УКРАИНЕ

¹Мулярь Г.В., ²Солоненко О.Н., ³Покальчук М.Ю., ³Плетнёва А.Е., ⁴Домброван Н.В.

¹Академия труда, социальных отношений и туризма, Киев; ²Национальная академия внутренних дел, Киев;

³Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков;

⁴Одесский государственный университет внутренних дел, Украина

Начиная со времен обретения Украиной независимости, периодически предпринимались попытки реформирования системы здравоохранения. Так, Указом Президента Украины от 07.12.2000 № 1313/2000 утверждена Концепция развития здравоохранения населения Украины [11]. Указанная Концепция определила цели и основные направления развития охраны здоровья населения. Принятие этой концепции стало заметным шагом на пути развития отечественной системы здравоохранения. Однако с развитием отношений в сфере здравоохранения, возникновением новых потребностей, угроз и возможностей некоторые положения Концепции не отвечают современным вызовам. Впоследствии Кабинетом Министров Украины (далее – КМУ) принято постановление №14 «Об утверждении Межотраслевой комплексной программы «Здоровье нации» на 2002-2011 гг.» [7]. Программа идентифицировала ключевые проблемы здравоохранения, указала на цель, а также предусмотрела задачи и меры по ее выполнению. Среди различных мер Программой предусматривались и меры законодательного характера. Следующим этапом реформирования системы здравоохранения стал Указ Президента Украины от 06.12.2005 №1694/2005 «О неотложных мерах по реформированию системы здравоохранения населения» [12], который также предусмотрел некоторые законодательные меры, в том числе разработку и внесение на рассмотрение Верховной Рады Украины ряда общегосударственных программ, законопроекта о медицинском обслуживании и учреждениях здравоохранения.

В 2010 году Комитетом по экономическим реформам при Президенте Украины создана Программа экономических реформ на 2010-2014 гг. «Богатое общество, конкурентоспособная экономика, эффективное государство», составной частью которой стала программа реформы медицинского обслуживания [2]. Указанная программа обозначила проблемы и причины их возникновения, четко определила цели и задачи медицинского обслуживания, необходимые шаги и этапы реформы. Комитет по экономическим реформам при Президенте Украины также определил перечень законопроектов, необходимых для реализации Программы экономических реформ на 2010-2014 гг. [4].

Однако указанные нормативно-правовые акты не привели к существенным позитивным изменениям в сфере здравоохранения. Поэтому необходим комплексный взвешенный подход к реформированию системы здравоохранения со стороны законодателя, направленный на защиту прав своих граждан [18].

Целью исследования явились комплексный анализ нормативно-правовых актов, регламентирующих реформирование финансирования системы здравоохранения, внедрение программ государственных гарантий медицинского обслуживания населения и определение перспектив их реализации.

Материал и методы. При написании статьи проанализированы и использованы основные положения Программы государственных гарантий медицинского обслуживания на-

селения, Концепции развития охраны здоровья населения Украины, реформированное украинское законодательство в сфере здравоохранения, медицинская практика, а также изучены причины, препятствующие внедрению гарантий в сфере здравоохранения, и определены пути их преодоления. Методологическую основу научного исследования составляют общенаучные и специальные методы познания, избранные с учетом цели работы. В ходе исследования использовались теоретические (анализ, обобщение, систематизация) и эмпирические методы (наблюдение, классификация, сравнение).

Результаты и обсуждение. В 2016 г. КМУ утвердил Концепцию реформы финансирования системы здравоохранения [13], в которой впервые акцентировано внимание на необходимости изменения модели финансирования системы здравоохранения. В Концепции основным источником финансирования системы здравоохранения предлагается оставить средства Государственного бюджета Украины, поступающие из общегосударственных налогов. Однако бюджетные средства запланировано распределять через новый механизм стратегической закупки медицинских услуг. По мнению законодателя, должен был произойти переход от финансирования постатейных смет учреждений здравоохранения – бюджетных учреждений, рассчитанных в соответствии с существующей инфраструктурой (количество коек, персонала) к оплате результата (т.е. фактически пролеченных случаев или зарегистрированного населения) заведениям, которые превращаются в автономных поставщиков этих услуг и к аптекам как поставщикам предназначенных врачами лекарственных средств, т.е. принцип - «деньги ходят за пациентом», а не по количеству учреждений здравоохранения.

Следует отметить, что предметом закупки становится государственный гарантированный пакет медицинской помощи – прозрачно определенный объем первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) экстренной медицинской помощи и лекарственных средств, право на получение которого в случае необходимости будут иметь все без исключения граждане Украины. Стоимость этих услуг полностью или частично должна покрываться страхованием. В случае частичного покрытия пациенты обязаны осуществлять официальную сооплату за услуги и/или лекарственные средства.

Очередным шагом реформирования системы здравоохранения было принятие Закона Украины «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения» [6]. Законом введена в Украине практика установления гарантий по медицинскому обслуживанию, а именно – программа государственных гарантий медицинского обслуживания населения (Программа медицинских гарантий).

Программа медицинских гарантий, по мнению законодателя, является программой, в которой определены перечень и объем медицинских услуг (включая медицинские изделия) и лекарственных средств, полную оплату предоставления

которых пациентам государство гарантирует за счет средств Государственного бюджета Украины, согласно тарифу профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в связи с болезнями, травмами, отравлениями и патологическими состояниями, а также в связи с беременностью и родами [6].

Следует отметить, что такие страны как Болгария, Хорватия, Эстония, Грузия, Литва, Македония, Молдова, Польша, Румыния, Казахстан и другие уже прошли через процесс внедрения гарантий в сфере здравоохранения.

В международной практике при определении термина «гарантированный пакет» обычно подразумевают такие его основные характеристики, как: а) четкое определение прав на получение медицинских услуг; б) финансирование из средств бюджета; в) учет приоритетности различных видов медицинских услуг.

Четкая формулировка гарантированного пакета способствует достижению следующих целей: 1) операционализация права на охрану здоровья – когда гарантированные медицинские услуги четко определены и становятся обязательствами государства. Гарантированный пакет устанавливает процедуру защиты права на здоровье, а также повышает ответственность правительства и уровень осведомленности пациентов об их правах; 2) соответствие между целями/потребностями в области здравоохранения и имеющимися ресурсами; 3) повышение социальной легитимности гарантий в сфере здравоохранения – гарантированный пакет включает в себя прозрачный набор правил, согласно которым пациенты могут получать доступ к услугам; 4) улучшение планирования и управления – четкие гарантии позволяют более прозрачно и точно формировать бюджет; 5) улучшение качества услуг – четкий гарантированный пакет обычно сопровождается требованиями качества, что способствует улучшению соответствия стандартам качества; 6) переводит принятие решений по использованию ограниченных ресурсов от врачей и пациентов на определенные государственные органы [14].

Необходимо подчеркнуть, что в большинстве стран государственные гарантии представлены не в одном документе, а описаны в системе законов и подзаконных актов. На уровне законов страны определяют общий объем бесплатной медицинской помощи, например, по уровню помощи или типу услуг. Это помогает обеспечить стабильность при оказании медицинских услуг. Документы низшего уровня (например, приказы правительства и министерств) предоставляют подробную информацию о том, какие виды услуг и медикаментов включены в гарантированный пакет.

Государственный гарантированный пакет медицинской помощи, по мнению украинского законодателя, распространяется на всех граждан Украины и включает:

- 1) первичную медицинскую помощь;
- 2) экстренную медицинскую помощь (в том числе в стационаре);
- 3) основные виды амбулаторных услуг по направлению врача общей практики – семейного врача;
- 4) основные виды стационарной медицинской помощи по направлению врача общей практики – семейного врача или врача-специалиста, включая лекарственные средства для стационарной и экстренной медицинской помощи, стоимость которых возмещается посредством установленного государством механизма оплаты соответствующих видов медицинской помощи;
- 5) амбулаторные рецептурные лекарственные средства, внесенные в национальный перечень основных лекарствен-

ных средств и стоимость которых возмещается через механизм реимбурсации [13].

Однако, как показывает опыт других стран, четкое определение гарантированного пакета обычно невозможно на ранних этапах реформы ввиду нехватки данных и опыта. В основном, страны начинают с комбинированного подхода, предусматривающего постепенный переход к четкому определению государственных гарантий, что обеспечивает возможность для поэтапного введения.

Украина пока не имеет необходимого опыта и данных, чтобы сформировать четкую и подробную программу медицинских гарантий в начале реформы. Следовательно, чтобы избежать потрясений системы и обеспечить постепенное внедрение реформы необходимо поэтапное внедрение программ медицинских гарантий.

Первая программа медицинских гарантий в Украине была утверждена в 2018 г. и касалась первичной медицинской помощи [9]. Постановлением КМУ был утвержден Порядок реализации государственных гарантий медицинского обслуживания населения по программе медицинских гарантий для первичной медицинской помощи на 2018 год. Определены особенности реализации государственных гарантий медицинского обслуживания населения, установлены тарифы и корректирующие коэффициенты. В частности, установлен тариф на обслуживание одного пациента, включенного в зеленый список, в течение календарного года – 370 грн. в год; за одного пациента, включенного в Красную книгу (для коммунальных учреждений здравоохранения) – 240 гривен в год.

В 2018 г. КМУ принял постановление «Об утверждении Порядка реализации государственных гарантий медицинского обслуживания населения по программе медицинских гарантий для первичной медицинской помощи на 2019 г.» [1], в котором определено, что тарифы на оказание медицинских услуг, связанных с первичной медицинской помощью, устанавливаются как капитационная ставка за обслуживание одного пациента в течение календарного года и составляет за обслуживание одного пациента, включенного в зеленый список – 370 грн., а за одного пациента, включенного в красный список (для коммунальных учреждений здравоохранения) – 120 гривен в год.

В 2019 г. КМУ принял постановление «Об утверждении Порядка реализации государственных гарантий медицинского обслуживания населения по программе медицинских гарантий в 2020 г.» [10], предусматривающей Программу медицинских гарантий для первичной с 01.01.2020 года и для вторичной, третичной, экстренной, паллиативной медицинской помощи и медицинской реабилитации с 01.04.2020 г. Программа медицинских гарантий для населения также будет действовать для реимбурсации лекарств при сердечно-сосудистых заболеваниях, бронхиальной астме и сахарном диабете I и II типа. Государство будет финансировать такие услуги через Национальную службу здоровья Украины (НСЗУ) [17].

Указанным Постановлением [10] также введена новая базовая ставка и коэффициенты. В 2020 г. расчетная капитационная ставка составит 600 грн., но корректирующие коэффициенты снижены, поэтому оплата за каждую возрастную группу останется на уровне 2019 года. За взрослого в возрасте от 18 до 39 лет НСЗУ будет также, как и в 2019 г. оплачивать 370 грн., а за ребенка до 5 лет – 1440 грн. Учитывая, что только 33 из 39 млн. человек подписали декларацию с врачом закладывается сразу дефицит средств на оказание

первичной медицинской помощи. Вместе с тем, заключение декларации пациента с врачом, оказывающим первичную медицинскую помощь, имеет позитивную сторону – является гарантией защиты прав пациента (речь идет о возможности каждого гражданина самостоятельно определиться с выбором врача) [16].

Акцентируется внимание, что в процессе реализации программы государственных гарантий медицинского обслуживания населения предусматривается введение пяти основных тарифов для финансирования медицинских услуг [10]. Первый тип тарифа – капитационная ставка, которая означает оплату за одного человека. Второй тип тарифа – ставка за пролеченный случай или оплата за диагностически родственными группами. Суть этого тарифа заключается в том, что государство не платит за каждую отдельную услугу, которая была предоставлена пациенту в стационаре, а оплачивает комплекс услуг, предоставленных пациенту. Перед введением оплаты за пролеченный случай обычно проводится исследование, которое определяет среднюю стоимость лечения пациентов с тем или иным диагнозом, согласно количеству ресурсов, потраченных учреждением здравоохранения на лечение. Третий тип тарифа – ставка на медицинскую услугу, где единицей оплаты выступает собственно отдельная услуга. Этот тип тарифа применяется для оплаты каждой оказанной медицинской услуги, например услуги инструментальной диагностики для раннего выявления новообразований. Четвертый тип тарифа – глобальная ставка или, как ее еще называют, глобальный бюджет. Для его расчета за основу берутся другие тарифы: капитационная ставка, ставка за пролеченный случай, ставка за предоставленную услугу. Глобальная ставка определяется как произведение запланированного количества услуг и тарифов для оплаты таких услуг. При этом заведение отчитывается о своей работе, о каждой оказанной услуге или совершенной госпитализации. Пятый тип тарифа – ставка по результатам выполнения договоров о медицинском обслуживании. Этот тип тарифа обеспечивает наиболее стабильное финансирование учреждений здравоохранения и выплачивается за достижение заведением положительных результатов. Этот тип тарифа позволяет финансово поощрять заведения и команды медицинских работников достигать положительных результатов в предоставлении услуг. Этот тип тарифа требует сбора достаточно подробной информации о предоставлении медицинских услуг, а также тщательного мониторинга. Обычно его используют после того, как система начинает работать по новым методам оплаты. В 2020 году в рамках программы этот тариф применяться не будет.

Следует отметить, что на Программу медицинских гарантий на 2020 год в Государственном бюджете Украины предусмотрено 72 млрд. гривен, а размер медицинской субвенции на первый квартал 2020 г. составляет 145 млрд. грн. [5]. Однако потребность медицинской отрасли по ориентировочным расчетам составляет 118,6 млрд. грн. [17].

Обращаем также внимание на норму абз. 2 ч. 5 ст. 4 Закона Украины «О Государственном бюджете Украины на 2020 год» [5], в которой законодатель отмечает, что объем средств Государственного бюджета Украины, направляемых на реализацию программы медицинских гарантий, ежегодно определяется в Законе Украины о Государственном бюджете Украины как доля валового внутреннего продукта (в %) в размере не менее 5% валового внутреннего продукта Украины. Внимание привлекает и норма абз. 2 ч. 3 ст. 10 Закона Украины «О государственных финансовых гаранти-

ях медицинского обслуживания населения» [6], в которой указано, что при расчете тарифов и корректирующих коэффициентов базой для определения компонента оплаты труда медицинских работников является величина, составляющая не менее 250% средней заработной платы в Украине за июль года, предшествующего году, в котором будут применяться такие тарифы и корректирующие коэффициенты.

В то же время законодатель в ч. 4 Заключительных положений Закона Украины «О Государственном бюджете Украины на 2020 год» [5] отмечает, что нормы абз. 2 ч. 5 ст. 4 и абз. 2 ч. 3 ст. 10 Закона Украины «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения» [6] применяются в порядке и размерах, установленных КМУ с учетом имеющихся финансовых ресурсов государственного и местных бюджетов. Поэтому есть вероятность недостатка средств на реализацию Программы медицинских гарантий.

Определение государственных гарантий предусматривает, что некоторые услуги не могут быть оплачены за счет программы. Этот перечень определен Постановлением КМУ от 17.09.1996 № 1138 «Об утверждении перечня платных услуг, предоставляемых в государственных и коммунальных заведениях здравоохранения и высших медицинских учебных заведениях» [8]. Поэтому важно установить предельные максимальные цены на медицинские услуги, предоставляемые частными учреждениями здравоохранения. Такие тарифы, например, регулируются на государственном уровне в Японии, поэтому пациенты не чувствуют разницы, обращаясь в государственные или частные медицинские учреждения [3].

Кроме того, необходимо предусмотреть дополнительные гарантии для малообеспеченных слоев населения путем разработки и финансирования социальных программ доступности медицинской помощи по образцу существующих в США государственных программ поддержки социально уязвимых слоев населения, например, Medicare и Medicaid, но с учетом экономической ситуации в Украине. В частности, для финансирования этих программ необходимо установить обязательный платеж с дохода юридических лиц, использующих наемный труд в количестве не менее 100 человек, или совокупный годовой доход которых превышает 5 млн. грн. (по состоянию на конец отчетного периода) [18].

Указанные изменения могут быть одним из этапов постепенного внедрения смешанной модели финансирования системы здравоохранения в Украине и дальнейшего охвата медицинским страхованием всего работающего населения.

Выводы. Подытоживая изложенное следует отметить, что необходимая правовая основа для реализации программы государственных гарантий медицинского обслуживания населения отечественным законодателем сформирована. Однако финансовые возможности реализации отдельных норм вызывают беспокойство и ставят под сомнение их выполнение, а затем и качественное поэтапное проведение медицинской реформы в Украине. Поэтому считаем целесообразным увеличение финансирования программы государственных гарантий медицинского обслуживания населения на 32 млрд. грн., а также исключение из п. 4 Заключительных положений Закона Украины «О Государственном бюджете Украины на 2020 год» абз. 2 ч. 5 ст. 4 и абз. 2 ч. 3 ст. 10 Закона Украины «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения» как ограничивающих право граждан на охрану здоровья, доступную

медицинскую помощь и нарушающих права медицинских работников на достойную заработную плату. Исходя из анализа опыта различных зарубежных стран, необходимо установить дополнительные гарантии для малообеспеченных слоев населения путем разработки и финансирования социальных программ доступности медицинской помощи по образцу существующих в США государственных программ поддержки социально уязвимых слоев населения (Medicare и Medicaid).

ЛИТЕРАТУРА

1. Деякі питання реалізації державних гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій для первинної медичної допомоги на 2019 рік: постанова Кабінету Міністрів України від 18.12.2018 № 1117. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/deyaki-pitannya-realizaciyi-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannya-naselennya-za-programoyu-medichnih-garantij-dlya-pervinnoyi-medichnoyi-dopomogi-na-2019-rik>
2. Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава: Програма економічних реформ на 2010-2014 роки. Комітет з економічних реформ при Президентові України. URL: http://www.president.gov.ua/docs/Programa_reform_FINAL_2.pdf
3. Матвієнко Ю. Система охорони здоров'я в Японії. Медицина світу. URL: <http://msvitu.com/archive/2013/november/article-10.php>
4. Перелік законопроектів, необхідних для реалізації програми економічних реформ. Комітет з економічних реформ при Президентові України. URL: <http://www.president.gov.ua/content/ker-proekt.html>
5. Про Державний бюджет України на 2020 рік: закон України від 14.11.2019 № 294-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/294-IX>
6. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення: закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>
7. Про затвердження Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» на 2002- 2011 роки»: постанова Кабінету Міністрів України від 10.01.2002 № 14. Офіційний вісник України. 2002. 15 березня. № 9.
8. Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних і комунальних закладах охорони здоров'я та вищих медичних навчальних закладах: постанова Кабінету Міністрів України від 17.09.1996 № 1138. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1138-96-%D0%BF>
9. Про затвердження Порядку реалізації державних гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій для первинної медичної допомоги на 2018 рік: постанова Кабінету Міністрів України від 25.04.2018 № 407. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/407-2018-%D0%BF>
10. Про затвердження Порядку реалізації державних гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій у 2020 році: постанова Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 № 1124. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1124-2019-%D0%BF>
11. Про Концепцію розвитку охорони здоров'я населення України: указ Президента України від 07.12.2000 № 1313/2000. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1313/2000>
12. Про невідкладні заходи щодо реформування системи

охорони здоров'я населення: указ Президента України від 06.12.2005 № 1694/2005. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1694/2005>

13. Про схвалення Концепції реформи фінансування системи охорони здоров'я: розпорядження Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 № 1013-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1013-2016-%D1%80>
14. Програма медичних гарантій: впровадження в Україні. URL: https://moz.gov.ua/uploads/0/3798-programa_medichnih_garantij_vprovadzenna_v_ukraini.pdf
15. Рижкова Є.Ю. Правове регулювання приватного сектору медицини в США. Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія: Юриспруденція. 2014. Вип. 10–1(2). С. 27–31
16. Теремецький В.І., Муzychuk А.Н., Салманова Е.Ю., Казначеева Д.В., Кныш С.В. Укрепление договорных начал в правоотношениях между пациентом и лечебным заведением при реформировании системы здравоохранения в Украине. Georgian Medical News № 11 (284) 2018. p. 155–159.
17. Уряд ухвалив акти, що запроваджують зміни на всі види медичної допомоги з квітня 2020 року. Веб-сайт Асоціації міст України. URL: <https://www.auc.org.ua/novyua/uryad-uhvalyv-akty-shcho-zaprovadzhuuyut-zminy-na-vsi-vydy-medychnoyi-dopomogy-z-kvitnya-2020>
18. Teremetskyi V.I., Knysh S.V., Stratonov V.M. et al. Organizational and Legal Determinants of Implementing International Experience in the Health Care Sector of Ukraine. Wiadomości Lekarskie. 2019, T. 72. № 4. P. 711–715.

SUMMARY

LEGAL GROUNDING AND PERSPECTIVES FOR IMPLEMENTING THE PROGRAM OF STATE GUARANTEES FOR MEDICAL CARE OF THE POPULATION IN UKRAINE

¹Muliar G., ²Solonenko O., ³Pokalchuk M., ³Pletnova A., ⁴Dombrovan N.

¹Academy of Labour of Social Relations and Tourism, Kyiv; ²National Academy of Internal Affairs, Kyiv; ³Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv; ⁴Odesa State University of Internal Affairs, Ukraine

The objective of this article is a comprehensive analysis and study of normative and legal acts regulating the reform of financing the health care system, the introduction of the programs of state guarantees for medical care of the population and determining the perspectives for implementing the programs of state guarantees for medical care of the population in Ukraine. The authors of the study have used theoretical (analysis, generalization, systematization, etc.) and empirical (observation, classification, comparison, etc.) methods.

The conducted analysis of international experience has established that countries such as Bulgaria, Georgia, Estonia, Lithuania, Moldova, Poland, Romania, Croatia and others had already gone through the process of introducing guarantees in the health care sector. It has been concluded that the main features of the term of “guaranteed package” should include: a clear definition of the rights to receive medical services; financing from the budget; consideration of the priority of various types of medical services.

The programs of medical guarantees of Ukraine during 2018–2020 have been analyzed. Specific features of their implementa-

tion have been determined; the tariff rates and correction factors have been analyzed. The main tariff rates for financing medical services have been distinguished: capitation rate; rate for the treated case or payment for diagnostically related groups; the rate on a medical service, where a separate service is the chargeable unit; global rate; rate on the results of the implementation of medical service contracts.

Keywords: health care, guaranteed package of medical care, program of state guarantees for medical care of the population, tariff rate for financing medical services.

РЕЗЮМЕ

ПРАВОВОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В УКРАИНЕ

¹Муляр Г.В., ²Солоненко О.Н., ³Покальчук М.Ю.,
³Плетнёва А.Е., ⁴Домброван Н.В.

¹Академия труда, социальных отношений и туризма, Киев;
²Национальная академия внутренних дел, Киев; ³Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков; ⁴Одесский государственный университет внутренних дел, Украина

Цель исследования - комплексный анализ нормативно-правовых актов, регламентирующих реформирование финансирования системы здравоохранения, внедрение программ государственных гарантий медицинского обслуживания населения и определение перспектив их реализации в Украине.

В ходе исследования использовались теоретические (анализ, обобщение, систематизация) и эмпирические (наблюдение, классификация, сравнение) методы.

Проведенный анализ международного опыта позволил установить, что такие страны как Болгария, Грузия, Эстония, Литва, Молдова, Польша, Румыния, Хорватия и другие уже прошли через процесс внедрения гарантий в сфере здравоохранения. Сделан вывод, что к основным признакам термина «гарантированный пакет» следует отнести: четкое определение прав на получение медицинских услуг; финансирование из средств бюджета; учет приоритетности различных видов медицинских услуг.

Проанализированы программы медицинских гарантий Украины в течение 2018-2020 гг. Определены особенности их реализации, проанализированы тарифы и корректирующие коэффициенты. Выделены основные тарифы для финансирования медицинских услуг: капитационная ставка; ставка за пролеченный случай или оплата за диагностически родственные группы; ставка на меди-

цинскую услугу, где единицей оплаты выступает собственно отдельная услуга; глобальная ставка; ставка по результатам выполнения договоров о медицинском обслуживании.

რეზიუმე

უკრაინაში მოსახლეობის სამედიცინო მომსახურების სახელმწიფო გარანტიების პროგრამის განხორციელების სამართლებრივი საფუძვლები და პერსპექტივები

¹გ.მულიარი, ²ო.სოლონენკო, ³მ.პოკალჩუკი, ³ა.პლენიოვა, ⁴ნ.დომბროვანი

¹შრომის, სოციალური ურთიერთობების და ტურიზმის აკადემია, კიევი; ²შინაგან საქმეთა ეროვნული აკადემია, კიევი; ³იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი ხარკოვი; ⁴შინაგან საქმეთა ოდესის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჯანდაცვის სისტემის დაფინანსების რეფორმირების მარეგულირებელი სამართლებრივი აქტების სრულყოფილი ანალიზი და შესწავლა, მოსახლეობისთვის სამედიცინო მომსახურების სახელმწიფო გარანტიების პროგრამების დანერგვა და მათი განხორციელების პერსპექტივების დადგენა.

კვლევაში გამოყენებულია თეორიული (ანალიზი, განზოგადება, სისტემატიზაცია) და ემპირიული (დაკვირვება, კლასიფიკაცია, შედარება) მეთოდები.

საერთაშორისო გამოცდილების ანალიზმა გამოავლინა, რომ ქვეყნები, როგორებიცაა ბულგარეთი, საქართველო, ესტონეთი, ლიტვა, მოლდოვა, პოლონეთი, რუმინეთი, ხორვატია უკვე გაიარეს ჯანმრთელობის სფეროში გარანტიების შემოღების პროცესი. დადგენილია, რომ “გარანტირებული პაკეტი”-ის ძირითადი მახასიათებლებია: სამედიცინო მომსახურების მიღების უფლებების მკაფიო განსაზღვრა; ბიუჯეტიდან დაფინანსება სხვადასხვა სახის სამედიცინო მომსახურების პრიორიტეტის გათვალისწინებით.

გაანალიზებულია უკრაინის სამედიცინო გარანტიების პროგრამები 2018-2020 წწ. განისაზღვრა მათი შესრულების თავისებურებები, გაანალიზებულია ტარიფები და კორექტირების კოეფიციენტები. სამედიცინო სერვისების დაფინანსების ძირითად ტარიფებს წარმოადგენს: კაპიტაციური განაკვეთი; ნამკურნალევი შემთხვევის განაკვეთი; სამედიცინო მომსახურების საფასური, სადაც გადახდის ერთეულია ცალკე მომსახურება; გლობალური განაკვეთი; ჯანდაცვის მომსახურებაზე ხელშეკრულებების შესრულების შედეგების განაკვეთი.

* * *