

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 9 (306) Сентябрь 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (306) 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, Тamar 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. Корректурa авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Savchuk R., Kostyev F., Dekhtiar Y. URODYNAMIC PATTERNS OF ARTIFICIAL BLADDER.....	7
Тяжелов А.А., Карпинская Е.Д., Карпинский М.Ю., Браницкий А.Ю. ВЛИЯНИЕ КОНТРАКТУР ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА СИЛУ МЫШЦ БЕДРА.....	10
Тандилава И.И., Урушадзе О.П., Цецхладзе Д.Ш., Цецхладзе Г.Н., Путкарадзе М.Ш. РОЛЬ И МЕСТО ВИРТУАЛЬНОЙ КТ-КОЛОНОСКОПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ.....	19
Dosbaev A., Dilmagambetov D., Ilyasov E., Tanzharykova G., Baisalbayev B. EFFECTIVENESS OF EARLY VIDEO-ASSISTED MINI-ACCESS SURGERY IN TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF TUBERCULOUS PLEURISY.....	23
Dvali M., Tsertsvadze O., Skhirtladze Sh. USE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN DETECTION OF CYSTOID MACULAR EDEMA AFTER TREATMENT WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.....	28
Zabolotnyi D., Zabolotna D., Zinchenko D., Tsvirinko I., Kizim Y. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SINONASAL INVERTED PAPILLOMA.....	31
Smolyar N., Lesitskiy M., Bezvushko E., Fur N., Hordon-Zhura H. ENAMEL RESISTANCE IN CHILDREN WITH MALOCCLUSIONS.....	37
Ivanyushko T., Polyakov K., Usatov D., Petruk P. THE CONTENT OF NK CELLS AND THEIR SUBTYPES IN THE CASE OF DRUG-INDUCED JAW OSTEONECROSIS.....	41
Antonenko M., Reshetnyk L., Zelinskaya N., Stolyar V., Revych V. DIVERSITY OF TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTAL DISEASES..... IN PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA	46
Косырева Т.Ф., Абакелия К.Г. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ПИЩЕВЫХ ЖИДКОСТЕЙ НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР).....	52
Sharashenidze M., Tkeshelashvili V., Nanobashvili K. DENTAL FLUOROSIS PREVALENCE, SEVERITY AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN PRE-SCHOOL AGED CHILDREN RESIDING IN FLUORIDE DEFICIENT REGIONS OF GEORGIA.....	57
Горбатюк О.М., Солейко Д.С., Курило Г.В., Солейко Н.П., Новак В.В. УРГЕНТНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ.....	61
Беш Л.В., Слюзар З.Л., Маюра О.И. ОПТИМИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОСОБЕННОСТИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ И МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	67
Tchkonka D., Vacharadze K., Mskhaladze T. THE EFFICACY OF ENDOBRONCHIAL VALVE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT..... OF BRONCHO-PLEURAL FISTULAS	73
Gogichaishvili L., Lobjanidze G., Tsertsvadze T., Chkhartishvili N., Jangavadze M. DIRECT-ACTING ANTIVIRALS FOR HEPATITIS C DO NOT AFFECT THE RISK OF DEVELOPMENT OR THE OUTCOME OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	76
Грек И.И., Рогожин А.В., Кушнир В.Б., Колесникова Е.Н., Кочуева М.Н. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ.....	81
Tsaryk V., Swidro O., Plakhotna D., Gumeniuk N., Udovenko N. COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY AMONG KYIV RESIDENTS: HETEROGENEITY OF MANIFESTATIONS (CLINICAL CASE REVIEW).....	88
Марута Н.А., Панько Т.В., Каленская Г.Ю., Семикина Е.Е., Денисенко М.М. ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ВНУТРЕННЕ ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ЛИЦ.....	92

Babalian V., Pastukh V., Sykal O., Pavlov O., Rudenko T., Ryndenko V. MANAGEMENT OF EMOTIONAL DISORDERS IN ELDERLY PATIENTS UNDERGOING SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL FEMORAL FRACTURES	99
ნანეიშვილი Н.Б., Силагадзе Т.Г. ОЦЕНКА НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И СОЦИАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ	107
Смагулов Б. СОЦИОДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУИЦИДЕНТОВ ТЮРКСКИХ И СЛАВЯНСКИХ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ	113
Asatiani N., Todadze Kh. NEUROLOGICAL DISORDERS AMONG THE USERS OF HOMEMADE ARTISANAL EPHEDRONE PSYCHOSTIMULANTS AND INVESTIGATION OF THIOGAMMA EFFICACY IN THEIR TREATMENT	117
Фартушок Т.В. COVID-19: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИК ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ	122
Dondoladze Kh., Nikolaishvili M., Museliani T., Jikia G., Zurabashvili D. IMPACT OF HOUSEHOLD MICROWAVE OVEN NON-IONIZING RADIATION ON BLOOD PLASMA CORTISOL LEVELS IN RATS AND THEIR BEHAVIOR.....	132
Ivanov O., Haidash O., Voloshin V., Kondratov S., Smirnov A. INFLUENCE OF THE ACTING SUBSTANCE “SODIUM DICLOFENAC” ON BONE MARROW CELLS.....	137
Tuleubaev B., Saginova D., Saginov A., Tashmetov E., Koshanova A. HEAT TREATED BONE ALLOGRAFT AS AN ANTIBIOTIC CARRIER FOR LOCAL APPLICATION	142
Kakabadze M.Z., Paresishvili T., Kordzaia D., Karalashvili L., Chakhunashvili D., Kakabadze Z. RELATIONSHIP BETWEEN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND IMPLANTS (REVIEW)	147
Удод А.А., Центило В.Г., Солодка М.М. КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА	151
Удод А.А., Помпий А.А., Кришук Н.Г., Волошин В.А. ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИЙ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ	156
Дорофеева Л.М., Карабин Т.А., Менджул М.В., Хохлова И.В. ЭМБРИОН И ПЛОД ЧЕЛОВЕКА: ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОЙ ЗАЩИТЫ	162
Корчева Т.В., Невельская-Гордеева Е.П., Войтенко Д.А. ВРАЧЕБНАЯ ТАЙНА: МЕДИЦИНСКИЙ, УГОЛОВНО-ПРОЦЕССУАЛЬНЫЙ И ФИЛОСОФСКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТЫ ЕЁ РАЗГЛАШЕНИЯ (ОБЗОР)	166
Бортник С.Н., Калениченко Л.И., Слинько Д.В. ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЮРИДИЧЕСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ НА ПРИМЕРЕ УКРАИНЫ, ГЕРМАНИИ, ФРАНЦИИ, США.....	171
Fyl S., Kulyk O., Fedotova H., Lelet S., Vashchuk N. MEDICAL MALPRACTICE AND LEGAL LIABILITY IN THE RENDERING OF HEALTHCARE SERVICES IN UKRAINE.....	178
Pavlov S., Nikitchenko Y., Tykhonovska M. THE IMPACT OF THE CHEMICAL AGENTS OF DIFFERENT PHARMACOLOGICAL GROUPS ON THE KLOTRO PROTEIN CONCENTRATION IN THE CARDIOMYOCYTE AND NEUROCYTE SUSPENSION IN 120 MINUTE HYPOXIA IN VITRO.....	184
Gorgiladze N., Zoidze E., Gerzmava O. IMPLEMENTATION OF QUALITY VALIDATION INDICATORS IN HEALTHCARE.....	188
Mikava N., Vasadze O. PROSPECTS IN MEDICAL TOURISM IN GEORGIA- CHALLENGES, AND BARRIERS IN HEALTHCARE SECTOR.....	194

URODYNAMIC PATTERNS OF ARTIFICIAL BLADDER

Savchuk R., Kostyev F., Dekhtiar Y.

Odessa National Medical University, Ukraine

The main treatment for muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy with lymph node dissection and various types of urinary diversion [1,2]. There are 3 variants of the many proposed operations methods for the derivation of urine, which have now found practical application: 1) external urine derivation (ureterocutaneostomy, intestinal plastic with the formation of "wet" growth); 2) internal derivation of urine into the continuous intestine (ureterosigmoidostomy) 3) the creation of intestinal reservoirs that perform the function of the bladder and provide the possibility of independent controlled urination (various options for constructing an artificial bladder from segments of the intestine). However, the creation of an artificial intestinal bladder with restoration of transurethral urination is recognized as the best method of urine derivation today [3].

Oncological results, first of all, are affected by the quality of radical cystectomy, and the quality of life depends on the type of urine derivation. Given that orthotopic ileocystoplasty is the preferred urinary derivative option for patients, it also causes more postoperative complications.

Urinary incontinence after the formation of an artificial bladder is one of the main complications of the postoperative period, and according to various authors, it can be up to 81% at night and up to 79% during the day [4,5]. According to Hautmann R.E., the patient does not retain urine due to insufficient afferent feedback and a decreased reflex of the urethral sphincter, when the formation of urine exceeds the capacity of the orthotopic bladder. The question of the low quality of life due to presence of urinary incontinence in patients with neobladder compared with incontinent types of urine derivation is still discussed in European countries [7,6].

Urodynamic indicators provide objective information about the function of the lower urinary tract by measuring various parameters of volume and pressure. Evaluation of urodynamics in patients with artificial bladder is not new, and many studies have been conducted to study long-term changes in urodynamic parameters [8].

In most sources, neobladder is described as a low-pressure reservoir with a sufficient volume prone to leukocyturia and bacteriuria [9,10]. The pressure in the bladder is formed due to the plastic tone of the detrusor and the influence of intra-abdominal pressure.

The detrusor must be removed during surgery and urination occurs due to an increase in intra-abdominal pressure, which, in turn, is formed by the tension of the muscles of the anterior abdominal wall and the pressure of the volume of urine on the external urethral sphincter [11].

The artificial bladder created from the detubularized segment of the ileum has innate differences from the original bladder in terms of sensory and motor functions.

An artificial reservoir coated with intestinal epithelium, designed to perform unnatural urodynamic tasks, is not able to provide a satisfactory urination quality.

Urinary incontinence depends on the neobladder formation, damage of the sphincter apparatus, and the neurovascular fibers of the pelvis. It should be noted that sometimes the processes of

chronic urinary retention prevail and patients require autocatheterization.

The assessment of the urodynamic parameters of the artificial bladder based on the above information will help to understand the pathogenetic features of the functioning of the neobladder and the possibility of pharmacological correction.

Aim - to study the urodynamic features of the artificial bladder.

Material and methods. The examination of all patients was consistent with the ethical principles of conducting scientific medical research with human participation, as defined in the declaration of the Helsinki World Medical Association (1964-2000). Voluntary written informed consent to participate in the examination was mandatory for all patients. The main study group consisted of 57 patients with invasive bladder cancer who underwent radical cystoprostatectomy with ileocystoplasty in several specialized centers.

Surgery was performed according to a standard technique with mobilization and extirpation of the bladder and prostate gland, lymph dissection, mobilization and disconnection of the ileum, the formation of a neobladder and several anastomoses. The age of patients averaged - (69.5±8.5) years (ranging from 38 to 72 years), all patients were men. The examination complex consisted of clinical, biochemical and instrumental methods of investigation, which included: ultrasound examination of the upper urinary tract, abdominal cavity and conduit, multispiral computed tomography of the kidneys and lungs, magnetic resonance imaging of the small pelvis with the introduction of a contrast medium.

The urodynamic assessment of urination was evaluated after 3 months (57 patients), 6 months (48 patients) and after 12 months (29 patients). The ambiguity of groups of patients is due to both the rejection of the study and the progression of the oncological process and death.

A combined urodynamic study (CUD) (enterocystotonometry of filling and emptying) was carried out by us on a urodynamic unit "Delphis KT" (Laborie, Canada) in accordance with the recommendations of the Standardization Committee of the International Society for Urinary Incontinence. The study was carried out by installing a 3-way 12Ch urethral drainage, filling the uncovered unit with 0.9% sodium chloride solution, which was injected at a rate of 50 ml / min. The system was checked previously for the absence of air bubbles. The cough breakdown determined the operation of all elements of the system, and then all the values were "reset".

Performing an urodynamic study, we studied: Basal pressure (BP) is the primary pressure in the coreless pressure vessel. The level of subjective sensitivity (LSS) is the minimum volume of fluid in the artificial bladder at which the patient determines the subjective sensation of filling the neocyst.

The level of the first urination (LFU) – is the minimum volume of fluid and pressure in the reservoir at which the patient felt the urge to urinate.

The level of imperative urination (LIU) is the volume and pressure in the neobladder, at which there was a hard-restrained, imperative urination.

One of the most important functional indicators is the elongation (compliance) of the non-holder, which states the relationship between the change in the volume of filling of the neobladder and the corresponding increase in detrusor pressure during QUD. In other words, the compliance of the neobladder is the ability of the neobladder to show stable intravesical pressure filling with fluid, reflecting the adaptive ability of the bladder to accumulate sufficient volumes of fluid, given that the neobladder is formed from the terminal part of the ileum, the results cannot correspond to the indicators of the bladder detrusor.

Statistical processing of the obtained results was carried out using descriptive and variation statistics methods using Student's criterion. The results were calculated on a personal computer using licensed programs Statistics for Windows and Microsoft Excel 7.0. The difference was determined as significant at $p \leq 0.05$.

Results and discussion. The first urodynamic indicator that can be assessed performing a comprehensive urodynamic study is basal pressure, the pressure that we register initially installing the registration system is shown in Fig.

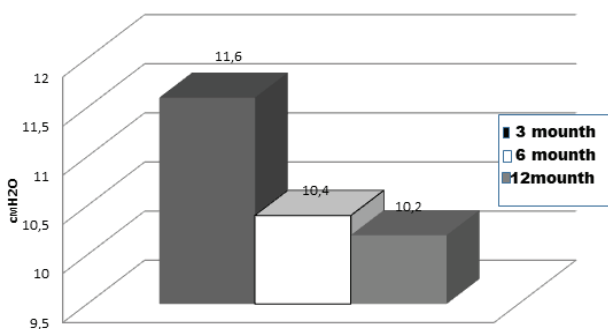


Fig. Indicators of basal pressure of the artificial bladder (cmH₂O)

The basal pressure in the neobladder was 11.6 ± 1.1 cmH₂O after three months, 10.4 ± 0.9 cmH₂O after 6 months, ($p \geq 0.05$), and 10.2 ± 1.4 cm. ($p \geq 0.05$) after 12 months. A statistically significant difference is not determined, although dynamic changes of this indicator are noted.

Dynamic indicators of enterocystomanometry are presented in Table. The level of subjective sensitivity (LFS) three months after the formation of the neobladder arose at a volume of 165.4 ± 56.2 ml, which corresponds to a pressure of 16.1 ± 3.2 cm. An UCh occurred when the neocyst was filled up to 184.8 ± 47.4 ml, during the follow-up study after 6 months, against the background of a pressure of 18.2 ± 4.1 cm ($p \geq 0.05$).

The dynamic component of the increase in volume and pressure before the occurrence of subjective sensitivity is noted, but these indicators are statistically unreliable with respect to the results obtained three months after ileocystoplasty. The volume of the artificial bladder, studying the UHF 12 months after reconstructive surgery, showed an increase to 195.7 ± 62.1 ml, against the background of an increase in pressure to 17.2 ± 2.4 cm. ($p \geq 0.05$). The indicators did not change significantly in comparison with the data obtained after three and six months. The level of the first urge to urinate (LFU) is an indicator that characterizes the volume of the artificial bladder at which the patient feels the urge and urine. LFU in patients three months after ileocystoplasty occurred with a neobladder volume of 285.6 ± 43 ml., pressure was 35.2 ± 3.3 cmH₂O. Indicators after six months dynamically increased to 342.2 ± 61 ml. and 18.2 ± 4.1 cmH₂O ($p \geq 0.05$), respectively, but were still statistically unreliable. The LFU values after 12 months changed and reached the neobladder volume to the level of 382.6 ± 51 ml. ($p \leq 0.05$), which is 33.96% more than the result of LFU obtained after three months.

The pressure level in the artificial bladder at the first urination was 26.1 ± 4.9 cmH₂O ($p \leq 0.05$), which is 25.85% less than the pressure obtained in patients three months after ileocystoplasty.

An imperative, difficult-to-urge urination (IDUU) three months after ileocystoplasty occurred when the volume of the neobladder was 455.6 ± 82.6 ml. The pressure corresponded to 40.2 ± 2.1 cmH₂O. The six months later, these indicators increased, but not statistically significant up to 564.3 ± 73.8 ml. and 37.4 ± 1.5 cmH₂O ($p \geq 0.05$).

The LFU was recorded with a volume of undercoating of 634.2 ± 44.2 ml. ($p \leq 0.05$) after 12 months, which is 39.2% more in comparison with the indicators after three months.

In turn, the pressure after 12 months at which an imperative urge arose was 30.7 ± 3.6 cmH₂O ($p \leq 0.05$), which is statistically significantly lower by 23.63% compared with the indicators after three months.

Compliance, an indicator of the detrusor's extensibility, in the conditions of an artificial bladder showed original results. Three months after the formation of the artificial bladder, the compliance was 11.33 ± 2.1 ml/cmH₂O and six months later, this indicator increased to 15.09 ± 2.6 ml/cmH₂O, ($p \geq 0.05$), but remained statistically unreliable.

The compliance after 12 months, was 20.66 ± 2.6 ml/cmH₂O, ($p \leq 0.05$), which is statistically significant and 82.35% more than the indicator recorded 3 months after ileocystoplasty.

Conclusions. In fact, it is possible to statistically reliably evaluate dynamic changes in urodynamic parameters only after 12 months, given the long period of adaptation of the neobladder to new operating conditions. The level of the first urge to urinate

Table. Dynamic indicators of enterocystomanometry

The studied parameters	3 months (n=57)	6 months (n=48)	12 months (n=29)
	M±m	M±m	M±m
Level of subjective sensitivity (LSS). V, ml P, cmH ₂ O	$165,4 \pm 56,2$ $16,1 \pm 3,2$	$184,8 \pm 47,4$ $18,2 \pm 4,1$	$195,7 \pm 62,1$ $17,2 \pm 2,4$
Level of first urination (LFU) V, ml; P, cmH ₂ O	$285,6 \pm 43$ $35,2 \pm 3,3$	$342,2 \pm 61$ $32,1 \pm 4,2$	$382,6 \pm 51^*$ $26,1 \pm 4,9^*$
Imperative urination rate (IUR) V, ml; P, cmH ₂ O	$455,6 \pm 82,6$ $40,2 \pm 2,1$	$564,3 \pm 73,8$ $37,4 \pm 1,5$	$634,2 \pm 44,2^*$ $30,7 \pm 3,6^*$
Compliance, ml/ cmH ₂ O	$11,33 \pm 2,1$	$15,09 \pm 2,6$	$20,66 \pm 2,6^*$

after 12 months increased by 33.96% ($p \leq 0.05$), and the pressure decreased by 25.85% ($p \leq 0.05$), compared with 3 months later.

Compliance indices characterize the artificial bladder as a reservoir with complex possibilities for extensibility, but it is very promising in relation to potential adaptive properties, manifesting the latter 12 months after ileocystoplasty. So, compliance increased after 12 months by 82.35% ($p \leq 0.05$), in comparison with the results 3 months after the formation of the neobladder.

The bulk of patients with an artificial bladder showed a large volume and low pressure urinary reservoir, which is logical, given the anatomical features of the small intestine and detrusor. The formation of a neocyst involves dissecting the intestine along the mesenteric margin, crossing the Meissner and Auerbach plexus, which aggravates the already reduced tone of ileum.

The artificial bladder, formed from the terminal ileum, shows the original results of an urodynamic study, not similar to the data obtained with various pathologies of the bladder. Patients with severe atony of the neobladder were noted, which potentiated chronic mycotic insufficiency with elements of obstruction and required periodic catheterization. Some patients whose main complaint was urinary incontinence in the daytime and at night, according to the KUDI, demonstrated elements of the lack of overactivity, which can also be the cause of incontinence and requires further study of pathogenetic features and possible correction methods.

REFERENCES

1. Chang DT, Lawrentschuk N. Orthotopic neobladder reconstruction. // *Urol Ann.* 2015;7:1–7. doi:10.4103/0974-7796.148553.
2. Alfred Witjes J, Lebrecht T, Comperat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer // *Eur Urol.* 2017;71(3):462–75. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.020>.
3. Georgios Gakis, Arnulf Stenzl. Ileal Neobladder and Its Variants. // *European Urology Supplements* Volume 9, Issue 10, December 2010, Pages 745-753 doi.org/10.1016/j.eursup.2010.10.001
4. Aleksic P, Bancevic V, Milovic N, Kosevic B, Stamenkovic DM, Karanikolas M, et al. Short ileal segment for orthotopic neobladder: A feasibility study. // *Int J Urol.* 2010;17:768–73. doi: 10.4103/0974-7796.148553
5. Ahmadi H, Skinner EC, Simma-Chiang V, Miranda G, Cai J, Penson DF, et al. Urinary functional outcome following radical cystoprostatectomy and ileal neobladder reconstruction in male patients. // *J Urol.* 2013;189:1782–8. doi: 10.1016/j.juro.2012.11.078.
6. Ziouziou I, Irani J, Wei JT, Karmouni T, El Khader K et al. Ileal conduit vs orthotopic neobladder: Which one offers the best health-related quality of life in patients undergoing radical cystectomy? A systematic review of literature and meta-analysis. // *Prog Urol.* 2018 Apr;28(5):241-250. doi: 10.1016/j.purol.2018.02.001.
7. Crozier J, Hennessey D, Sengupta S, Bolton D, Lawrentschuk N. A Systematic Review of Ileal Conduit and Neobladder Outcomes in Primary Bladder Cancer. // *Urology.* 2016 Oct;96:74-79. doi: 10.1016/j.urology.2016.06.034. Epub 2016 Jun 29.
8. Kwang Hyun Kim, Hyun Suk Yoon, Wan Song et al. Cluster analysis identifies three urodynamic patterns in patients with orthotopic neobladder reconstruction. // *PLoS One.* 2017; 12(10): e0185255. Published online 2017 Oct 18.
9. Xu K, Liu C, Zheng S, Li H, Xu Y, Xu AB, et al. Orthotopic detaneal sigmoid neobladder after radical cystectomy: technical considerations, complications and functional outcomes. // *J Urol.* 2013;190: 928–934. doi: 10.1016/j.juro.2013.03.072
10. Vishwajeet Singh, Swarnendu Mandal, Sachin Patil, Rahul Janak Sinha, Dheeraj Kumar Gupta, and Satya Narayan Sankhwar Urodynamic and continence assessment of orthotopic neobladder reconstruction following radical cystectomy in bladder cancer; a prospective, blinded North Indian tertiary care experience // *South Asian J Cancer.* 2014 Oct-Dec; 3(4): 223–226. doi: 10.4103/2278-330X.142984
11. Dong Wang, Li-Jun Li, Jing Liu, Ming-Xing Qiu Long-term urodynamic evaluation of laparoscopic radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder for bladder cancer // *ONCOLOGY LETTERS* 8: 1031-1034, 2014 <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2281>

SUMMARY

URODYNAMIC PATTERNS OF ARTIFICIAL BLADDER

Savchuk R., Kostyev F., Dekhtiar Y.

Odessa National Medical University, Ukraine

The main treatment for muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy with creation of an artificial intestinal bladder with restoration of transurethral urination is recognized as the best method of urine derivation.

Aim – to study the urodynamic features of the artificial bladder.

The main study group consisted of 57 patients with invasive bladder cancer who underwent radical cystoprostatectomy with ileocystoplasty in several specialized centers.

The artificial bladder, formed from the terminal ileum, shows the original results of an urodynamic study, not similar to the data obtained with various pathologies of the bladder. Patients with severe atony of the neobladder were noted, which potentiated chronic mycotic insufficiency with elements of obstruction and required periodic catheterization. Some patients whose main complaint was urinary incontinence in the daytime and at night, according to the KUDI, demonstrated elements of the lack of overactivity, which can also be the cause of incontinence and requires further study of pathogenetic features and possible correction methods.

Keywords: urodynamic, artificial bladder, bladder cancer.

РЕЗЮМЕ

УРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ АРТИФИЦИАЛЬНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Савчук Р.В., Костев Ф.И., Дехтярь Ю.Н.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Основным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия с созданием искусственного кишечного мочевого резервуара с восстановлением трансуретрального мочеиспускания, признанного лучшим методом деривации мочи.

Целью исследования явилось определение уродинамических особенностей искусственного мочевого пузыря.

Обследованы 57 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, которым проведена радикальная цистостатэктомия с илеоцистопластикой в нескольких специализированных центрах. Средний возраст пациентов 69,5±8,5 лет (от 38

до 72 лет), все пациенты мужчины. Операция проводилась по стандартной методике с мобилизацией и экстирпацией мочевого пузыря и предстательной железы, лимфодиссекцией, мобилизацией и разъединением подвздошной кишки, формированием нового пузыря и нескольких анастомозов.

Уродинамическую оценку мочеиспускания проводили спустя 3 месяца у 57 пациентов, 6 месяцев – у 48 пациентов и спустя 12 месяцев – у 29 пациентов, остальные не явились на контрольное обследование.

Искусственный мочевой пузырь, сформированный из терминального отдела подвздошной кишки, демонстрирует оригинальные уродинамические результаты, не похожие на данные, полученные при различных патологиях мочевого пузыря.

რეზიუმე

ხელოვნური შარდის ბუშტის უროდინამიკური პატერნი

რ.საგნუკი, ფ.კოსტევი, ი.დვებარი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

შარდის ბუშტის კუნთ-ინვაზიური კიბოს მკურნალობის ძირითად მეთოდს წარმოადგენს რადიკალუ-

რი ცისტექტომია შარდის ხელოვნური ნაწლავური რეზერვუარის შექმნით და შარდის ტრანსურეტრული გამოყოფის აღდგენით, რაც შარდის დერეგაციის საუკეთესო მეთოდადაა აღიარებული.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ხელოვნური შარდის ბუშტის უროდინამიკური თავისებურებების განსაზღვრა.

გამოკვლეულია 57 პაციენტი შარდის ბუშტის ინვაზიური კიბოთი, რომელთაც რამდენიმე სპეციალიზებულ ცენტრში ჩატარდა რადიკალური ცისტოპროსტატექტომია ილიოცეკალური პლასტიკით. პაციენტების საშუალო ასაკი - 69,5±8,5 წელი (38-72 წელი). ოპერაცია ჩატარდა სტანდარტული მეთოდიკით შარდის ბუშტის და წინამდებარე ჯირკვლის მობილიზაციით და ექსტირპაციით, ლიმფოდისექციით, თემოს ნაწლავის მობილიზაციით და დაცილებით, ახალი ბუშტის და რამდენიმე ანასტომოზის ფორმირებით.

შარდის გამოყოფის უროდინამიკური შეფასება 57 პაციენტთან ჩატარდა 3 თვის შემდეგ, 48 პაციენტთან – 6 თვის შემდეგ, 29 პაციენტთან – 12 თვის შემდეგ. თემოს ნაწლავის ტერმინალური ნაწილიდან ფორმირებულ ხელოვნურ შარდის ბუშტს აქვს ორიგინალური უროდინამიკური შედეგები, განსხვავებული შარდის ბუშტის სხვა პათოლოგიების დროს მიღებული შედეგებისაგან.

ВЛИЯНИЕ КОНТРАКТУР ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА СИЛУ МЫШЦ БЕДРА

¹Тяжелов А.А., ¹Карпинская Е.Д., ¹Карпинский М.Ю., ²Браницкий А.Ю.

¹ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им.проф. М.И. Ситенко НАМН Украины»;

²Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова МОЗ Украины

Длительное течение любого ортопедического заболевания приводит к запуску приспособительных механизмов движений – стояния, ходьбы, подъема и спуска с лестниц. Исключением не являются и дегенеративные заболевания тазобедренных суставов, которые изменяют сформированный в процессе взросления патерн ходьбы на патологический [4,12].

В процесс ходьбы вовлекаются все мышцы нижних конечностей, тазового пояса, спины и живота, для поддержания равновесия необходима согласованность в их работе, т.е. слаженность напряжения/расслабления мышца-антагонистов. Наличие дегенеративных процессов в тазобедренных суставах вынуждает человека уменьшать активность, а длительная гипомобильность приводит сначала к незначительной потере силы мышц, а с развитием дегенеративных разрушений – к развитию контрактур и дальнейшему нарушению работы мышц.

Постоянное напряжение приводящих мышц бедра и постепенное формирование приводящих контрактур приводят к изменению рычагов действия сил мышц всего тазового пояса, бедра и ягодиц, ответственных за стабилизацию таза. При длительном течении дегенеративного процесса в

тазобедренных суставах, сформированные приводящие контрактуры достаточно быстро осложняются сгибательными, т.е. переходят в сгибательно-приводящие. Учитывая, что равновесие таза при ходьбе поддерживается мышцами-антагонистами, которые находятся в балансе, нарушение любой группы мышц ведет к дестабилизации других.

В нормальном состоянии происходит сбалансированное напряжение/расслабление мышц [5], однако ограничение ротационных движений нарушает работу мышц-ротаторов, при наличии приводящей контрактуры приводящие мышцы бедра находятся в расслабленном состоянии, а отводящие – в напряженном, с формированием сгибательной контрактуры.

Цель исследования - определить влияние контрактур тазобедренного сустава на силу мышц бедра.

Материал и методы. Анализ походки проводили в программе OpenSim 4.0 [7]. В основу моделирования взята модель gait2394 [2,3,16], позволяющая изучить 76 мышц нижних конечностей и туловища. Немасштабированная модель представляет собой объект ростом 1,8 м, массой 75,16 кг. При моделировании ограничивали объем движений в тазобедренном суставе, достаточно для ходьбы, для моделиро-

вания контрактур объем движений уменьшали.

Модель 1 (норма): разгибание/сгибание $10^\circ/0^\circ/45^\circ$; отведение/приведение $5^\circ/0^\circ/12^\circ$; ротация $3^\circ/0^\circ/3^\circ$, разворот стопы – 5° .

Модель 2: разгибание/сгибание $10^\circ/0^\circ/45^\circ$, отведение/приведение $0^\circ/5^\circ/15^\circ$ (приводящая установка – 5°); ротация – 0° ; разворот стопы – 5° .

Модель 3: разгибание/сгибание $0^\circ/10^\circ/45^\circ$ (сгибательная установка – 10°); отведение/приведение $0^\circ/7^\circ/15^\circ$ (приводящая установка – 7°); разворот стопы – 7° .

Модель 4: разгибание/сгибание $0^\circ/20^\circ/45^\circ$ (сгибательная установка 20°); отведение/приведение $0^\circ/10^\circ/15^\circ$ (приводящая установка – 10°); разворот стопы – 10° . укорочение бедренной кости 2 см.

В описании анатомии и функций мышц использовали данные литературы [7,8], иллюстрации взяты из открытых электронных источников [1].

Длительность шага составляет 1,2 с, моделирование проводили для длительности полутора шагов с 0,5 с по 2,25 с, на графиках показан интервал с 0,75 с по 2,10 с, фазы шага для изучаемой (правой) нижней конечности представлены следующими интервалами:

0,7-0,8 с и 1,7 – 2,0 с – удержание стопы над опорой с максимально согнутым бедром; 0,8 – 1,1 с – опора на стопу; 1,0

с – период максимальной стабильности (двухопорная фаза в положении стабильности, когда центр тяжести находится в пределах вертикальной оси тела); 1,05 – 1,35 – одноопорная фаза шага; 1,1 – 1,25 – период максимального разгибания бедра; 1,5 с – отрыв пальцев стопы от опоры; 1,5 – 2,0 с – перенос стопы над опорой.

Результаты и обсуждение. При развитии коксартроза первыми страдают приводящие мышцы бедра. Аддукторы представлены *m. adductor brevis*, *m. adductor longus*, *m. adductor magnus*. Рассмотрим изменения в работе этих мышц при разных степенях контрактуры (рис. 1).

Основная функция *m.add. brevis* (рис. 1а) состоит в приведении бедра, очевидно, что при приводящей контрактуре для данной функции необходимо меньшее усилие, чем при его нормальном положении, однако с формированием дополнительно сгибательной контрактуры изменяется угол направления действия силы *m.add.brevis*, поэтому для выполнения своей функции мышце необходимо развивать большую силу. Пик максимальной силы приходится на момент опоры на пальцы стопы (1,25 с) и момент их отрыва от опоры (1,5 с). При приводящей контрактуре (модель 2) для выполнения своей функции *m.add.brevis* требуется увеличение силы на 20-25%, а при сгибательно-приводящей (модель 4) необходимое усилие возрастает в 4-5 раз.

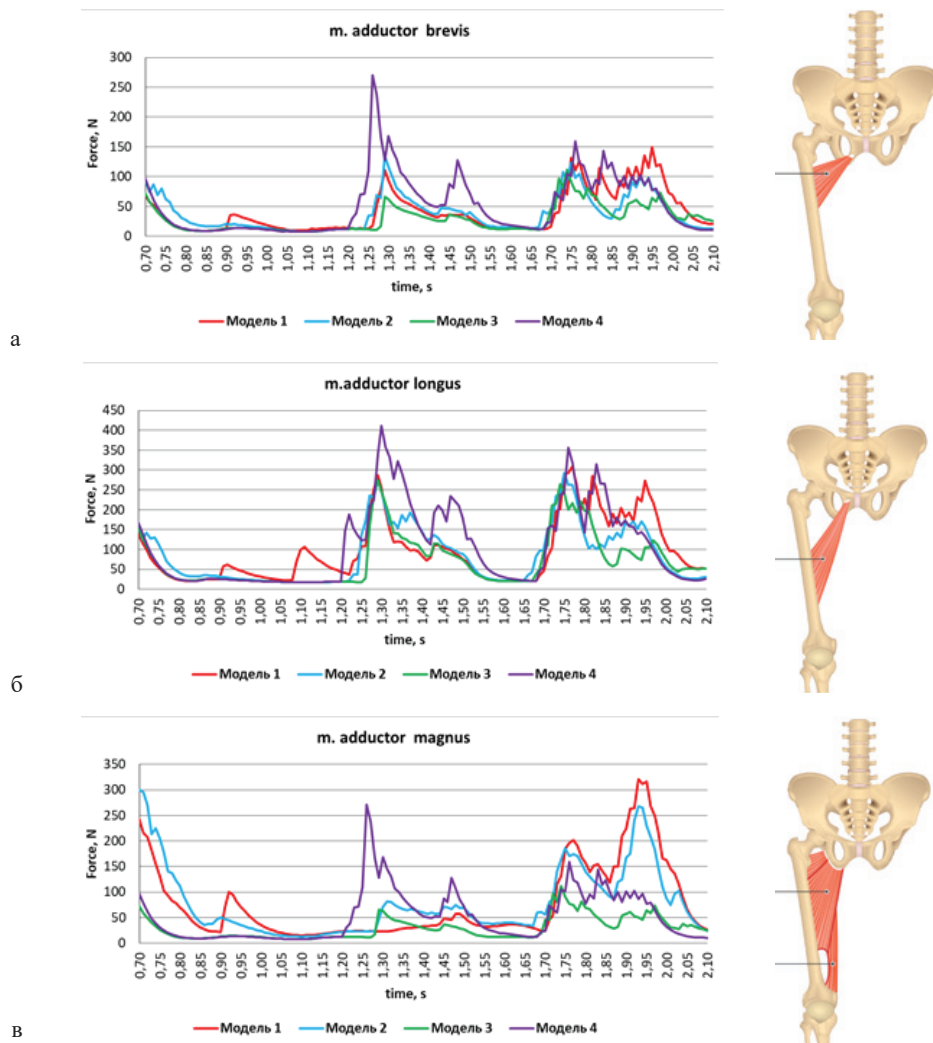


Рис. 1. Сила абдукторов бедра при сгибательно-разгибательных контрактурах тазобедренного сустава: а) *m. adductor brevis*; б) *m. adductor longus*; в) *m. adductor magnus*

M.add longus выполняет приведение и ротацию бедра. В норме (модель 1) максимум напряжения приходится на фазу переноса стопы (1,70–2,00 с), но при приводящей контрактуре (модель 2 и 3), работа мышцы уменьшается, в среднем, на 20%, и только при формировании сгибательных контрактур в фазе опоры на пальцы стопы и момент их отрыва наблюдается значительное увеличение силы мышцы до 150%, а в момент перед касанием пятки (1,70-1,80 с)–происходит увеличение силы мышцы от 20 до 50%.

M. add. magnus–мышца медиальной группы, основной функцией которой является приведение бедра. Если при наличии только приводящей контрактуры работа *m.add. magnus* не сильно изменяется, то формирование сгибательной контрактуры вызывает значительное увеличение необходимой силы (рис. 1в). В фазу опоры на пальцы стопы (1,20–1,35 с) активируется каудальная часть мышцы, а в фазу переноса стопы (1,35–1,75 с) – ее краниальная часть. Моделирование позволило определить, что при сгибательно-приводящей контрактуре при опоре на стопу мышце необходимо меньшее усилие, чем в норме и наличии только приводящей контрактуры, однако при опоре на пальцы стопы и первой фазе переноса ее, наблюдается значительный рост необходимого усилия (по данным модели 4 до 400-900%), кроме того, отмечается более раннее возбуждение мышцы до 0,1 с.

M.quadratus femoris – парная мышца ягодичной области, удерживает бедро в анатомическом положении. Это небольшая мышца, однако выполняет значимую роль – стабилизацию тазобедренного сустава, удержание головки бедренной кости в вертлужной впадине, а также принимает участие в отведении и приведении бедра. С началом появления ограничений движений в суставе и формирования приводящей контрактуры (рис. 2) наблюдаются нарушения в работе *m.quadratus femoris*.

Мышца начинает работать в напряженном режиме, а с

формированием сгибательной контрактуры (модель 3) для удержания сустава в анатомическом положении ей необходимо увеличение силы в 4-5 раз, особенно в фазе переноса стопы (1,45–1,65 с). *M.quadratus femoris* работает как мышца-антагонист для мышц-сгибателей, при разгибании бедра она выполняет его стабилизацию – при вынужденном сгибании бедра выводит его в состояние разгибания, а при переносе стопы над опорой (1,70–1,95 с) мышца стабилизирует таз, предотвращая его наклон. В модели 4 работа мышцы усугубляется наличием укорочения конечности, что требует дополнительных усилий.

M.gluteus maximus – большая ягодичная мышца, не относится к медиальной группе мышц, ее основная функция состоит в разгибании бедра, однако она также принимает участие в его приведении и отведении (рис. 3).

Основная работы мышцы происходит в фазе переноса стопы (0,7–0,8 с) и первую половину фазы опоры на стопу (до 2,0 с), т.е. до конца двухопорной фазы шага, с максимумом в фазе удержания стопы над поверхностью опоры (1,95–1,99 с). Для моделей с приводящими контрактурами (модель 2 и 3) в фазе сгибания бедра наблюдается уменьшение усилия мышцы, в среднем, на 5-10%, однако при значительной сгибательной контрактуре в эту фазу шага резко возрастает необходимое усилие до 200% (модель 4). Кроме того, наблюдается смещение периодов начала и конца возбуждения мышцы.

Для отведения бедра необходима работа абдукторов. Работу *m.quadratus femoris* и *m.gluteus maximus* рассмотрели ранее. Ягодичные мышцы *gluteus medius* и *gluteus minimus*, в основном выполняют работу по сгибанию (передняя часть мышц) и разгибанию (задняя часть) бедра, но их краниальные части отвечают за его отведение. Исходя из этого, можно предположить, что наличие контрактуры вносит дисбаланс в работу этих мышц. Для этих мышц представлены суммарные результаты их работы при ходьбе (рис. 4).

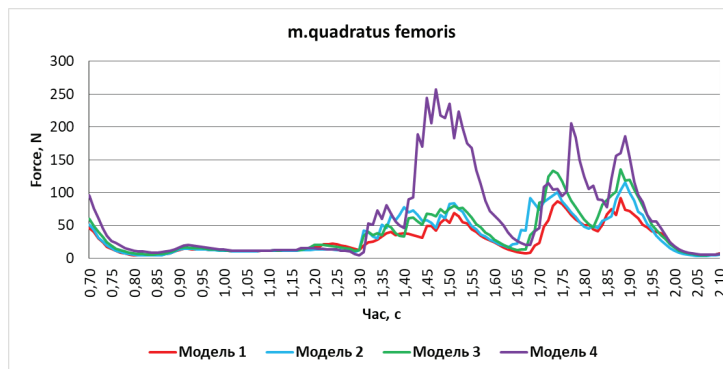


Рис. 2. Сила, которую развивает *m.quadratus femoris* при наличии сгибательно-приводящих контрактур

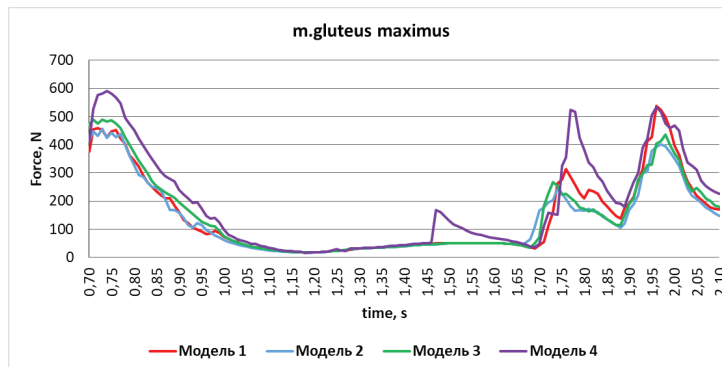


Рис. 3. Сила, которую развивает *m.gluteus maximus* при сгибательно-разгибательных контрактурах

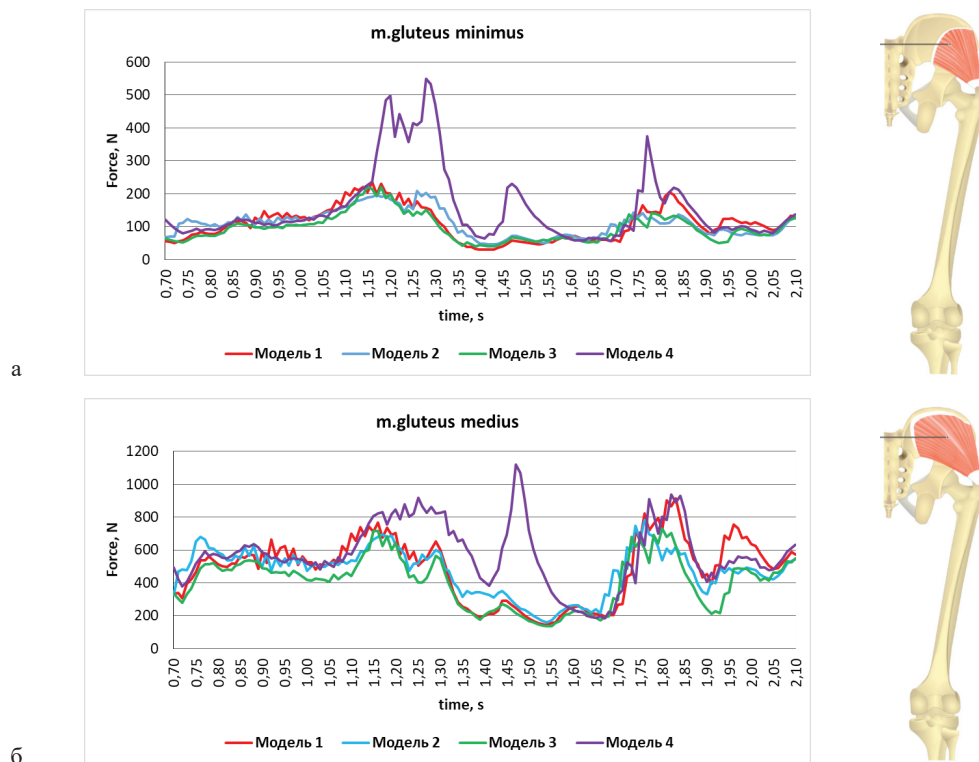


Рис. 4. Сила, которую развивают ягодичные мышцы при сгибательно-разгибательных контрактурах:
а) *m. gluteus minimus*; б) *m. gluteus medius*

По данным моделирования определено, что мышцы *gluteus medius* и *gluteus minimus* при ходьбе возбуждаются поочередно, т.е. *m.gluteus minimus* начинает работу в фазе максимально разогнутого бедра, а *m.glut.medius* перехватывает активность в фазе поднятия стопы и ее переноса. При наличии приводящих контрактур, ягодичные мышцы работают в ослабленном режиме (модель 2), незначительные сгибательные контрактуры (до 10, модель 3) также не приводят к значительным изменениям в работе мышц, однако увеличение сгибательной контрактуры (модель 4), осложненной укорочением, ведет к резкому увеличению требуемой силы.

В норме (модель 1) максимальное усилие *m.gluteus medius* развивает в фазе опоры на пальцы стопы и максимального разгибания бедра (1,0–1,45 с), при приводящей контрактуре (модель 2 и 3) наблюдается снижение напряжения мышцы, в среднем, на 10–20%, однако при выраженной сгибательно-приводящей контрактуре (модель 4) мышце необходимо увеличить усилие на 80%. Период максимального расслабления мышцы происходит в период переноса стопы (1,37–1,71 с), с минимумом, когда согнутая конечность находится вблизи центра тяжести тела (1,54–1,66 с), однако наличие контрактур приводят к напряжению мышцы в этот период. Для переноса стопы при незначительной приводящей контрактуре задействуются другие мышцы, и для переноса стопы вперед не требуется больших усилий для сгибания в тазобедренном суставе, а усугубление контрактуры приводит к сложностям в стабилизации таза, что вызывает повышение усилия мышцы.

M. gluteus minimus во второй части переката стопы в одноопорной фазе шага, и *m.gluteus medius* в конце переката стопы при отрыве пальцев, для сохранения равновесия вынуждены увеличить силу в 2–5 раз большую, чем в норме.

M.gluteus minimus в норме постепенно увеличивает на-

пряжение по мере переноса веса тела на пальцы и достигает максимума в одноопорной фазе, когда стопа противоположной ноги максимально вынесена вперед, но еще не опустилась на опору (1,14–1,19 с)–это момент минимальной опоры (пальцы одной конечности). При контрактуре момент максимального возбуждения *m.gluteus minimus* смещается на фазу максимального разгибания бедра (1,25–1,30 с), т.е. на время, когда в нормальном состоянии мышца находится уже в расслабленном состоянии. Если в фазе опоры на пальцы при наличии контрактур *m.gluteus minimus* сильно расслаблена (до 30% потери), то при максимальном разгибании бедра наблюдается чрезмерное ее напряжение от 80% (модель 2) до 3650% (модель 4).

Tensor Fasciae Latae (TFL) – тензор широкой фасции бедра выполняет функцию отведения бедра и способствует стабилизации тазобедренного сустава, кроме того он противодействует наклону таза со стороны поднятой конечности во время ходьбы. Таким образом, нарушения в работе этой мышцы приводят к дисбалансу многих функций конечности (рис. 5).

Максимальное расслабление TFL наблюдается в фазе удержания стопы над опорой (0,90 - 1,00 с и 82 - 1,96 с), но в эту фазу шага на графике для модели 4 видно увеличение возбуждения мышцы на 1,20 - 1,35 с почти в 4 раза в момент отрыва пальцев и сгибания бедра для переноса конечности, т.е. в момент удержания таза. Наибольшее напряжение TFL отмечается в одноопорной фазе от 1,1 с до 1,3 с, когда бедро максимально разогнуто, увеличение необходимой силы достигает 200% для модели 4. В этой фазе шага мышца выполняет стабилизацию бедра, а именно его отвода для обеспечения равновесия.

Мышца передней поверхности бедра–*m.sartorius* обеспечивает сгибание бедра и коленного сустава, а также ротирует голень вовнутрь (рис. 6).

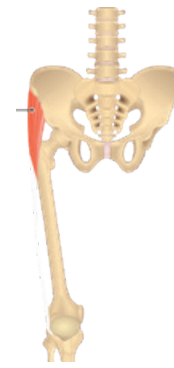
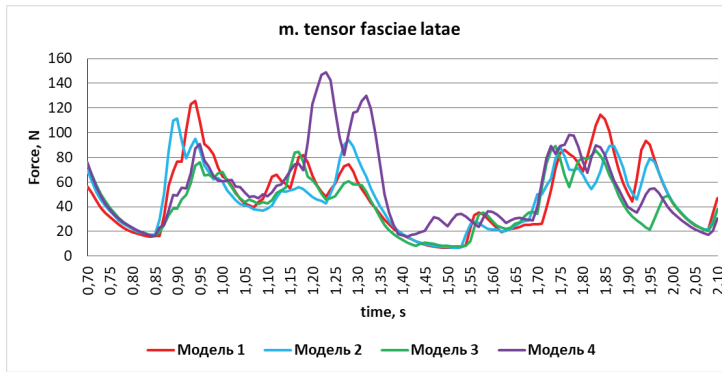


Рис. 5. Сила, которую развивает *m.tensor fasciae latae* при наличии сгибательно-приводящих контрактур

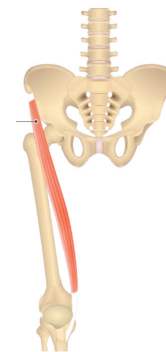
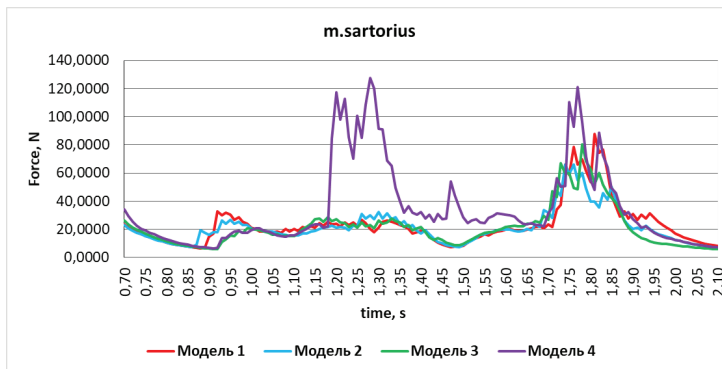


Рис. 6. Сила, которую развивает *m.sartorius* при наличии сгибательно-приводящих контрактур

При моделировании получено, что при наличии приводящих и сгибательно-приводящих контрактур в одноопорной фазе шага (0,85-1,2 с) *m.sartorius* работает в ослабленном режиме, и с увеличением угла контрактуры активность мышцы уменьшается. Во второй половине одноопорной фазы шага, а именно при опоре на пальцы стопы (1,25-1,45 с) мышца при наличии контрактур увеличивает необходимую силу. В этот момент происходит разгибание бедра, и при сгибательной контрактуре мышце необходимо увеличить силу для выполнения этой функции. При значительной сгибательной контрактуре (модель 4), увеличение силы возникает в период максимального разгибания бедра (1,2-1,35 с), достигая 300%. В фазе переноса стопы, перед ее опусканием (1,7-1,8 с) бедро разгибается, для модели 2 отмечается уменьшение необходимой силы в пределах 10-25% в сравнении с нормой, а для моделей 3 и 4 – увеличение до 50-80%, что объясняется необходимостью не только поднять бедро, но и отвести его (в модели 3 и 4) и компенсировать укорочение конечности в модели 4.

В сгибании бедра участвует *m.iliopsoas* – мышца внутренней группы мышц таза. Он состоит из двух мышц - *m.iliacus* и *m.psoas major*. Кроме сгибания бедра, эта мышца отвечает за наклон поясничного отдела позвоночника и наружную ротацию бедра. Развитие сгибательной контрактуры приводит к изменению анатомических соотношений как раз в поясничном отделе позвоночника (рис. 7).

Приводящая контрактура ведет к незначительному уменьшению силы *m.iliopsoas* на протяжении всего периода ходьбы, однако развитие сгибательной контрактуры в сочетании с укорочением конечности приводит к увеличению силы в фазе переката стопы (1,15–1,35 с) примерно на 40-50% и при отрыве пальцев стопы от опоры (1,50 с), в среднем, на 160%, т.е. в начале сгибания бедра для переноса стопы. Отмечено, что с развитием контрактуры задерживается период возбуждения мышцы с 0,94 с в норме до 1,07 с в модели 4, возбуждение мышцы нарастает быстрее и сильнее.

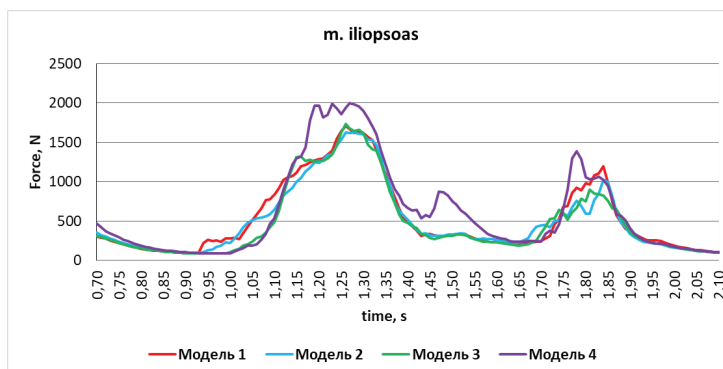


Рис. 7. Сила, которую развивают аддукторы бедра при наличии сгибательно-приводящих контрактур

M. quadriceps femoris (четырёхглавая мышца) также принимает активное участие в сгибании бедра и разгибании голени в коленном суставе и удерживает головку бедренной кости в вертлужной впадине. Она состоит из мышц *Rectus Femoris*, *Vastus Medialis*, *Vastus Intermedius*, *Vastus Lateralis* и является самой сильной в нижних конечностях (рис. 8).

Основную работу мышца выполняет в фазе переноса конечности. Из результатов моделирования видно, что наличие приводящей контрактуры (модель 2 и 3) меняет работу *m. quadriceps femoris*, но в незначительных пределах, в среднем, до 10% при переносе и содержании стопы над

опорой. При значительной сгибательной контрактуре (модель 4) максимум усилия мышцы приходится на вторую половину фазы переката стопы при максимальном разгибании бедра. Моделирование показало увеличение силы в 15 раз и сохранение напряженности в фазу переноса стопы.

Мышцы задней поверхности бедра отвечают, преимущественно, за его разгибание.

Мышцы задней группы бедра *Semimembranosus* и *Semitendinosus* разгибают бедро и сгибают голень в коленном суставе. Результаты моделирования работы этих мышц показаны на рис. 9.

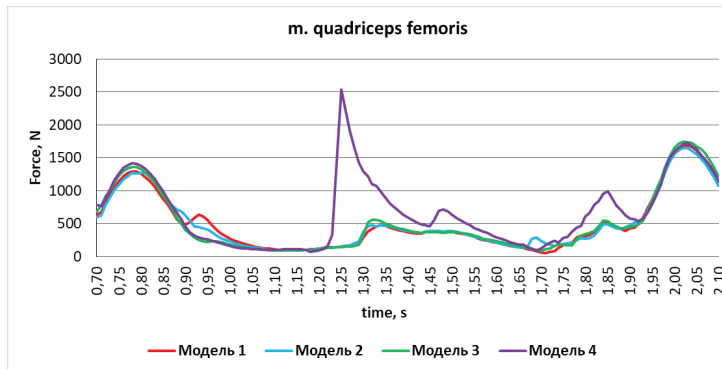
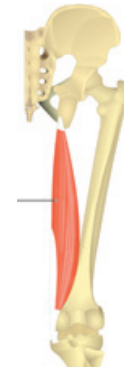
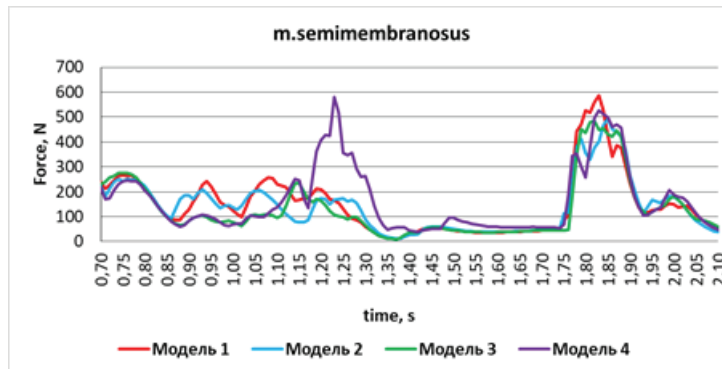
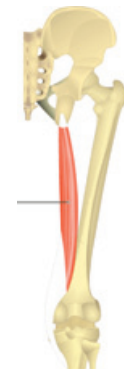
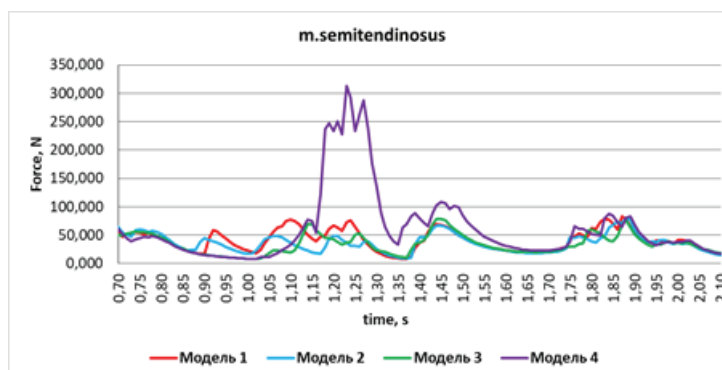


Рис. 8. Сила, которую развивает *m. quadriceps femoris* при наличии сгибательно-приводящих контрактур



а



б

Рис. 9. Сила, которую развивают мышцы задней поверхности бедра при наличии сгибательно-приводящих контрактур: а) *m. semimembranosus*; б) *m. semitendinosus*

В норме (модель 1) основную работу *m. semimembranosus* осуществляет во вторую фазу переноса стопы, т.е. при выносе ее вперед и удержании на опоре (1,78-1,85 с), а максимум расслабления приходится на период разгибания бедра (1,35-1,39 с). При контрактурах *m. semimembranosus* меняет характер работы. В фазе максимального расслабления в норме (модель 1), с появлением контрактур мышца остается напряженной - в модели 2, в среднем,

на 10-15%, в модели 3 - на 20-35%, а в модели 4 - для некоторых положений ноги до 350-400%. В фазе удержания стопы над опорой в моделях с контрактурами наблюдается заметное уменьшение нагрузки *m. semimembranosus*, в среднем, на 30%, что связано с наличием сгибания и приведения бедра вследствие контрактуры. Смещается период относительного расслабления мышцы *m. semimembranosus*.

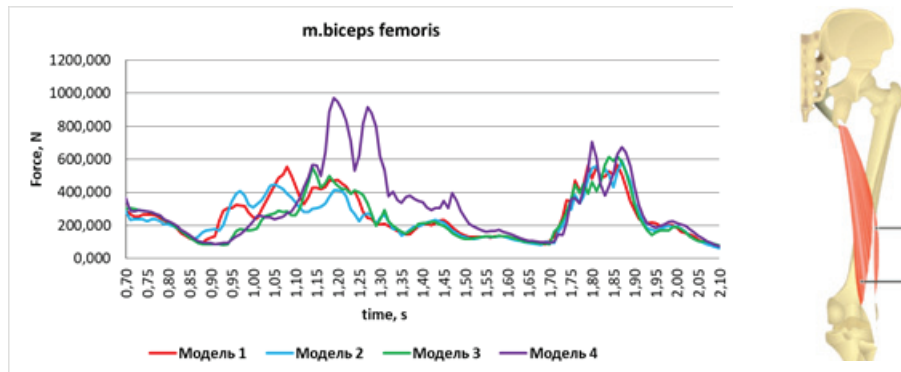


Рис. 10. Сила, которую развивает *m.biceps femoris* при наличии сгибательно-приводящих контрактур

M.semitendinosus в норме (модель 1) имеет три этапа возбуждения - фаза удержания стопы над опорой (0,70-0,80 с и 1,80-1,90 с), первая половина фазы опоры на пальцы стопы в одноопорной фазе (1,07-0,21 с) и начало отрыва пальцев стопы от опоры (1,43-1,50 с). При наличии контрактур периоды удержания стопы над опорой фаза отрыва пальцев стопы остается, хотя и требует меньше усилий - уменьшение возбуждения мышцы достигает 50-60%, а возбуждение в фазе опоры на пальцы смещается на вторую часть, а именно на период разгибания бедра (1,14-1,40 с). При наличии приводящих контрактур для выполнения своей функции требует меньших усилий, в среднем, на 40-55%, а при наличии изгибной контрактуры и укорочении конечности, увеличения усилий в несколько раз (до 600%), что связано с сокращением конечности.

M.biceps femoris, также принадлежит группе мышц задней поверхности бедра, основной его функцией вместе с большой ягодичной мышцей является выпрямление туловища, а также ротация голени при согнутом коленном суставе. При ходьбе вторая функция *m.biceps femoris* используется мало, или частично, а первая, является основной прямохождения. По результатам моделирования показано, что сгибательная контрактура, которая сопровождается наклоном таза, приводит к значительному нарушению работы *m.biceps femoris* (рис. 10).

Наличие контрактур приводит к снижению необходимой силы мышцы при сгибании бедра, то есть, в фазе переноса стопы (1,50 -1,80 с) и при опоре на стопу. При наличии только приводящей контрактуры (модель 1) при одноопорной фазе шага (0,85 - 1,05 с) *m.biceps femoris* развивает большее усилие (в среднем на 20%), то с появлением сгибательной, возбуждение переносится на более позднюю фазу шага - на период отведение бедра с 1,10 с и продолжается до момента отрыва пальцев до 1,40 с в модели 3, и на протяжении всего этапа переноса стопы для модели 4. Следует отметить, что для модели 4 наблюдается повышенный уровень возбуждения *m.biceps femoris* в течение всего шага.

В связи с тем, что мы не нашли работ, освещающих функцию мышц при ограничении подвижности тазобедренного сустава, соответственно не можем провести сравнение полученных результатов. Возможно наши исследования послужат ориентиром для тех, кто продолжит изучение данного вопроса.

В ходе информационного поиска нами не было найдено работ, посвященных непосредственно изучению функции мышц при ограничении подвижности в тазобедренном суставе. Однако есть ряд работ, в которых описываются особенности функционирования мышц при других патологи-

ческих состояниях. Так уменьшение длины плеча действия сил абдукторов бедра после эндопротезирования приводит к резкому росту необходимой силы для поддержания равновесия таза при одноопорном стоянии [14,15], а при моделировании ходьбы с уменьшенным плечом абдукторов подтверждает, что для обеспечения нормальной ходьбы необходимы значительные дополнительные мышечные затраты [11]. Ограничение подвижности тазобедренных суставов с помощью ортеза у волонтеров ведет к увеличению сагиттальных колебаний тела и значительной затрате энергии для поддержания постурального баланса [13]. Проведенные миографические исследования у пациентов с наклоном таза без выраженных болевых синдромов подтвердили асимметричность мышечной активности при стоянии [9,10].

Выводы. По данным, полученным при моделировании приводящих и сгибательно-приводящих контрактур тазобедренного сустава, можно отметить тот факт, что контрактура меняет работу мышц, окружающих тазобедренный сустав. Изучено, что моделирование только приводящей контрактуры (модель 2) вызывает заметные изменения в медиальной группе мышц бедра и мышцах стабилизаторах. Из мышц задней группы бедра наиболее подвержены изменениям *m.semimembranosus*, *m.semitendinosus* и *m.biceps femoris*. Указанные мышцы изменяют уровень нагрузки, а главное, смещаются периоды возбуждения и расслабления мышц.

Моделирование комбинированной сгибательно-приводящей контрактуры (модель 3), показало, что нарушения в работе мышц увеличиваются, и к мышцам, в которых дополнительно произошли заметные изменения добавился *m.sartorius* - мышца передней группы бедра.

По результатам моделирования установлено, что при моделировании приводящей (модель 2) и незначительной сгибательно-приводящей контрактуры (модель 3) происходят изменения во всех мышцах бедра, смещаются периоды их возбуждения и расслабления, но уровень напряжения мышц находится близко к нормальным значениям - не превышающий их на 20-30%. Значительная сгибательно-приводящая контрактура (модель 4) приводит к искажению параметров мышц в виде развития чрезмерных нагрузок для осуществления шага (до 100-300%), что в итоге становится причиной появления хромоты. Неспособность мышц развивать необходимые усилия приводят к изменению параметров шага в виде уменьшения длины шага и продолжительности периодов опоры на стопу, изменению характера переноса стопы. Логично предположить, что долгий период искаженной работы мышц приведет к развитию устойчивых изменений в патерне ходьбы.

ЛИТЕРАТУРА

1. An Online Examination of Human Anatomy and Physiology. <https://www.getbodysmart.com>
2. Anderson F.C. & Pandy M.G. (2001). Dynamic optimization of human walking. *Journal of Biomechanical Engineering*: 123: 381-390.
3. Delp, S.L., Loan, J.P., Hoy, M.G., Zajac, F.E., Topp E.L. & Rosen, J.M. (1990). An interactive graphics-based model of the lower extremity to study orthopaedic surgical procedures. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*: 37: 757-767.
4. Fishchenko V.A., Branitsky A.Yu., Gotsul A.V., Karpinskaya E.D. (2019). Mathematical modeling of human walking under combined hip joint contracture. *Trauma*: 20 (4): 100-105. DOI: 10.22141/1608-1706.4.20.2019.178752.
5. Kizilova N., Karpinsky M. & Karpinska E. (2014). Quasi-regular and chaotic dynamics of postural sway in human. *Applied Non-Linear Dynamical Systems*. Jan Awrejcewicz (ed). Springer Proceedings in Mathematics & Statistics: 93:103-114. ISBN: 978-3-319-08265-3 (Print) 978-3-319-08266-0.
6. OpenSim: Open-Source Software to Create and Analyze Dynamic Simulations of Movement / Delp S.L., Anderson F.C., Arnold A.S., Loan P., Habib A., John C.T., Guendelman E., Thelen D.G. // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*.—2007.—V. 54, №.11.
7. Platzer, Werner (2004). *Color Atlas of Human Anatomy, Vol. 1, Locomotor System* (5th ed.). Thieme: 242.
8. Saladin, Kenneth (2010). *Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function* (6th ed.). McGraw-Hill. ISBN 978-0-07-337825-1.
9. Staude V.A., Kotulskyi I.V., Duplii D.R., Karpynska O.D. (2017). Features of the functioning of global stabilizer muscles in persons with pelvic and sacral frontal plane asymmetry. Report 1. Study of m.erector spinae activity. *Trauma*: 18 (4): 63-76. DOI: 10.22141/1608-1706.4.18.2017.109346.
10. Staude V.A., Kotulskyi I.V., Duplii D.R., Karpynska O.D. (2017). Features of the functioning of global stabilizer muscles in persons with pelvic and sacral frontal plane asymmetry Report 2. Studying the activity of m.gluteus medius, m.obliquus externus, m.biceps femoris, m.rectus femoris. *Trauma*: 18 (5): 64-72. DOI: 10.22141/1608-1706.5.18.2017.114120.
11. Strafun S.S., Fischenko O.V., Karpinska O.D. (2018). Walking simulation with reduced hip abductor moment arm. *Trauma*: 19 (3): 39-48 (ukr). DOI: 10.22141/1608-1706.3.19.2018.136405.
12. Tyazhelov O., Karpinsky M., Karpinska O., Branitsky O., Khaled O. (2020). Pathological Postural Patterns at Condition of Long-Term Joint Osteoarthritis of the Lower Extremity. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*: 1: 26-32. (ukr). DOI: 10.15674/0030-59872020126-32.
13. Tyazhelov O.A., Karpinsky M.Yu., Karpinska O.D., Yaremyyn S.Yu. (2014). Features of Dynamic Characteristics of Stotogram When Fixing the Joints of the Lower Limbs. *Trauma*: 15 (2): 88-93.
14. Tyazhelov O.A., Karpinsky M.Yu., Karpinskaya E.D., Goncharova L.D., Klimovitsky R.V. (2017). Modeling the work of pelvic girdle muscles after hip replacement in different size of global femoral offset. *Trauma*: 18 (6): 133-140. DOI: 10.22141/1608-1706.6.18.2017.121191
15. Tyazhelov O.A., Karpinsky M.Yu., Karpinskaya O.D., Goncharova L.D., Klimovitsky R.V., Fishchenko V.O. (2017). Clinical and biomechanical substantiation and modeling work of the muscles supporting horizontal balance of the pelvis *Trauma*: 18 (5): 13-18. DOI: 10.22141/1608-1706.5.18.2017.114115
16. Yamaguchi G.T. & Zajac F.E. (1989). A planar model of the knee joint to characterize the knee extensor mechanism» *J. Biomech*: 21: 1-10.

SUMMARY

INFLUENCE OF HIP JOINT CONTRACTS FOR HIPS MUSCULAR

Tyazhelov O., Karpinska O., Karpinsky M., Branitsky O.

¹Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine;

²M. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Ukraine

Objective - to study the effect of hip contractures on the strength of the thigh muscles.

Gait analysis was performed in the OpenSim 4.0 program, gait2394 was taken as the basis. Created 4 models with contractures of varying severity.

We analyzed the change in the work of the thigh muscles in normal conditions, with adduction, flexion-adduction and flexion-adduction contractures with shortening. According to the data obtained in modeling the adductive and flexor-adducting contractures of the hip joint, it can be noted that contracture changes the work of the muscles around the hip joint. It was noted that modeling only adduction contracture causes noticeable changes in the medial group of femoral muscles and muscle stabilizers. Of the muscles of the posterior thigh group, m.semimembranosus, m.semitendinosus and m.biceps femoris are most susceptible to changes. These muscles change the level of load, and most importantly, periods of excitation and muscle relaxation shift.

Simulation of combined flexion-adduction contracture

showed that muscle dysfunctions increase, and m.sartorius, an anterior thigh muscle, was added to the muscles in which noticeable changes additionally occurred.

With simulated adduction and flexion adduction contractures, changes occur in all the muscles of the thigh, periods of their excitement and relaxation shift, but the level of muscle tension is close to normal values - not exceeding them by 20-30%. Flexion-leading contracture with shortening of the limb leads to a distortion of muscle parameters in the form of excessive loads for the step (up to 100-300%).

Based on the obtained simulation results, the inability of the muscles to develop the necessary efforts leads to a change in the parameters of the step in the form of a decrease in the length of the step and the duration of the periods of support on the foot, a change in the nature of the transfer of the foot. It is logical to assume that a long period of impaired muscle function will lead to the development of sustainable changes in the walking pattern.

Keywords: hip, contracture, OpenSim.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОНТРАКТУР ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА НА СИЛУ МЫШЦ БЕДРА

¹Тяжелов А.А., ¹Карпинская Е.Д., ¹Карпинский М.Ю.,
²Браницкий А.Ю.

¹ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины»; ²Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова МОЗ Украины

Цель исследования - определить влияние контрактур тазобедренного сустава на силу мышц бедра.

Анализ походки проводили в программе OpenSim 4.0, в основу взята модель gait2394. Создано 4 модели с контрактурами разной степени тяжести.

Проанализированы изменения в работе мышц бедра в норме, при приводящей, сгибательно-приводящей и сгибательно-приводящей контрактуре с укорочением. По данным, полученным при моделировании приводящих и сгибательно-приводящих контрактур тазобедренного сустава выявлено, что контрактура меняет работу мышц вокруг тазобедренного сустава. Отмечено, что моделирование только приводящей контрактуры вызывает заметные изменения в медиальной группе мышц бедра и мышцах стабилизаторах. Из мышц задней группы бедра наиболее подвержены изменениям *m.semimembranosus*, *m.semitendinosus* и *m.biceps femoris*. Указанные мышцы изменяют уровень нагрузки, а главное, смещаются периоды возбуждения и расслабления мышц.

Моделирование комбинированной сгибательно-приводящей контрактуры показало, что нарушения в работе мышц увеличиваются и к мышцам, в которых дополнительно произошли заметные изменения, добавилась мышца передней группы бедра *m.sartorius*.

При моделированной приводящей и сгибательно-приводящей контрактурах происходят изменения во всех мышцах бедра, смещаются периоды их возбуждения и расслабления, уровень напряжения мышц находится близко к нормальным значениям, не превышающим их на 20-30%. Сгибательно-приводящая контрактура с укорочением конечности приводит к искажению параметров мышц в виде развития чрезмерных нагрузок для осуществления шага до 100-300%.

Исходя из полученных результатов моделирования, неспособность мышц развивать необходимые усилия приводит к изменению параметров шага в виде уменьшения длины шага и продолжительности периодов опоры на стопу, изменению характера переноса стопы. Логично предположить, что долгий период нарушенной работы мышц приведет к развитию устойчивых изменений в паттерне ходьбы.

რეზიუმე

მენჯბარძაყის კონტრაქტურის გავლენა ბარძაყის კუნთის სიძლიერეზე

¹ა.ტიყველოვი, ¹ე.კარპინსკაია, ¹მ.კარპინსკი, ²ა.ბრანიცკი

¹უკრაინის ეროვნული სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიის პროფ. მ.სიტენკოს სახ. ხერხემლის და კიდურების პათოლოგიის ინსტიტუტი; ²ვინიციის მ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანი - მენჯ-ბარძაყის სახსრის კონტრაქტურის გავლენის განსაზღვრა ბარძაყის კუნთის ძალაზე.

სიარულის ანალიზი ჩატარდა OpenSim 4.0 პროგრამაში, gait2394 მოდელზე დაყრდნობით. შეიქმნა 4 კონტრაქტურის მოდელი სიმძიმის ხარისხის მიხედვით.

გაანალიზებულია ბარძაყის კუნთების მუშაობის ცვლილება ნორმალურ პირობებში, წამყვანი, მომხრელ-გამშლელი და მომხრელ-გამშლელი კონტრაქტურების შემცირებით. მენჯ-ბარძაყის სახსრის წამყვანი და მომხრელ-გამშლელი კონტრაქტურების მოდელირებით მიღებული მონაცემებით გამოვლინდა, რომ კონტრაქტურა ცვლის კუნთების მუშაობას მენჯ-ბარძაყის სახსრის გარშემო. აღინიშნა რომ მხოლოდ წამყვანი კონტრაქტურების მოდელირება იწვევს შესამჩნევ ცვლილებებს ბარძაყის კუნთის მედიალურ ჯგუფში და სტაბილიზატორულ კუნთებში, ბარძაყის კუნთის უკანა ჯგუფიდან ცვლილებებისკენ ყველაზე მეტად მიდრეკილია *m.semimembranosus*, *m.semitendinosus* და *m.biceps* ფემორის. ეს კუნთები ცვლის დატვირთვის დონეს და რაც მთავარია, კუნთების აგზნების და რელაქსაციის პერიოდებს. კომბინირებული მომხრელ-გამშლელი კონტრაქტურის მოდელირებამ აჩვენა, რომ კუნთების მუშაობის დარღვევამ იმატა და კუნთებს, რომელშიც მოხდა შესამჩნევ ცვლილებები, დაემატა ბარძაყის წინა ჯგუფის კუნთი *m.sartorius*. მოდელირებული წამყვანი და მომხრელ-გამშლელი კონტრაქტურის დროს ცვლილება ხდება ყველა ბარძაყის კუნთში, იცვლება მათი მოდუნების და აგზნების პერიოდები, ხოლო კუნთების დაძაბულობის დონე ახლოსაა ნორმასთან 20-30%-ით. მომხრელ-გამშლელი კონტრაქტურა კიდურის დამოკლებით იწვევს კუნთების პარამეტრების დამახინჯებას, ვინაიდან მატულობს ნაბიჯზე ზეწოლა გადაადგმის დროს 100-300%-მდე.

მიღებული შედეგების საფუძველზე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ კუნთების მიერ საჭირო ძალისხმევის შემუშავების შეუძლებლობა იწვევს ნაბიჯის პარამეტრების ცვლილებას, ნაბიჯის გადაადგმის სიგრძის და სისწირის შემცირების სახით. კუნთის მუშაობის დარღვევამ ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში იწვევს სიარულის მყარი ცვლილებების გენთარებას.

РОЛЬ И МЕСТО ВИРТУАЛЬНОЙ КТ-КОЛОНОСКОПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

^{1,2,3}Тандилава И.И., ²Урушадзе О.П., ^{1,2,3}Цецхладзе Д.Ш., ³Цецхладзе Г.Н., ³Путкарадзе М.Ш.

¹Батумская реферальная больница; ²Тбилисский государственный медицинский университет;
³Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Грузия

Своевременная диагностика опухолевых и неопухолевых заболеваний толстой кишки - одна из самых актуальных проблем современной медицины. В последние десятилетия число больных колоректальным раком и различными патологическими процессами толстой кишки (болезнь Крона, осложненный дивертикулез) стало необратимо увеличиваться. Однако, на сегодняшний день снижается количество смертей от колоректального рака, что, несомненно, является результатом совершенствования методов скрининга, лечения и диагностики [4,5,7].

По статистике Международного агентства по изучению рака (IARC) в 2018 г. колоректальный рак составил 10,2% от общего количества злокачественных опухолей в мире, что соответствует третьему месту; его доля от общего числа смертей от злокачественных опухолей в мире составляет 9,2%.

Для визуализации толстой кишки используется ряд исследований, каждое из которых имеет свои преимущества и недостатки, однако ни одно из них не обеспечивает полное обследование толстой кишки.

Основные методы исследования толстой кишки: ирригоскопия-ирригография, оптическая колоноскопия и виртуальная КТ-колоноскопия. Ультразвуковое исследование и МРТ-колонография в последние годы активно практикуются в клинической практике [1,2,11].

Ирригоскопия-ирригография - дешевый и безопасный метод исследования. С его использованием можно обнаружить полипы в 48% и рак - в 85%. Однако исследование занимает много времени, связано с высокими дозами облучения, результат в значительной степени зависит от правильного проведения обследования и опыта врача [1,11].

Оптическая колоноскопия - предпочтительный метод инструментального исследования толстой кишки с биопсией, не имеет отрицательного действия облучения, однако требует седации, имеется небольшой риск разрыва, перфорации (1:1000), летальности (1-3:10,000); эффективность исследования на 75-99% зависит от анатомических особенностей кишечника и опыта врача [1,4,11].

Виртуальная КТ-колоноскопия (рис. 1) - высокоинформативный и малоинвазивный метод исследования толстой кишки для выявления патологических изменений ее стенки и диагностики рака на ранней стадии [1,2,5,7,11], используется для оценки формы, толщины, контуров, гаустраций, складок, просвета кишечника, толщины стенки и поверхности толстой кишки, для обнаружения патологического участка и определения его точного местоположения, степени инвазии опухоли, оценки состояния окружающих тканей и лимфатических узлов, выявления ожидаемых регионарных и отдаленных метастазов, оценки состояния других органов брюшной полости [1,2,9,5].

Виртуальная КТ-колоноскопия в клинической практике впервые использована в США в 1994 г. С тех пор она быстро развивается и распространяется по всему миру, особенно в развитых странах Европы [1,2,11].

В сравнении с колоноскопией это обследование менее инвазивно, проводится быстро и комфортно, не требует наркотических и обезболивающих лекарств, характеризуется меньшей вероятностью осложнений, в том числе небольшим риском перфорации (1-2:20000) [2,4]; благодаря этим свойствам, в отличие от оптической колоноскопии, ее повторное применение вызывает меньший дискомфорт у пациента.

Виртуальная КТ-колоноскопия характеризуется высоким уровнем чувствительности и специфичности в отношении аномалий развития толстой кишки, дивертикулов, полипов (рис. 2), рака (рис. 3) и других объемных опухолей [1,2,9,11]. Чувствительность метода в диагностике рака толстой кишки и полипов составляет 93-97%, специфичность - 73-93%. Именно на основании этих и многих других положительных характеристик виртуальной КТ-колоноскопии современные исследователи утверждают, что это обследование является одним из основных методов скрининга и диагностики заболеваний толстой кишки [1,2,6-8].

На фоне повсеместного внедрения виртуальной КТ-колоноскопии в клиническую практику, особенно в США и странах Европы, в Грузии это исследование редко используется.

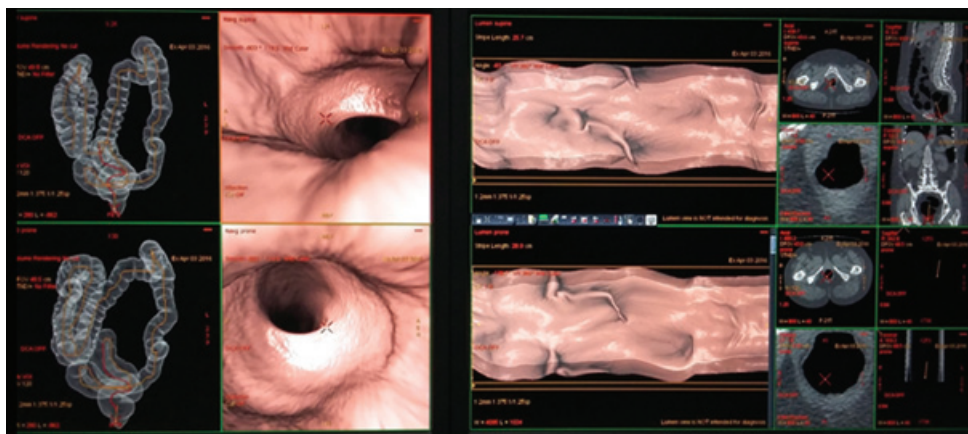


Рис. 1. Виртуальная колоноскопия

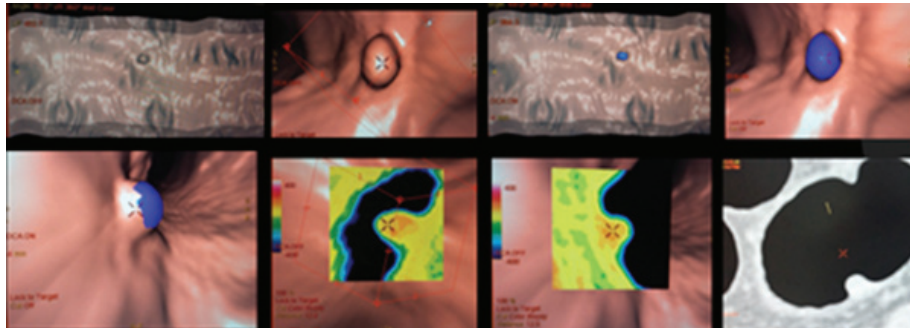


Рис. 2. Полип (8 мм) толстой кишки

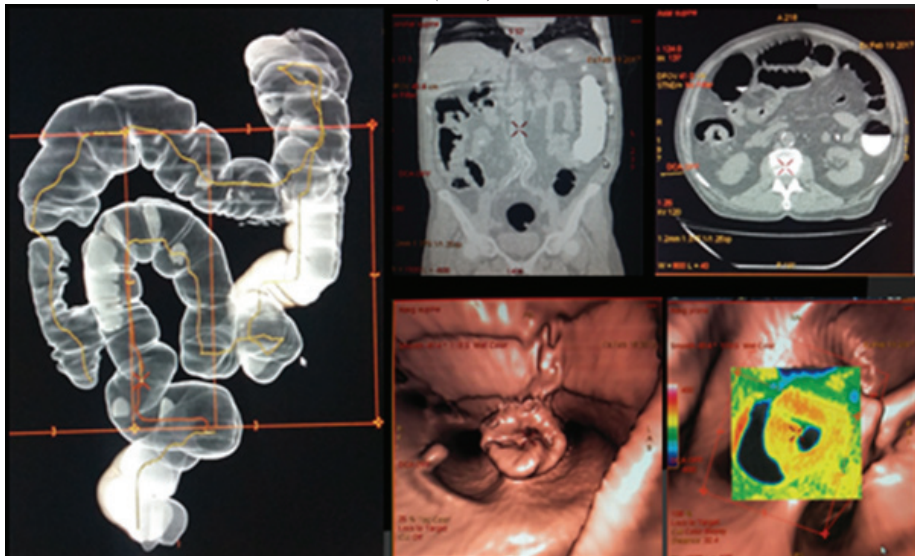


Рис. 3. Колоректальный рак

Цель исследования - повысить эффективность диагностики патологий толстой кишки за счет широкого внедрения виртуальной КТ-колоноскопии и усовершенствования ее методологии.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе Батумской реферальной больницы, где виртуальная КТ-колоноскопия используется в клинической практике с 2015 г. и становится все более популярной.

Проанализированы данные 224 пациентов (98 мужчин и 126 женщин), которым в 2015-2020 гг. выполнена виртуальная КТ-колоноскопия. Возраст пациентов колебался в пределах от 17 до 91 года.

В ходе исследования собраны подробный анамнез жизни и болезни, жалобы, данные клиничко-лабораторных и лучевых исследований.

Среди инструментальных методов исследования также использовались фиброколоноскопия, ирригография-ирригоскопия, кинетическое рентгенографическое исследование толстой кишки, ультразвуковое исследование.

Компьютерные томографические исследования проводились с использованием 16-слойного компьютерного томографа фирмы "General Electric" (США) с шагом 1,2 мм в соответствии со следующими этапами: 1) определение показаний к обследованию; 2) подготовка кишечника; 3) инсуффляция; 4) получение изображений; 5) обработка и интерпретация изображений.

Для подготовки больного использовался препарат Фортранс (полиэтилгликоген), который наряду с тщательным очищением просвета кишечника оптимально расширяет его за счет снижения секреции электролитов. За 2-3 дня до ис-

следования пациент соблюдал определенную диету, во всех случаях кишечник перед исследованием заполнялся атмосферным воздухом мануальным методом.

Интерпретация исследования начиналась с изучения аэрограммы: оценивали форму, расположение, контуры, гаустрацию, ширину просвета по всей длине толстой кишки. На этом этапе можно выявить аномалии развития, дивертикулы, признаки хронического воспаления, стеноз, недостаточность клапана Баугина.

Следующим шагом был просмотр просвета кишечника в режиме эндоскопического окна в направлении центральной линии, которая создавалась автоматически или мануально. Оценивали внутреннюю поверхность кишечника, характер складок, обнаруживали объемное образование, стеноз, дивертикулы.

С помощью программы виртуальной биопсии выполняли дифференциальную диагностику объемных сферических образований: полипов, рака. С помощью режима виртуальной диссекции можно получить плоскостное изображение внутренней поверхности кишечника. С использованием функции цифровой маркировки можно легко обнаружить даже небольшие объемные сферические образования, такие как полипы.

Дифференциальная диагностика мелких полипов весьма эффективна с помощью контрастирования кишки *per os* и использованием функции цифровой очистки изображения.

Посредством осевых разрезов оценивали толщину стенки кишечника, степень инвазии опухоли, состояние тканей и лимфатических узлов, окружающих кишечник, и других органов брюшной полости.

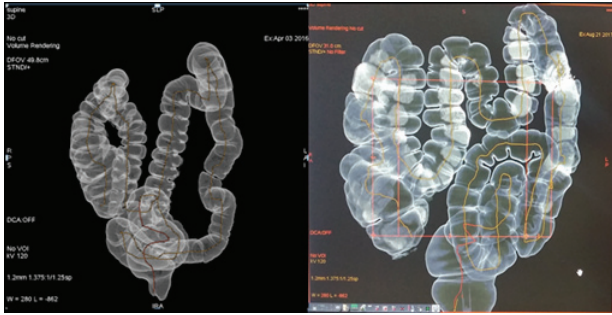


Рис. 4. Долихоколон

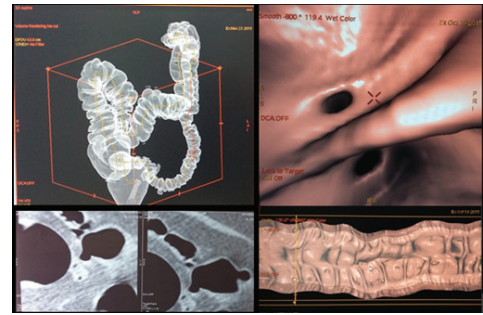


Рис. 5. Дивертикулез

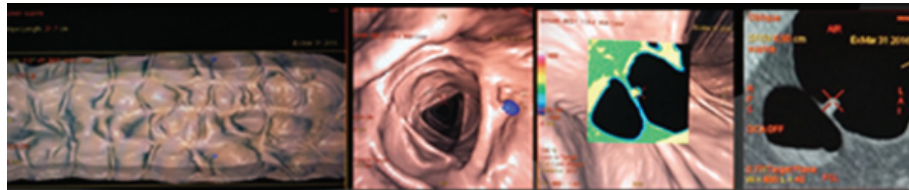


Рис. 6. Полип (4 мм) толстой кишки

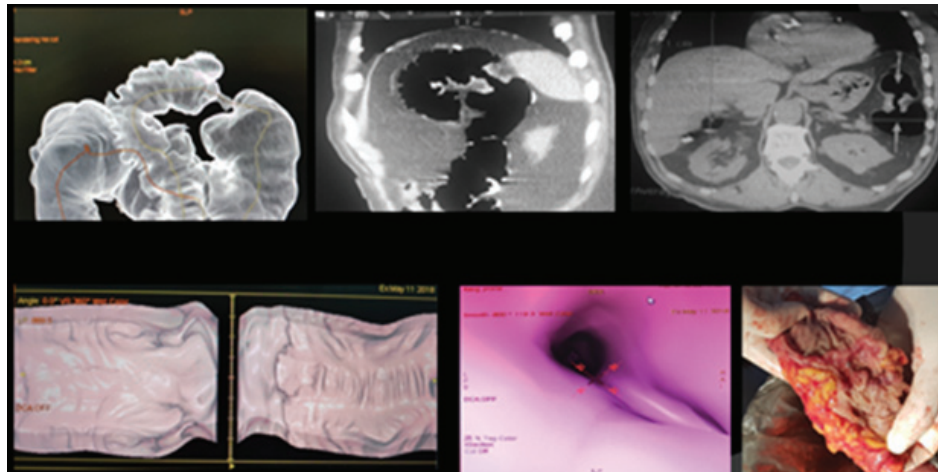


Рис. 7. Колоректальный рак

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета компьютерной программы Microsoft Office Excel, статистический анализ – стандартными методами с использованием критерия Стьюдента. Данные считались статистически надежными при $p < 0.05$. Были определены показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности виртуальной колоноскопии в выявлении повреждений толстой кишки; референтными методами были определены фиброколоноскопия и результаты оперативных вмешательств.

Результаты и обсуждение. У 23 из 224 обследованных пациентов исследование проведено после незаконченной колоноскопии, у 41 - после отказа от колоноскопии, у 142 - по клиническим показаниям и у 18 - для профилактики.

146 (65,2%) пациентов имели хронический колит, 1 (0,5%) имел КТ признаки, характерные для неспецифического язвенного колита, 176 (78,6%) пациентов имели долихоколон, 13 (5,8%) - только долихотрансверзофтоз, 15 (6,7%) - только долихосигму. У 9 (4,0%) больных выявлены одиночные дивертикулы, у 63 (28,1%) – дивертикулез (рис. 4, 5).

В 25 (11,2%) случаях выявлен одиночный полип, в 5 (2,2%) случаях - полипоз. У 6 (2,7%) пациентов диагностирован колоректальный рак (рис. 6, 7).

Помимо патологий кишечника у 123 (54,9%) больных обнаружены аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рак желудка – у 2 (0,9%), гепатоз - у 82 (36,6%), киста печени – у 6 (2,7%), метастазы в печень – у 3 (1,3%), желчнокаменная болезнь – у 16 (7,1%), киста селезенки – у 2 (0,9%), аденома надпочечника – у 2 (0,9%), одиночные и множественные кисты почки – у 35 (15,6%), мочекаменная болезнь - у 14 (6,3%), миома матки - у 6 (2,7%), киста яичника – у 2 (0,9%), гемангиома позвоночника – у 4 (1,8%), саркоидоз – у 1 (0,4%) пациента.

Статистическая обработка результатов исследования выявила: чувствительность виртуальной КТ-колоноскопии в диагностике аномалий развития толстой кишки составляет 98,0%, специфичность - 100%, диагностическая точность - 98,2%; В диагностике дивертикулов соответственно: 92,3%, 95,1%, 92,7%; В диагностике полипов: 87,3%, 85,6%, 85,9%.

На основании полученных результатов можно сделать выводы:

виртуальная КТ-колоноскопия является высокоинформативным и менее инвазивным методом исследования толстой кишки; дополнительная положительная способность виртуальной КТ-колоноскопии - обнаруживать некишечные патологии;

высокая чувствительность и специфичность метода к выявлению аномалий развития толстой кишки, дивертикулов, полипов и других объемных образований указывает, что виртуальная КТ-колоноскопия является одним из основных методов скрининга и диагностики заболеваний толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. თანდილავა, ი. ურუშაძე, ცეცხლაძე, ავაზაშვილი, გ. ჯაფარიძე. ვირტუალური კტ კოლონოსკოპიის შესაძლებლობები მსხვილი ნაწლავის დაავადებათა სხივურ დიაგნოსტიკაში // რენტგენოლოგიისა და რადიოლოგიის მაცნე, თბილისი, 2020, 1-2(48-49).
2. Abraham H. Dachman, Andrea Laghi (Editors). Atlas of Virtual Colonoscopy// Second Edition, Springer LLC: 2011; 307.
3. B. Dustin Pooler, David H. Kim, Perry J. Pickhardt. Potentially Important Extracolonic Findings at Screening CT Colonography: Incidence and Outcomes Data From a Clinical Screening Program.// American Journal of Roentgenology. 2016. 206:313-318.
4. Bruce Pyenson, Perry J. Pickhardt, Tia Goss Sawhney, Michele Berrios. Medicare cost of colorectal cancer screening: CT colonography vs. optical colonoscopy. // Abdom Imaging 2015; 40: 2966–2976.
5. Cash BD, Pickhardt PJ. Defining the Risk of Small Polyps: Potential Value of CTC. // Am J Gastroenterol. 2015; 110(12):1691-3.
6. Charlotte J. Tutein Nolthenius, et al. Burden of waiting for surveillance CT colonography in patients with screen-detected 6–9mm polyps. // Eur. Radiol. 2016; 26: 4000–4010.
7. Cristiano Spada, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. // Eur Radiol 2015; 25:331-345.
8. Pickhardt PJ. Screening CT colonography: how I do it. // Am J Roentgenol. 2007; 189:290–298.
9. Thomas Mang, Christian Breuer, Stephen Grisperdt, Martina Scharitzer, Helmut Ringle, Philip Lefer. Electronic scavenging of labeled residue in CT colonography: what radiologists need to know. Springer, 2020, #47 // <https://doi.org/10.1186/s13244>
10. Хомутова Е.Ю. Возможности виртуальной колоноскопии в диагностике язвенного колита и болезни Крона // Журнал Радиология-практика. 2012-№4. ст.55-61.
11. Хомутова Е.Ю., Игатьев Ю.Т., Филиппова Ю.Г. Виртуальная колоноскопия // М.: ВИДАР-М, 2012, ст.184.

SUMMARY

THE ROLE AND PLACE OF VIRTUAL CT COLONOSCOPY IN COMPLEX RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF COLON DISEASES

^{1,2,3}Tandilava I., ²Urushadze O., ^{1,2,3}Tsetskhladze D., ³Tsetskhladze G., ³Phutkaradze M.

¹Batumi Referral Hospital; ²Tbilisi State Medical University; ³Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia

Nowadays CT colonoscopy is one of the basic methods for colon disease diagnostic. In Georgia mentioned method is used rarely despite of its high diagnostic potential.

The current research aims to populate CT colonoscopy to be widely used in diagnostic as well as preventive healthcare, develop radiological semiotics of colon specifications and pathology changes.

The research have been carried out in Batumi Referral Hospital. During the clinical researches patient's complains were gathered in details, also there was considered life, medical history and clinical research data. Following instrumental methods were used: CT colonoscopy, fibrocolonoscopy, irrigography-irrigoscopy, ultrasound research of colon.

Computer Tomography researches was carried out on "General Electric" (USA) 16 layer CT scanner with 1.2 mm step by following phases: definition of research indication, preparation of intestine, insufflation, getting image, working on image and interpretation. In all cases intestine was filled up with common air by manually method.

According to 224 patients examination results in colon growing anomalies diagnostic CT colonoscopy responsivity is 98,0%, specificity 100%, diagnostic accuracy 98,2%, diverticulosis diagnostic 92,3%, 95,1%, 92,7%, and accordingly polyps in diagnostic: 87,3%, 85,6%, 85,9%.

According to the gained results we can make conclusion, that CT colonoscopy is a reliable, high informational and minimally invasive diagnostic method to discover pathological disorder in colon wall and early stage cancer.

Keywords: CT colonoscopy, colon disease, diagnose.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ И МЕСТО ВИРТУАЛЬНОЙ КТ-КОЛОНОСКОПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

^{1,2,3}Тандилава И.И., ²Урушадзе О.П., ^{1,2,3}Цецхладзе Д.Ш., ³Цецхладзе Г.Н., ³Путкарадзе М.Ш.

¹Батумская реферальная больница; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Грузия

Цель исследования - повысить эффективность диагностики патологий толстой кишки за счет широкого внедрения виртуальной КТ-колоноскопии и усовершенствования ее методологии.

Исследование проводилось на базе Батумской реферальной больницы. В ходе клинического обследования детально собирались жалобы пациентов, анамнез жизни и болезни, данные клинического обследования. Использовались инструментальные методы исследования: КТ-колоноскопия, фиброколоноскопия, ирригография-ирригоскопия и ультразвуковое исследование.

Компьютерные томографические исследования проводились с использованием 16-слойного компьютерного томографа фирмы "General Electric" (США) с шагом 1,2 мм в соответствии со следующими этапами: определение показаний к обследованию, подготовка кишечника, инсуффляция, получение, обработка и интерпретация изображений. Во всех случаях кишечник перед исследованием заполнялся атмосферным воздухом мануальным методом.

Изучение данных обследованных 224 пациентов выявило, что чувствительность виртуальной КТ-колоноскопии в диагностике аномалий развития толстой кишки составляет 98,0%, специфичность - 100%, диагностическая точность

- 98,2%; в диагностике дивертикулов: 92,3%, 95,1%, 92,7%; в диагностике полипов - 87,3%, 85,6%, 85,9%, соответственно.

На основании полученных результатов следует заключить, что виртуальная КТ-колоноскопия является

высокоинформативным, менее инвазивным методом исследования толстой кишки, обнаружения патологических изменений ее стенки и ранней диагностики колоректального рака.

რეზიუმე

ვირტუალური კტ-კოლონოსკოპიის როლი და ადგილი მსხვილი ნაწლავის დაავადებათა კომპლექსურ სხივურ დიაგნოსტიკაში

^{1,2,3}ი.თანდილავა, ²ო.ურუშაძე, ^{1,2,3}დ.ცეცხლაძე, ³გ.ცეცხლაძე, ³მ.ფუტყარაძე

¹ბათუმის რეფერალური პოსპიტალი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს მსხვილი ნაწლავის პათოლოგიათა დიაგნოსტიკის ეფექტურობის გაზრდა ვირტუალური კტ-კოლონოსკოპიის ფართოდ დანერგვის და მისი მეთოდის სრულყოფის გზით.

კვლევა ჩატარდა ბათუმის რეფერალურ პოსპიტალში. კვლევის დროს დეტალურად შეგროვდა პაციენტების ჩივილები, ცხოვრებისა და დაავადების ანამნეზი, კლინიკური გამოკვლევების მონაცემები. გამოყენებული იყო კვლევის ინსტრუმენტული მეთოდები: ვირტუალური კტ-კოლონოსკოპია, ფიბროკოლონოსკოპია, ირიგოგრაფია-ირიგოსკოპია, მსხვილი ნაწლავის ულტრაბგერითი გამოკვლევა.

კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული კვლევები ჩატარდა "General Electric"-ის ფირმის (აშშ) 16-შრიანი კტ-სკანერის საშუალებით 1,2 მმ-იანი ბიჯით შემდეგი ეტაპების მიხედვით: გამოკვლევის ჩვენების განსაზღვრა, ნაწლავის მოზადება, ინსუფლაცია, გამოსახულებების მიღება, დამუშავება და ინტერპრეტაცია.

ყველა შემთხვევაში კვლევის წინ ნაწლავი შეივსო ატმოსფერული ჰაერით მანუალური მეთოდის გამოყენებით.

გამოკვლეული 224 პაციენტის მონაცემების შესწავლით მსხვილი ნაწლავის განვითარების ანომალიების დიაგნოსტიკაში ვირტუალური კტ-კოლონოსკოპიის მგრძობელობამ შეადგინა 98,0%, სპეციფიურობამ - 100%, დიაგნოსტიკური სიზუსტემ - 98,2%; დივერტიკულების დიაგნოსტიკაში - 92,3%, 95,1%, 92,7%, შესაბამისად; პოლიპების დიაგნოსტიკაში - 87,3%, 85,6%, 85,9%.

მიღებული შედეგების საფუძველზე ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ ვირტუალური კტ-კოლონოსკოპია არის მსხვილი ნაწლავის გამოკვლევის მაღალინფორმაციული და ნაკლებინვაზიური, მსხვილი ნაწლავის კედლის პათოლოგიური ცვლილებების აღმოჩენის და კიბოს ადრეულ სტადიაზე დიაგნოსტიკის საიმედო მეთოდი.

EFFECTIVENESS OF EARLY VIDEO-ASSISTED MINI-ACCESS SURGERY IN TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF TUBERCULOUS PLEURISY

¹Dosbaev A., ¹Dilmagambetov D., ²Illyasov E., ¹Tanzharykova G., ¹Baisalbayev B.

¹NJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe;

²RSE on REM «Aktobe Regional TB Dispensary», Kazakhstan

Tuberculous pleurisy is one of the most common forms of extrapulmonary tuberculosis and is the leading cause of pleural effusion. According to various authors, tuberculosis is an etiology from 5 to 50% among all adult pleurites [3,8]. Timely diagnosis and treatment of tuberculous pleurisy is an urgent problem of modern phthisiosurgery [4,5]. Due to the difficulties of differential diagnosis of the causes of pleurisy, a high proportion of complicated forms of tuberculous pleurisy remains. Such complications as pleural empyema, formation of gross fibrous «carapace» layers, formation of toracal fistulas, cirrotic rebirth of lung tissue due to prolonged compression atelectasis, often lead to the invalidation of patients, and often fatal outcome. In connection with this, the importance of video thoracoscopy (VTS) in the diagnosis and treatment of

tuberculous pleurisy is unquestionable. Given the late treatment of patients to a thoracic surgeon, patients are placed on an operating table with complicated forms of exudative pleurisy [1,2,6].

Depending on the presence of complications, complicated and un complicated pleurisy is distinguished. Working classification [9] of complicated forms of tuberculous pleurisy according to which the following types of complications are distinguished:

1. Carapace «rigid» lung.
2. Encapsulated – segmented pleurisy.
3. Encapsulated pleural empyema.
4. Carapace pleurisy.
5. Pleural empyema without bronchopleural fistula.
6. Pleural empyema with bronchopleural fistulas.

Complications require a surgeon to convert from a therapeutic diagnostic VTS to a thoracotomy to perform pneumolysis, pleuroectomy, decortication of the lung, removal of encapsulated empyema [7].

In recent decades, the use of a high-tech, minimally invasive surgical method, video thoracoscopy with pleural biopsy, has taken a leading role in the differential diagnosis of pleural etiology. The value of the above surgical intervention is determined by the high accuracy of determining the etiology of accumulation of pleural effusion, the low frequency of postoperative complications and the shortening of the period of incapacity for work of patients [10,13].

Video assisted thoracic surgery (VATS) throughout the intervention facilitates the surgeon's task. There is an opportunity not only to benefit from a double view of the operated area (direct view through mini-access and view on the monitor through a video thoracoscope), but it also makes it possible to use traditional tools [11,12].

Thus, the essence of this type of surgical intervention carried out in a timely manner is to maximize the preservation of pulmonary parenchyma volumes by early expansion of the lung tissue, before deep morphological and structural changes occur in it, and to prevent the formation of gross fibrous «carapace» layers in the pleural cavities, as well as is a method for the prevention of pleural empyema and the formation of thoracic fistula.

The purpose of this research was to study the effectiveness and safety of mini-thoracotomy with video assisted in the treatment of complicated forms of tuberculous pleurisy.

Materials and methods: The research included 78 patients with complicated forms of tuberculous pleurisy who were treated at the Department of Extrapulmonary Surgery of the Aktobe Regional Tuberculosis Dispensary (ARTD) from 2016 to 2019.

To evaluate the effectiveness of VATS, the results of surgical treatment were compared in two groups of patients: the main (37 patients) who carried out mini-thoracotomy with video assisting and the control (41 patients), in whose surgical treatment standard thoracotomy was used. To obtain uniform results, the research excludes patients under the age of 18, persons with severe associated pathologies and pregnant women.

All patients had to carry out a general clinical examination: general blood test, general urine test, biochemical blood test, coagulogram, electrocardiography, measurement of external respiratory function (ERF). In addition, special research methods were carried out: examination x-rays of the thorax organs in the straight and lateral projections, indications of a tomographic examination of the lungs, computed tomography of the chest, ultrasound examination of pleural cavities. Bacterioscopic, bacteriological and molecular genetic studies of surgical material were also carried out, aimed at identifying mycobacterium tuberculosis (MBT) and determining the sensitivity of the pathogen to anti-TB drugs.

Statistical data processing was performed using the software package "STATISTICA 10.0" by StatSoft. Inc. (USA). Descriptive statistics of all quantitative and qualitative indicators were carried out. Statistical processing of indicators included the calculation of: the volume of the analyzed groups – n, arithmetic mean values (M) and standard error (m), the data are presented in the form of $M \pm m$ and % ratios. The differences between the samples for qualitative indicators were evaluated using the Pearson's chi-squared criterion (χ^2). A comparative analysis of two independent groups was carried out using Mann-Whitney. To compare the two dependent groups, the Wilcoxon's criterion was used for quantitative indicators, the McNemar's criterion was used for qualitative indicators. The level of statistical significance is $p < 0.05$.

Results and discussions. Of the patients included in the study, 54 (69.2%) were men and 24 (30.8%) were women. The patients are between 18 and 64 years of age.

Tuberculous pleurisy was detected by reversibility in 97.4% of cases, with a preventive examination – in 2.6%. Contact with a tuberculous patient occurred in 8 (10.3%) patients, 3 (3.8%) patients indicated previous tuberculosis.

In the studied groups, an active local tuberculous process in the lungs was detected in 14 (18.0%) patients, inactive (residual tuberculous changes) was visualized in 10 (12.8%) patients, no local changes in the lungs were found in 54 (69.2%) patients, this fact additionally argues the diagnostic purpose of the operation.

In the analyzed groups, according to anamnestic data, the length of time from the onset of the first symptoms of the disease to hospitalization in the hospital in 18 (23.1%) patients varied from 10 days to 1 month and in 60 (76.9%) more than 30 days, which indicates delaying the hospitalization of this group of patients was the cause of complications of tuberculous pleurisy.

In the main group, 94.6% of cases pleural effusion was localized on one side, while in the right pleural cavity effusion was in 62.2%, in the left pleural cavity in 32.4% of cases. Bilateral pleural effusion was noted in 5.4%. In the control group, right-sided exudative pleurisy was found in 61.0% of patients, left-sided – in 34.1% and bilateral – in 4.9% of patients. Right-sided localization of tuberculous pleurisy prevailed in both groups.

An ultrasound examination of the pleural cavities was performed for all examined patients, followed by pleural puncture. In all cases, was visualized with ultrasound. The average fluid volume was 734.2 ml. The disadvantage of this research method is the lack of verification of the etiology of pleurisy.

The surgical intervention started with the VATS and was carried out using the video stand of company «Karl Storz». The operation was carried out under general intubation anesthesia with muscle relaxants without separate intubation. The nature and extent of operation interventions are shown in Table 1.

Table 1 shows the volume of surgical interventions in patients in both groups. In the main group, surgical interventions were performed in the form of: lung decortication, pleurectomy, removal of lumped empyema in 11 (29.7%) patients, pneumolysis, removal of encapsulated empyema – 10 (27.0%), lung decortication, pleurectomy – 7 (18.9%), lung decortication in 9 (24.3%) patients. In the control group there was lung decortication, pleurectomy in 16 (39.0%) patients, lung decortication in 13 (31.7%), pneumolysis, removal of lumped empyema in 5 (12.2%), lung decortication, pleurectomy, removal of encapsulated empyema in 4 (9.8%) patients and pleurectomy in 3 (7.3%) patients. Patients in the main group were more likely to have more traumatic combined operations such as lung decortication and pleurectomy, removal of encapsulated empyema ($p = 0.05$).

The course of the postoperative period in patients with complicated forms of tuberculous pleurisy who carried out VATS was studied. Clinical, economic aspects of treatment of patients from both groups have been analyzed. It was found that in the main group the time spent by patients in the intensive care unit (ICU) was significantly reduced. The operated patients of the main group were on average in the ICU of 3.21 ± 0.62 days, and in patients in the control group this indicator was 5.26 ± 1.22 days ($p < 0.05$). In patients who have used VATS, it has been possible to shorten their stay in ICU (by 1.6 times), which is an undeniably positive and significant economic aspect.

The choice of surgical intervention method could not affect the length of hospital stay of patients with tuberculous pleurisy

Table 1. Types of surgical interventions

№	Extent of operation	Number of patients		p
		main	control	
1	Lung decortication	9 (24.3%)	13 (31.7%)	0.46
2	Pleurectomy	-	3 (7.3%)	0.14
3	Lung decortication, pleurectomy	7 (18.9%)	16 (39.0%)	0.05
4	Pneumolysis, removal of encapsulated empyema	10 (27.0%)	5 (12.2%)	0.17
5	Lung decortication, pleurectomy, removal of encapsulated empyema	11 (29.7%)	4 (9.8%)	0.05
	Total	37	41	-

note: p value was calculated using the Pearson's criterion χ^2

Table 2. Time frame of lung reexpansion after surgical intervention

Patient groups	Full reexpansion					
	1 st day		14 th day		30 th day	
	abs. num.	%	abs. num.	%	abs. num.	%
Main (n=37)	21	56.8	31	83.8	33	89.2
Control (n=41)	19	46.3	30	73.2	34	82.9

Table 3. Comparison of the time frame for lung reexpansion after surgical intervention

Patient groups	Full reexpansion					
	1 st day	14 th day	Δ , p	1 st day	30 th day	Δ , p
Main (n=37)	21 (43.2%)	31 (87.7%)	+44.5%, p=0.0071	21 (43.2%)	33 (89.2%)	+46.0%, p=0.0014
Control (n=41)	19 (46.3%)	30 (73.2%)	+26.9%, p=0.201	19 (46.3%)	34 (82.9%)	+36.6%, p=0.031

note: p value was calculated using the McNemar's chi-square criterion

due to the direct dependence of this indicator on the protocol and treatment category of patients.

When conducting VATS, it was noted that all 37 patients of the main group managed to avoid hemorrhagic complications during and after surgical intervention, intraoperative blood loss was significantly reduced, which also indicates the advantage of VATS over traditional thoracotomy. A comparative analysis of total blood loss during surgical intervention revealed that in the main group, intraoperative blood loss was 88.2±2.92 ml, while in the control group it was 293.3±8.1 ml (p<0.05). There was a decrease in the amount of hemorrhagic exudate along the drainages from the pleural cavity in the postoperative period. In the main group, postoperative exudation was 810.0±76.9 ml, in the control group – 1311.0±245.8 ml (p<0.05). These indicators indicate a smoother course of the operation and the postoperative period in patients of the main group. They did not observe a decrease in red blood counts in the postoperative period.

The average duration of surgical intervention in the main group was 2.5 times less and amounted to 80.4±14.8 minutes, while in the control group it was 197.7±39.4 minutes.

The advantage of using VATS in the surgical treatment of complicated forms of tuberculous pleurisy is evidenced by the dynamics of ERF recovery. An investigation of the ERF was carried out on the 7th and 14th day after surgery in patients in both groups. In the group of patients who carried out VATS (main), the ERF was significantly higher than in the control, which is explained by the less traumatic mini-access. On the 14th day after surgical intervention, an almost complete restoration of the ERF was noted, which is explained by the exclusion of the syndrome of switched off intercostal space in patients after VATS.

The effectiveness of early mini-access surgical intervention with

video accompaniment in the treatment of complicated forms of tuberculous pleurisy was evaluated using control radiography on the timing of expansion of the lung and elimination of residual cavities. Control radiography was performed on the 1st, 14th, 30th day.

Table 2 shows that in the main group, on the 1st day, reexpansion of the lung occurred in 21 (56.8%) patients, on the 14th day – in 31 (83.8%) and on the 30th day – in 33 (89.2%). In the control group respectively 19 (46.3%), 30 (73.2%) and 34 (82.9%) patients.

The data obtained in the compared groups indicate the high efficiency of the video-assisted surgical technique from mini-access in comparison with traditional surgical intervention using standard thoracotomy.

In the main group, the comparison of full reexpansion (expansion) of the lung on the 1st and 14th days and on the 1st and 30th days were significantly significant. In the control group, reexpansion of the lung on the 1st and 14th day could not be detected statistically significant differences, statistically significant reexpansion of the lung was observed on the 1st and 30th day (Table 3).

Also, to evaluate the effectiveness of the performed surgical interventions, a visual evaluate was made of the presence of chest deformity on the 30th day after the operation (Table 4).

When analyzing the data of Table 4, it can be seen that in a visual assessment on the 30th day after surgical treatment, the presence of chest deformity in the main group of patients was detected in 3 (8.1±4.49%) cases, against 8 (19.5±6.19%) – in the control group, which indicates the advantage of the VATS method.

To evaluate the safety of video-assisted mini-thoracotomy, a comparative analysis of postoperative complications was performed (Table 5). It should be noted that in both groups there were no fatal outcomes, complications were diagnosed and corrected in a timely manner.

Table 4. The presence of chest deformity after surgical treatment

Patient groups	Visual inspection result			
	deformation		no deformation	
	abs. num.	%	abs. num.	%
Main (n = 37)	3	8.1±4.49	34	91.9±4.49
Control (n = 41)	8	19.5±6.19	33	80.5±6.19

Table 5. Postoperative complications

Complication	Group			
	main		control	
Long drainage air leakage	2	5.4±3.72%	4	9.8±4.64%
Long drainage exudation	-	-	2	4.9±3.37%
Severe subcutaneous emphysema	-	-	1	2.4±2.39%
Suppuration surgical wounds	1	2.7±2.66%	3	7.3±4.06%
Postoperative plexitis	-	-	1	2.4±2.39%
Postoperative pneumonia	-	-	2	4.9±3.37%
Total	3	8.1±4.48%	13	31.7±7.26%

Table 5 shows that in the main group, postoperative complications occurred in 3 (8.1±4.48%) patients: prolonged air leakage through the drains – in 2 (5.4±3.72%), suppuration of the surgical wound – in 1 (2.7±2.66%). In the control group, complications were noted in 13 (31.7±7.26%) cases: prolonged air leakage through drains – 4 (9.8±4.64%), prolonged exudation through drains – 2 (4.9±3.37%), expressed subcutaneous emphysema – 1 (2.4±2.39%), suppuration of surgical wounds – 3 (7.3±4.06%), postoperative plexitis – 1 (2.4±2.39%), postoperative pneumonia – 2 (4.9±3.37%). It was established that in the main group, postoperative complications were observed 4.3 times less often in the control.

Conclusions: The results indicate the effectiveness of early surgical intervention from mini-access with video assisted in the treatment of complicated forms of tuberculous pleurisy. Studying the course of the postoperative period in patients with complicated forms of tuberculous pleurisy who have undergone VATS proves the advantage of this type of surgical intervention over traditional thoracotomy. Hence the effectiveness of early surgical intervention of VATS in patients with complicated forms of pleurisy of tuberculous etiology in the prevention of disability and mortality in this group of patients is reliable. The length of stay in the ICU was reduced by 1.6 times, the average duration of surgical intervention was 2.5 times, intraoperative blood loss was reduced by 3.3 times, the dynamics of the restoration of ERF was improved, the frequency of postoperative complications was 4.3 times less. The time frame of reexpansion (expansion) of the lung, elimination of residual cavities and a smaller number of patients with chest deformity indicated greater effectiveness of VATS in comparison with traditional surgical interventions.

The results of the study will contribute to the timely identification of these patients, their specialized hospitalization, the adequacy and effectiveness of treatment, and the prevention of further complications.

REFERENCES

1. Агзамов Н.А. Видеоторакоскопия в диагностике плевритов в противотуберкулезном диспансере / Н.А. Агзамов и др. // Фтизиопульмонология. – 2010. – №1(16). – С.32-35.

2. Даирбеков О.Д., Пюрова Л.П. Видеоторакоскопия в современной хирургии органов грудной клетки / О.Д. Даирбеков, Л.П. Пюрова // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. – 2010 – №1(46). – С.73-76.

3. Диденко Г.В. Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии: возможности диагностики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 23 с.

4. Кельманская С.И. Инвазивные методы диагностики в противотуберкулезном диспансере / С.И. Кельманская [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2010. – №2. – Т.11. – С.191-193.

5. Малов А.А. Хирургические методы в диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания / А.А. Малов, Т.Р. Возякова, А.А. Дмитриев, Г.Г. Николаев // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С.38-39.

6. Мустафин Р.Д. Лечебно-диагностические возможности видеоторакоскопии при воспалительных заболеваниях плевры неясной этиологии / Р.Д. Мустафин, Д.А. Демальдинов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С.62-63.

7. Сандаков Я.П. Неотложная торакаоскопия в дифференциальной диагностике экссудативного плеврита / Я.П. Сандаков, В.А. Черкасов // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины: материалы Всероссийской научной конференции. Пермь. – 2005. – С.138-140.

8. Черкасов В.А., Сандаков Я.П. Экссудативный плеврит – проблемы диагностики, тактика, лечения / В.А. Черкасов, Я.П. Сандаков // Пермский медицинский журнал. – 2007. – №3. – Т.24. – С.103-112.

9. Шулуток А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О., Мотус И.Я. Эндоскопическая торакальная хирургия / Москва, 2006. – С.211-246.

10. Abouarab A. A., Rahouma M., Kamel M., Ghaly G., Mohamed A. Single Versus Multi-Incisional Video-Assisted Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2017; 28(2): 174-185.

11. Bertolaccini L., Rocco G., Pardolesi A., Soili P. The Geometric an Ergonomic Appeal of Uniportal Video-Assisted Thoracic Surgery // Thoracic Surgery Clinics. – 2017; 27(4): 331-338.

12. Cui F., Liu J., Li S. B., Yin W. Q., Xin X., Shao W. L., He J. X. Tubeless video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) under

non-intubated, intravenous anesthesia with spontaneous ventilation and no placement of chest tube postoperatively // Journal of Thoracic Disease. – 2016; 8(8): 2226-2232.

13. Migliore M., Calvo D., Criscione A., Borrata F. Uniportal video assisted thoracic surgery: summary of experience, mini-review and perspectives // J. Thorac. Dis. – 2015; 7(9): 378-80.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF EARLY VIDEO-ASSISTED MINI-ACCESS SURGERY IN TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF TUBERCULOUS PLEURISY

¹Dosbaev A., ¹Dilmagambetov D., ²Ilyasov E.,
¹Tanzharykova G., ¹Baisalbayev B.

¹NJSC «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University», Aktobe; ²RSE on REM «Aktobe Regional TB Dispensary», Kazakhstan

The efficacy and safety of mini-thoracotomy with video tracking in the treatment of complicated forms of tuberculous pleurisy was studied. The study included 78 patients who were treated in the department of extrapulmonary surgery of the Aktobe Regional TB Dispensary in the period from 2016 to 2019. A mini-thoracotomy with video-assistant, and a control (41 patients) group — standard thoracotomy was performed in patients of the main (37 patients) group. Early surgical interventions according to the VATS method in the treatment of complicated forms of tuberculous pleurisy reduced the patient's stay in the ICU by 1.6 times, reduced intraoperative blood loss by 3.3 times, the average duration of surgery 2.5 times, improve the dynamics of the restoration of external respiratory function, reduce the number of postoperative complications 2.1 times. The timing of reexpansion (straightening) of the lung, the elimination of residual cavities and a smaller number of patients with chest deformity indicated a greater efficacy of VATS in comparison with traditional surgical interventions.

Keywords: tuberculosis, pleurisy, video assisted thoracic surgery.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕЙ ХИРУРГИИ МЕТОДОМ МИНИ-ДОСТУПА С ВИДЕОНАБЛЮДЕНИЕМ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА

¹Досбаев А.С., ¹Дильмагамбетов Д.С., ²Ильясов Е.Н.,
¹Танжарыкова Г.Н., ¹Байсалбаев Б.С.

¹Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе; ²Актюбинский областной противотуберкулезный диспансер, Казахстан

Изучена эффективность и безопасность мини-торакопии с видеосопровождением при лечении осложненных форм туберкулезного плеврита. В исследование включены 78 пациентов, находившиеся на стационарном лечении в отделении внелегочной хирургии Актюбинского областно-

го противотуберкулезного диспансера в период с 2016 по 2019 гг. Больным основной группы (n=37) проведена мини-торакопия с видеоассистированием, контрольной группы (n=41) – стандартная торакопия. Ранние хирургические вмешательства по методике видеоассистированной торакальной хирургии при лечении осложненных форм туберкулезного плеврита позволили сократить сроки пребывания больных в отделении интенсивной терапии в 1,6 раза, уменьшить интраоперационную кровопотерю в 3,3 раза, среднюю продолжительность оперативного вмешательства в 2,5 раза, улучшить динамику восстановления функции внешнего дыхания, уменьшить число послеоперационных осложнений в 4,3 раза. Сроки реэкспансии (расправления) легкого, ликвидации остаточных полостей и меньшее число больных с деформацией грудной клетки свидетельствуют о высокой эффективности видеоассистированной торакальной хирургии в сравнении с традиционными оперативными вмешательствами.

რეზიუმე

ადრეული ქირურგიის მინი-მიდგომით და ვიდეო-ასისტირებით მეთოდის ეფექტურობა ტუბერკულოზური პლევრიტის გართულებული ფორმების მკურნალობაში

¹ა.დოსბაევი, ¹დ.დილმაგამბეტოვი, ²ე.ილიასოვი,
¹გ.ტანჯარყოვა, ¹ბ.ბაისალბაევი

¹დასავლეთ-ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე; ²აქტიუბინსკის ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო დისპანსერი, ყაზახეთი

შესწავლილია ტუბერკულოზური პლევრიტის გართულებული ფორმების მინი-თორაკოტომიის მეთოდით ვიდეოასისტირებით მკურნალობის უსაფრთხოება და ეფექტურობა.

გამოკვლეულია 78 პაციენტი, რომლებიც იმყოფებოდნენ სტაციონარულ მკურნალობაზე აქტიუბინსკის ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო დისპანსერის ფილტვისგარე ქირურგიის განყოფილებაში 2016-2019 წწ. ძირითადი ჯგუფის პაციენტებს (n=37) ჩაუტარდა მინი-თორაკოტომია ვიდეოთანხლებით, საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებს (n=41) – სტანდარტული თორაკოტომია.

ადრეულმა ქირურგიულმა ჩარევებმა ვიდეოთანხლებით თორაკალური ქირურგიის მეთოდით ტუბერკულოზის პლევრიტის გართულებული ფორმების მკურნალობაში შესაძლებელი გახადა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში ავადმყოფების მკურნალობის ვადის 1,6-ჯერ შემცირება, ინტრაოპერაციული ჩარევის ხანგრძლივობის – 2,5-ჯერ; გაუმჯობესდა გარესუნთქვის ფუნქცია, შემცირდა პოსტოპერაციული გართულებების რიცხვი 4,3-ჯერ. ფილტვის რეექსპანსიის ვადები, ნარჩენი ღრუების ლიკვიდაცია და გულ-მკერდის დეფორმაციის ნაკლები შემთხვევები მოწმობს ვიდეოასისტირებით თორაკალური ქირურგიის მეთოდის მაღალ ეფექტურობაზე შედარებით სტანდარტულ ოპერაციულ ჩარევებთან.

USE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN DETECTION OF CYSTOID MACULAR EDEMA AFTER TREATMENT WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Dvali M., Tsertsvadze O., Skhirtladze Sh.

Tbilisi State Medical University, Department of Eye Disease; Eye clinic "Akhali Mzera", Tbilisi, Georgia

The development of cystoid macular edema (CME) remains an important complication and the common cause of reduced visual acuity after cataract surgery. Based on scientific literature, the incidence of clinically significant CME varies from 0.1% to 2% in patients without any predisposing risk factors. However, some clinical trials have reported up to 9% angiographically-proven, clinically undetected CME and increased mean foveal thickness after uncomplicated cataract surgery measured by optical coherence tomography.

Even the postoperative CME is believed to be a self-limiting condition, it may cause irreversible retinal damage in some cases, eventually leading to poor visual outcome and it can become a major source of patients' dissatisfaction. Although the exact pathogenesis of CME is yet to be fully determined, chronic intraocular inflammation with the release of prostaglandins (PG), disruption and hyperpermeability of blood-aqueous and blood-retina barrier thought to be a major contributing risk factors in the pathogenesis of CME. This explains why the utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) shows high success rates in treatment of pseudophakic CME [1,3].

Although NSAIDs only inhibit COX, they provide excellent anti-inflammatory properties. NSAIDs also help to maintain intraoperative mydriasis and relieve postoperative ocular pain. Based on the mechanism of action, steroids seem to be superior than NSAIDs in regards of inflammation control, since they act on a preliminary step in the inflammatory cascade. However, the usage of corticosteroid eye drops may have significant adverse effects, such as steroid-induced intraocular pressure elevation, delayed wound healing, increased risk of infection. In contrast, NSAIDs provide excellent safety profile with minor side effects.

With the development of surgical techniques and biomaterial science, cataract surgery with intraocular lens (IOL) implantation has brought great benefits to the patients. Approximately 10 million cataract surgeries are being performed worldwide each year.

The performance of intraocular lenses is determined by several factors, from which biocompatibility of IOL material has a major importance. The biocompatibility of IOL is based on two major criteria: uveal and capsular biocompatibility. Uveal biocompatibility is determined by inflammatory foreign body response of the eye against the implant. In terms of capsular biocompatibility, it includes the proliferation and migration of lens epithelial cells, which eventually leads to posterior capsule opacification, or on growth of epithelial cells onto the anterior surface of IOL. Various clinical studies are conducted to compare the uveal and capsular biocompatibility after implantation of different biomaterials in the eye. Materials used in intraocular lenses should provide a long-term uveal and capsular biocompatibility and safety profile [2,6].

Acrylic IOLs with hydrophobic surfaces are safe for intraocular implantation, as they have been widely used in clinical practice all around the world for decades and it has been proven by different clinical studies, that these type of IOLs have excellent uveal biocompatibility and significantly lower rates of posterior capsule opacification. Studies have shown, that acrylic material has a relatively low propensity to induce lens epithelial

cell proliferation in the capsular bag. Whether the hydrophilic or hydrophobic IOLs are better for PCO prevention, still remains under active investigation. Risk factors for PCME development are mostly associated with surgical complications during cataract surgery, such as: posterior capsular rupture, vitreous loss, vitrectomy for retained lens fragments, iris trauma, intraocular lens dislocation, early postoperative capsulotomy (YAG capsulotomy), iris fixed intraocular lenses and anterior chamber lenses [4,7].

It has been shown, that optical-coherence tomography (OCT) is very effective tool in diagnosing pseudophakic CME, providing excellent *in vivo* exposure to the retinal layers and gives us the possibility to discover changes on microscopic level. Intra-retinal cystoid spaces initially develop in the inner nuclear layer and progress into outer plexiform layer; Ultimately, accumulation of fluid in the subretinal space can be observed. Optical-coherence tomography allows quantitative evaluation of retinal changes and has high diagnostic yield. By giving the opportunity to image retinal layers noninvasively, OCT has become a rapid and favorable tool for eye physicians to analyze the retinal changes occurring in pseudophakic CME [5,13].

The purpose of this study was to determine (OCT analysis) the rate of postoperative cystoid macular edema in patients undergoing uncomplicated cataract surgery (phacoemulsification) and implantation of acrylic hydrophobic intraocular lens (IOL) (Lifeline Medical Devices Ind) treated with or without postoperative anti-inflammatory drugs.

Material and methods. Study involved 94 eyes of 72 patients, between 60-70 of age (women-65%, men-35%). Eyes were equally divided into two groups (I and II) (n=47 in each). Post-operatively treatment regimen for participants from Group I included antibiotic and NSAID eye drops, while participants from group II were treated only with antibiotic eye drops. Acrylic hydrophobic intraocular lens (IOL) (Lifeline Medical Devices Ind) was implanted in all patients comprising both groups.

All patients underwent uncomplicated cataract surgery. Patients diagnosed with senile cataracts, with nuclear sclerosis up to +2 or +3 were included in the study. Patients with the history of diabetes mellitus, arterial hypertension, any type of ischemic maculopathy, age-related macular degeneration, epi-retinal membrane, uveitis, topical use of prostaglandin analogs, were excluded from the study. Both groups were operated by a single surgeon at eye clinic "Akhali Mzera", Tbilisi, Georgia. Patients were operated under peribulbar anesthesia. Tropicamide 1% and phenylephrine 5% were administered for pupillary dilatation. A single planar clear corneal incision was created using 2.2 mm metal tip knife at 12 o'clock. Two side port paracentesis were made using a 1.0 mm clear-cut side port knife. 5.5 mm continuous curvilinear capsulorhexis (CCC) was initiated using Utrata forceps. Phacoemulsification was done using Infinity Vision System (Alcon Laboratories, inc.), operating in burst mode. The nucleus was cracked with direct chop technique. Effective phaco time was (EPT) 6.4±2.8 seconds and ultrasound time (UST) 49.3±16.7 seconds, respectively. After complete removal of lens material, anterior chamber was filled with an ophthalmic viscosurgical device (OVD). Foldable hydrophobic IOL was

implanted in the capsular bag. OVD was completely removed from anterior chamber using bimanual irrigation and aspiration hand-piece. The anterior chamber was formed and clear corneal incision was sealed.

In order to participate in the study, informed consent forms were obtained from all patients prior to surgery. The baseline OCT scan of macular anatomy and central retinal thickness was acquired on the day prior to surgery. For comparison analysis, OCT scan of macula was performed after one week and one month postoperatively.

Results and discussion. No patient developed cystoid macular edema from either group (CME). In both groups (with or without NSAID eye drops cover) mean central retinal thickness (CRT) was 230 ± 0.005 microns before the surgery. MM6 scans of OCT showed moderate increase of CRT and accounted for 15 ± 0.080 microns ($p < 0.05$) at 7th postoperative day. One month postoperatively, mean CRT change was 5 ± 0.09 microns ($p < 0.05$). No statistically significant changes of CRT was noted in both groups ($p < 0.5$) (Fig.).

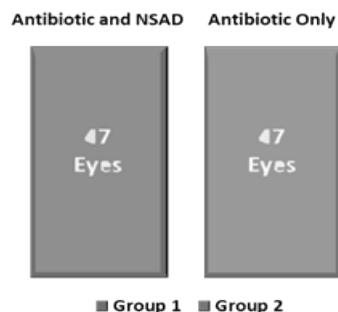


Fig. No significant statistical change of CRT growth was noted in both groups

Risk-factors of pseudophakic cystoid macular edema, are primarily related to surgical complications, such as posterior capsule rupture, vitreous loss, vitrectomy, surgical trauma of iris, IOL dislocation, early post-operative capsulotomy (Nd:YAG capsulotomy), Iris fixated IOLs and anterior chamber IOLs. Loss of vitreous body increases the risk of cystoid macular edema by 10-20%. Prolapse of vitreous body into the wound prolongs cystoid macula edema and may be associated to poor visual prognosis. Incarceration of iris, additional risk-factor of CME, may have significant association with decreased vision in patients with chronic pseudophakic CME compared to other intra-operative complications. Specific IOLs are associated with the increased risk of cystoid macular edema development. Meta-analysis has shown, that prevalence of CME is the highest in eyes with implantation of iris fixated IOLs; Anterior chamber IOLs increase the risk of CME compared to posterior chamber IOLs [9,11,14].

Systemic diseases also increase the risk of postoperative CME in patients undergoing cataract surgery. Diabetes Mellitus and systemic hypertension are well-established systemic risk factors. In regards of ocular pathology, active uveitis is the most significant contributing risk factor in development of CME and is the major cause of decreased postoperative vision in patients with uveitis. History of retinal vein occlusion, diabetic macular edema, presence of epi-retinal membrane and local usage of prostaglandin analogs also increase the risk of postoperative CME.

Conclusion. Study analysis has shown, that cystoid macular edema has not developed in patients, who underwent uncomplicated cataract surgery with hydrophobic IOL implantation, with or without NSAID eye drop cover. There was no statistically and clinically

significant difference between the groups in terms of CRT.

Implantation of acrylic hydrophobic intraocular lens (IOL) (Lifeline Medical Devices Ind.) has shown to provide high uveal biocompatibility.

Major risk factors of CME in cataract surgery are intraoperative surgical complications. Certain systemic and local ophthalmic diseases, as well as topical use of prostaglandin analogs are also strongly linked to postoperative CME development.

In order to reduce the rate of postoperative CME and maximize the visual outcome, right preventive measures should be taken. It is essential to look through the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of NSAIDs and determine the role, capacity and efficiency of these drugs in control of postoperative inflammation and pain. In a comparative trial, Bucci et al studied the efficiency of ketorolac and nepafenac in the inhibition of prostaglandin E_2 (PGE_2) and their concentration in aqueous humor. They concluded, that ketorolac is more capable to inhibit PGE_2 and higher concentration levels of ketorolac is being reached in the anterior chamber. However, Bucci et al's findings were challenged by Walters et al. They conducted prospective, multicenter, double-blind clinical trial comparing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nepafenac, ketorolac and bromfenac. Walters concluded, that nepafenac has better bioavailability and greater capacity to inhibit COX2 thanks to amfenac, the active metabolite of nepafenac.

In conclusion, a prophylactic usage of NSAID eye drops in combination with the standard postoperative antibiotic regimen in eyes undergoing cataract surgery, showed to have a beneficial effect on prevention of postoperative CME, while patients, who underwent uncomplicated phacoemulsification without NSAID eye drop cover and acrylic hydrophobic intraocular lens (Lifeline Medical Devices Ind) implantation, also had excellent visual outcome and no changes in retinal architecture.

REFERENCES

- 1 Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC for the United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery; a database study of 81984 eyes. // *Ophthalmology* 2016; 123:316–323. Available at: [http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(15\)01146-X/pdf](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(15)01146-X/pdf). Accessed December 6, 2016
2. Falavarjani KG, Parvaresh M-M, Modarres M, Hashemi M, Samiy N. Intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema; a systematic review. // *J Ophthalmic Vis Res* 2012; 7:235–239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520593/pdf/JOVR-07-235.pdf>. Accessed December 6, 2016
3. Wielders LHP, Lambermont VA, Schouten JSAG, van den Biggelaar FJHM, Worthy G, Simons RWP, Winkens B, Nuits RMMA. Prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetic and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. // *Am J Ophthalmol* 2015;
- 4 Vukicevic M, Gin T. Al-Qureshi. SPrevalence of optical coherence tomography diagnosed post-operative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. // *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40:282
- 5 Greenberg PB, Tseng VL, Wu WC, et al. Prevalence and predictors of ocular complications associated with cataract surgery in United States veterans. // *Ophthalmology* 2011;118:507–14.
- 6 Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. // *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:26–32.

- 7 Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. // Ophthalmologica 2012;227:61–7
- 8 Impact of nepafenac 0.1% on macular thickness and postoperative visual acuity after cataract surgery in patients at low risk for cystoid macular oedema. Eye (Lond) 2010;24:90–6
- 9 Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy.// Clin Ophthalmol 2012;6:1259–69.
- 10 Vasavada AR, Raj SM, Shah A, Shah G, Vasavada V, Vasavada V. Comparison of posterior capsule opacification with hydrophobic acrylic and hydrophilic acrylic intraocular lenses. //J Cataract Refract Surg. 2011;37:1050–1059.
- 11 Ollerton A, Werner L, Fuller SR, Kavoussi SC, McIntyre JS, Mamalis N. Evaluation of a new single-piece 4% water content hydrophobic acrylic intraocular lens in the rabbit model. //J Cataract Refract Surg. 2012;38:1827–183
- 12 etz M, Jorgensen MR. New hydrophobic IOL material and understanding the science of glistenings. //Curr Eye Res. 2015;40:969–981
- 13 Taravati P, Lam DL, Leveque T, Van Gelder RN. Postcataract surgical inflammation. //Curr Opin Ophthalmol. 2012;23:12–18.
14. D. Tripti / R.S. Haldar/ S. Geetha U.K./ Niyog / R.K. Khandal Published Online: 2013-08-31. Materials for intraocular lenses (IOLs): Review of developments to achieve biocompatibility

SUMMARY

USE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN DETECTION OF CYSTOID MACULAR EDEMA AFTER TREATMENT WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Dvali M., Tsertsvadze O., Skhirtladze Sh.

Tbilisi State Medical University, Department of Eye Disease; Eye clinic “Akhali Mzera”, Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to determine the correlation between implanted IOL material type to detect CME after NSAID use in cataract surgery. Study involved 94 eyes of 72 patients. Eyes were equally divided into two groups (n=47 in each). Post-operatively treatment regimen for participants from Group I included antibiotic and NSAID eye drops, while participants from group II were treated only with antibiotic eye drops. Acrylic hydrophobic intraocular lens (IOL) was implanted in all patients comprising both groups. No patient developed cystoid macular edema from either group (CME). In both groups (with or without NSAID eye drops cover) mean central retinal thickness (CRT) was 230 ± 0.005 microns before the surgery. No statistically significant changes of CRT was noted in both groups (5 ± 0.09 microns) ($p < 0.5$).

Study analysis has shown, that cystoid macular edema has not developed in patients, who underwent uncomplicated cataract surgery with hydrophobic IOL implantation, with or without NSAID eye drop cover. There was no statistically and clinically significant difference between the groups in terms of CRT.

Implantation of acrylic hydrophobic intraocular lens (IOL) has shown to provide high uveal biocompatibility.

Major risk factors of CME in cataract surgery are intra-operative surgical complications. Certain systemic and local ophthalmic diseases, as well as topical use of prostaglandin

analogs are also strongly linked to postoperative CME development.

In conclusion, usage of NSAID eye drops in combination with antibiotic regimen in eyes undergoing cataract surgery, showed to have a beneficial effect on prevention of postoperative CME.

Keywords: cystoid macular edema, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Intraocular lens (IOL).

РЕЗЮМЕ

ВЫЯВЛЕНИЕ ЦИСТОИДНОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ С ПОМОЩЬЮ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

Двали М.Л., Церцвадзе О.Р., Схиртладзе Ш.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент глазных болезней; Глазная клиника “Ахали Мзера”, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определить корреляцию между типом материала имплантированных интраокулярных линз с цистоидным отеком сетчатки при инстилляциях нестероидных противовоспалительных препаратов в хирургии катаракты.

В исследовании включены 72 пациента (94 глаза), которые были разделены на равные группы, по 47 в каждой. Пациенты I группы принимали антибиотик и нестероидные противовоспалительные препараты, во группе II - только антибиотик.

Анализ результатов клинических исследований показал, что в постоперационный период после имплантации гидрофобной линзы цистоидный отек сетчатки не развился ни в одной из групп ($230 \pm 0,005$ микрон). Степень изменений центральной толщины сетчатки клинически была незначительной ($5 \pm 0,09$ микрон, $p < 0.05$). Акриловый гидрофобный хрусталик показал, что обладает высокой увеальной биосовместимостью. Риск-факторами развития цистоидного макулярного отека после хирургии катаракты являются системные заболевания глаза, интраоперационные осложнения, высвобожденные во время операции простагландины и свободные радикалы. Анализ проведенного клинического исследования выявил, что после неосложненной факоэмульсификации применение нестероидных противовоспалительных капель вместе с антибиотиками понижают риск развития цистоидного макулярного отека в постоперационном периоде.

რეზიუმე

მაკულის ცისტოიდური შეშუპების გამოვლენა ოპტიკური კოგერენტული ტომოგრაფიის მეშვეობით არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო წვეთებით მკურნალობის შემდეგ

მ.დვალი, ო.ცერცვაძე, შ.სხირტლაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თვალის სნეულებათა დეპარტამენტი; თვალის კლინიკა „ახალი მზერა“, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმპლანტირებული ინტრაოკულარული ლინზების მასალის ტიპსა და ბადურის ცისტოიდურ შეშუპებას შორის კორელაციის განსაზღვრა ანთებისსაწინააღმდეგო არასტეროიდული პრეპარატების გამოყენების შემდეგ კატარაქტის ქირურგიაში.

კვლევაში ჩართული იყო 72 პაციენტი (94 თვალი), რომლებიც თანაბრად განაწილდა ორ ჯგუფად (n=47). I ჯგუფში შემავალი პაციენტები პოსტოპერაციულ პერიოდში იწვევებდნენ ანტიბიოტიკის და ანთებისსაწინააღმდეგო არასტეროიდულ წვეთებს, II ჯგუფის პაციენტები - მხოლოდ ანტიბიოტიკის წვეთებს.

კლინიკური კვლევის შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ კატარაქტის ოპერაციის დროს ჰიდროფობური თვალშიდა ლინზის იმპლანტაციის შემდეგ პოსტოპერაციულ პერიოდში ბადურის ცისტოიდური შეშუპება არ განვითარდა არც ერთ ჯგუფში - 230 ± 0.005 მიკ-

რონი. ბადურის ცენტრალური სისქის ცვლილების ხარისხი კლინიკურად უმნიშვნელო იყო - 5 ± 0.09 მიკრონი ($p < 0.05$). აკრილის ჰიდროფობურმა ბროლმა აჩვენა, რომ აქვს მაღალი უკვალური ბიოთავსებადობა. კატარაქტის ქირურგიის შემდეგ განვითარებული მაკულის ცისტოიდური შეშუპების გამომწვევი ფაქტორებია თვალის სისტემური დაავადებების, ინტრაოპერაციული გართულებების, ოპერაციის დროს გამოთავისუფლებული პროსტაგლანდინები და თავისუფალი რადიკალები.

ჩატარებული კლინიკური კვლევის ანალიზის შედეგად ავტორებს გამოჩნილი აქვთ დავასკვნა, რომ გაართულებელი ფაკოემულსიფიკაციის შემდგომ ანთებისსაწინააღმდეგო არასტეროიდული წვეთების გამოყენება ანტიბიოტიკებთან ერთად ამცირებს მაკულის ცისტოიდური შეშუპების განვითარების რისკს ადრეულ პოსტოპერაციულ პერიოდში.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SINONASAL INVERTED PAPILOMA

Zabolotnyi D., Zabolotna D., Zinchenko D., Tsvirinko I., Kizim Y.

“Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Inverted papilloma is a benign epithelial tumor that refers to Schneider's sinonasal papilloma. According to the classification of the World Health Organization (2005), Schneiderian papillomas includes three subtypes: inverted, exophytic (fungiform) and oncocyctic papilloma (“oncocyctic Schneiderian papilloma”) [1].

The frequency of occurrence of inverted papilloma (IP) ranges from 0.4% to 7% of all neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses [1]. According to the literature data, the incidence of IP ranges from: 0.2 - 1.5 per 100,000 of the population per year [2,3,4]. This tumor is more prevalent in male (male-to-female ratio=2-5:1) [1]. The vast majority of inverted papillomas occur in adults, with a mean age at diagnosis of 55 years [2,5].

In 1854, Ward first described the occurrence of papillomas in the sinonasal cavity [6]. However, in 1935, Reingertz, histologically described the presence and nature of an IP in the paranasal sinuses [7].

IP arises from the Schneiderian epithelium of the nasal cavity and paranasal sinuses, mainly from the lateral wall of the nose, and, as a rule, has a one-sided nature of the lesion [2,8,9]. Growth of the lesion is characterized by invagination of the integumentary epithelium into the underlying stroma. There are three characteristics, which distinguish an inverted papilloma from other benign sinonasal tumors: a high recurrence rate (up to 70%), a high potential of local bone erosion, and a risk of malignancy (5-13%) [9].

The etiology of inverted papillomas has not been fully elucidated [10]. Epidemiological and meta-analytical studies indicate that the human papillomavirus (HPV), in particular HPV-18, and the Epstein-Barr virus may be one of the causes of IP [11-13]. Although the alleged involvement of the Epstein-Barr virus in some studies has not been confirmed [1]. Unfortunately, the possibility of recurrence of the disease and the malignant potential of the tumor persist for many years. It has been suggested that the human papillomavirus plays a main role in the pathophysiology of IP over the past 30 years, but the literature data remain

controversial. Smoking and allergic sensitization are other factors that have also been debated as possible causes for the development of IPs, so the specific cause of this lesion has not yet been established [3,11,14].

According to published data, the most common site of tumor origin was the ethmoid (48.0%). Tumors originated less frequently within the maxillary sinus (28.0%), lateral nasal wall (10.0%), sphenoid sinus (7.5%), inferior turbinate (2.5%), frontal sinus (2.5%), nasal septum (2.5%) [15]. A number of studies have demonstrated that using computed tomography (CT), allows visualize some focal bone hyperostosis or sclerosis, which indicate the zone of origin of the IP [16]. In 2011, Badaai et al. used an independent radiologists to determine the location of the IP, based on an assessment of the degree of osteitis (areas of hyperostosis). The results of the study confirmed the prognostic value of the radiological localization of the origin of IPs in 41% cases [17].

IP is usually diagnosed in the late stages in average, 1-4 years after the first appearance of sinonasal symptoms [18,19]. Patients' complaints are non-specific, including nasal congestion, anterior and/or posterior rhinorrhea, headache, hyposmia or anosmia, epistaxis or facial pain. The disease is asymptomatic in 4-23% of cases, and the neoplasm is detected accidentally [18, 20].

During endoscopic examination of the nasal cavity and paranasal sinuses, an inverted papilloma usually looks like a reddish-gray, heterogeneous, “lobed” polypoid growths, with a convoluted or wrinkled surface. Tissues affected by the tumor are loose in texture and bleed upon contact with instrumentation [1].

Radiological methods have two main goals: determination the spreading of the tumor and determination the site of the tumor attachment to the bone. CT examination of the paranasal sinuses is the gold standard in the investigation this pathology. The tumor shows nonspecific signal and has an iso-intense, homogeneous character. In a CT scan, microcalcification areas within the neoplasm are detected in approximately 20% of cases, being a pathognomonic sign for diagnosis [21].

Table 1. Staging System for Inverted Papilloma

Stage	The prevalence of the pathological process according to CT / MRI
T1	Tumor totally confined to the nasal cavity, without extension into the sinuses. The tumor can be localized to one wall or region of the nasal cavity, or can be bulky and extensive within the nasal cavity, but must not extend into the sinuses or into any extranasal compartment. There must be no concurrent malignancy
T2	Tumor involving the ostiomeatal complex, and ethmoid sinuses, and/or the medial portion of the maxillary sinus, with or without involvement of the nasal cavity. There must be no concurrent malignancy
T3	Tumor involving the lateral, inferior, superior, anterior, or posterior walls of the maxillary sinus, the sphenoid sinus, and/or the frontal sinus, with or without involvement of the medial portion of the maxillary sinus, the ethmoid sinuses, or the nasal cavity. There must be no concurrent malignancy
T4	All tumors with any extranasal/extrasinus extension to involve adjacent, contiguous structures such as the orbit, the intracranial compartment, or the pterygomaxillary space. All tumors associated with malignancy

Magnetic resonance imaging (MRI) usually determines a striped or tortuous “pattern” of the tumor presented on T2-weighted images. Site of origin (attachment site) of IP appear as hyperintense on the T1-weighted images with contrast enhancement [22]. In addition, MRI allows to differentiate the papilloma from pathological contents (secretion) in the obstructed sinus [23-25]. Clinical examination data, CT scans and / or MRI imaging should be used together for localization the site of origin and stage of inverted papilloma. Several classifications of IP have been published. In 2000, Krouse developed a classification based on tumor spreading according to radiological research methods [26] (Table 1).

However, the classification that Krouse defined has not been recognized better than others in terms of prognosis or surgical decision-making, it has the advantage of ease of implementation and reproducibility and, therefore, is the most widely used. Classifications are also used: Han (2001), Kamel (2005), Cannady (2007) and Dragonetti (2011).

IP treatment is surgical. Sometimes, antibiotics and corticosteroids are prescribed as preoperative preparations in order to reduce existing inflammation and reduce intraoperative bleeding [11]. Until the mid-1990s, the main option for surgical treatment was external approaches and their combinations [2,27,34]. Endoscopic approaches for the removal of IPs were first described by Waitz and Wigand in 1992 [28]. Currently, according to the majority of authors, surgical endoscopic endonasal approach or in combination with external approaches are the «gold standard» in the treatment of patients with IP [28,29,35].

Endoscopic endonasal removal of the lesion consists in the widest possible visualization of the tumor, identification of the attachment site (zone of hyperostosis, etc.) of the tumor.

The neoplasm is removed totally, “to the bone” in the zone of hyperostosis, with “drilling” of this area with a diamond bur. Sometimes, to increase the radicalism of the operation, various types of surgical lasers are applied to the surrounding soft tissues. Chemotherapy and/or radiation therapy can be used as postoperative treatment in the case of malignancy of the neoplasm; many authors suggest that radiation therapy can be used for patients whose tumor has not been completely removed, or in the case of repeated recurrences [19,32,33], which in our opinion is a rather controversial decision.

The purpose of this study to summarize the results of diagnosis and treatment of patients with sinonasal inverted papilloma, who underwent surgical treatment in our department.

Material and methods. We evaluated 37 patients with histologically verified sinonasal IP from 2015 to 2019. They were all diagnosed and treated in the Department of Inflammatory Diseases of the “Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. Twenty-nine (29) were men (78,4%), and 8 women (21,6%). The average age of patients was 58 years.

All patients were referred to our Institute because of one or more of the following symptoms: nasal discharge, unilateral nasal obstruction, facial pain or headache and recurrent nose bleeding. Along with generally accepted clinical studies, all patients underwent computed tomography of the paranasal sinuses.

Based on the results of computed tomography, it is important to visualize focal hyperostosis or sclerosis of the bone, which may indicate the site of attachment of the inverted papilloma, and, consequently, its origin (Fig. 1).

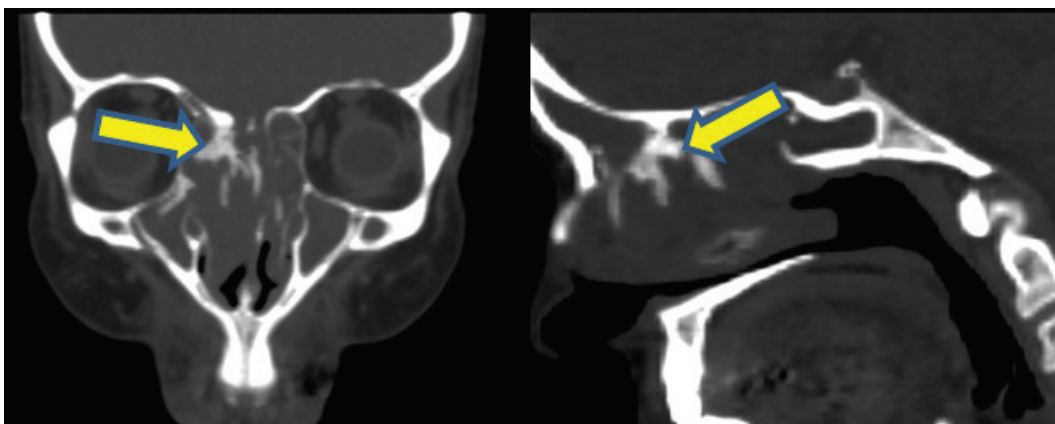


Fig. 1. CT of patient K. (55 years old) with an IP of the right ethmoid. Coronal and sagittal view. The yellow arrows indicate the zone of hyperostosis, the site of attachment of the tumor

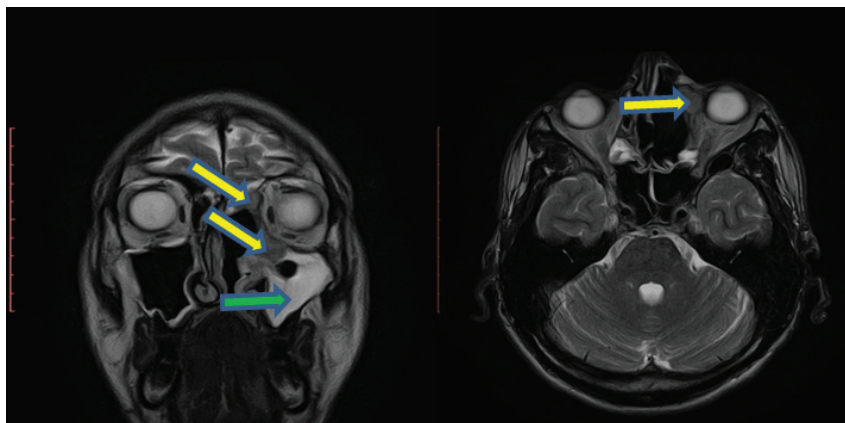


Fig. 2. MRI with contrast enhancement of patient B. (32 y.o.) with IP of the left ethmoid, maxillary sinus, with compression of the left orbit. Coronal and axial view. On T2-weighted images the IP is characterized by a hypo-intense signal (indicated by yellow arrows). Exudate in the left maxillary sinus has a hyper-intense signal (green arrow)

5 (13.5%) patients underwent MRI, if there was a suspicion of orbital invasion has occurred (Fig. 2). Preoperative CT and MRI data were evaluated to identify the localization of the lesion, to differentiate the tumor from the inflammatory exudate in the sinuses due to blocked anastomoses. Using the results of CT and MRI images, all patients were classified according to the Krouse classification.

Endonasal endoscopic approach was used in the surgical treatment of patients. The place of attachment of the tumor (site of hyperostosis) tried determined after removal of the tumor and visually suspicious tissues. The site of hyperostosis was removed by a high-speed diamond drill, while the surrounding healthy bone structures were preserved. Diode laser was used in the maxillary sinus in 5 (13.5%) patients with a recurrence of IP, to treat nearby tissues around the lesion. Patients were underwent antibacterial, hemostatic, symptomatic therapy in the postoperative period.

We evaluated the postoperative period, the presence of complications. The main criteria for assessing the results of treatment were indicators of continued growth and recurrence of IP.

Results and discussion. According to the nasal endoscopy and CT and MRI images of the patients, IP occurred more common in the maxillary sinus - in 16 (43.2%) patients and in the ethmoid - in 15 (40.5%) (Fig. 3). Neoplasm was significantly less frequent in the frontal sinus or frontoethmoidal recess - in 5 (13.5%) of the examined patients. In one case (2.7%), the inverted papilloma originated from the sphenoid sinus with ipsilateral spreading to the posterior cells of the ethmoid. 19 (51.4%) patients was suffering from the IP on the left, and 18 (48.6%) - on the right.

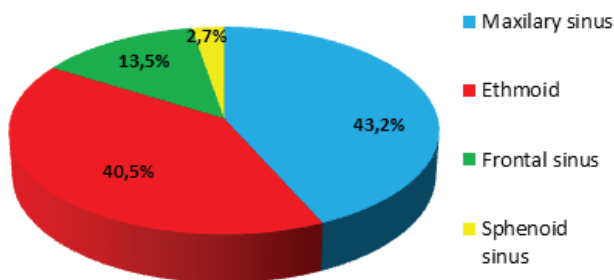


Fig. 3. Localization of IP

Based on the Krouse classification of IP, the following results were obtained: T1 stage was detected in 5 (13.5%) patients, T2

in 22 (59.5%), T3 in 7 (18.9%), T4 - in 3 (8.1%) examined patients (Fig. 4).

It should be noted that picture of chronic rhinosinusitis with nasal polyps was visually determined by nasal endoscopy in the region of the middle nasal meatus in patients with T1 and less often with T2 stage of IP. These patients were planned for surgical treatment with a diagnosis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The “inverted papilloma” was diagnosed only based on a histopathological study of the surgical material. Unfortunately, the “place of attachment” of the tumor, the site of hyperostosis in the preoperative analysis of CT and MRI images could not be suspected and detected in 8 (21.6%) patients. It is, probably, due to the early stage of the pathological process.

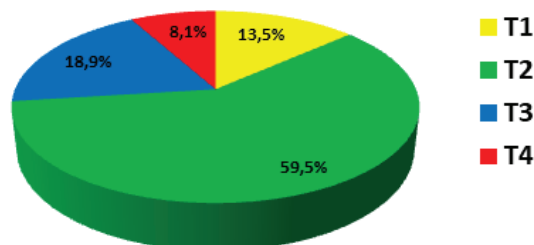


Fig. 4. Patient groups with IP according to Krouse staging system

We have used endoscopic endonasal approach in its various options for the treatment of patients. Particularly, when the pathological process spread to the lateral recess of the frontal sinus, an additional surgical channel (incision ≤ 5 mm) had been created in the projection of the lateral division of the frontal sinus. The removed tumor material with the “edges of the resection” in different blocks was sent for pathohistological examination. Ethmoidectomy was performed in 15 (40.5%) patients, in the case of an isolated unilateral lesion of the ethmoid (Fig. 5).

9 (24.3%) patients underwent ethmoidectomy in combination with maxillary antrostomy was performed in cases when the tumor spread to the maxillary sinus cavity (Fig. 6). The endoscopic maxillary antrostomy was performed in 7 (18.9%) patients under the condition of a pathological process exclusively in the maxillary sinus and no evidence of its propagation to the nasal cavity and ethmoid.

In one case (2.7%), an ethmoidectomy was performed in combination with sphenoidotomy. 5 (13.5%) patients with IP in the frontoethmoidal recess and frontal sinus underwent endoscopic ethmoidectomy and endoscopic frontal sinus surgery Draf I in 4 (10.8%) patients, Draf IIA in 1 (2.7%).

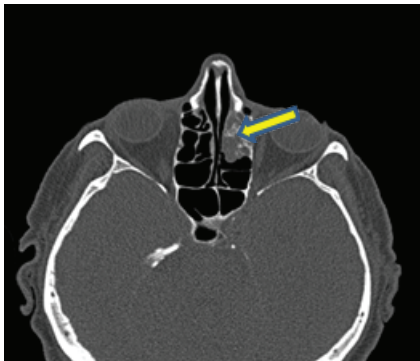


Fig. 5. CT scans of patient M. (61 y. o.) with isolated lesion of the left ethmoid. Axial view. Yellow arrows indicate areas of hyperostosis

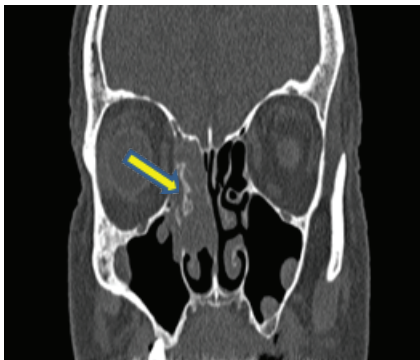


Fig. 6. CT scans of patient B. (72 y.o.) with IP of the right ethmoid with spreading into the maxillary sinus. Coronal view. The yellow arrow indicates the area of hyperostosis, the site of attachment of the tumor

We observed such intraoperative complications, as bleeding from the branches a. sphenopalatine in 4 (10.8%) patients which were stopped by coagulation. Periorbital ecchymosis was observed in 3 (8.1%) patients and on average regressed during 8–9 days. The main criteria for assessing the results of treatment were indicators of continued growth and recurrence of IP.

We considered continued growth, as a presence of the pathological process up to 6 months after surgery, recurrence - detected more than 6 months after surgery.

Based on postoperative CT and MRI scans, continued growth was determined in 3 (8.1%) patients, while the average term for detecting was 4 months. IP recurrence was diagnosed in 7 (18.9%) patients, with an average time of recurrence 14 months. In 5 (71%) of these patients was diagnosed III Krouse stage. In 4 (57.1%) patients the pathological process was localized on the anterior and medial walls of the maxillary sinus, it can explain by difficulties in endoscopic visualization of these anatomical zones. There were no patients with a recurrence of IP which were completed surgery with a laser that may indicate an increase on the radicalism of the surgery.

Conclusions.

1. Inverted papilloma is a rare pathology characterized by non-specific clinical manifestations and an extended latent period of the disease development.

2. CT and MRI are mandatory examination methods in patients with inverted papilloma.

3. Inverted papilloma most common was diagnosed at T2-T3 stages and found in the maxillary and ethmoid sinus.

4. Recurrence of IP was diagnosed in 7 (18.9%) patients, with an average recurrent rate in 14 months.

5. Surgical treatment with removal area of hyperostosis and laser destruction surrounding tissues is the method of choice.

6. Endoscopic endonasal approach, sometimes in combination with external approach, is the “gold standard” in the treatment of patients with sinonasal inverted papilloma.

REFERENCES

- Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon:IARC Press; 2005. ISBN 92 832 2417 5.
- Outzen KE, Grøntvedt A, Jørgensen K, Clausen PP, Ladefoged C. Inverted papilloma: incidence and late results of surgical treatment. *Rhinology* 1996;34:114–8.
- Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: a report of 82 cases in Copenhagen County, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope* 1995;105:72–9.
- Sham CL, Woo JKS, van Hasselt CA, Tong MCF. Treatment results of sinonasal inverted papilloma: an 18-year study. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:203–11.
- Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnovo P, Beal T, Beham A, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010:1–143.
- Ward N. A mirror of the practice of medicine and surgery in the hospitals of London. *London Hosp Lancet* 2:480–482, 1854.
- Ringertz N. Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 27(suppl):31–42, 1938.
- Mak W, Webb D, Al-Salihi S, Dadgostar A, Javer A. Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology*. 2018;56(4):407-414. doi:10.4193/rhin18.039. [Published Online First: Epub Date].
- Wang MJ, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: a narrative review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017;3(1):54-58. doi:10.1016/j.wjorl.2016.11.004. [Published Online First: Epub Date].
- Adriaensen GFJPM, Lim K-H, Georgalas C, Reinartz SM, Fokkens WJ. Challenges in the Management of Inverted Papilloma: A Review of 72 Revision Cases. *Laryngoscope* 2016; 126: 322–328.
- Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma: From diagnosis to treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016; 133: 337–341.
- Zhao R-W, Guo Z-Q, Zhang R-X. Human papillomavirus infection and the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A meta-analysis. *J Clin Virol* 2016; 79: 36–43.
- Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol* 2008; 2: 49–59.
- Thompson L. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of head and neck tumours. New York: WHO Publications Center, 2006; 85: 74.
- Lawson W, Patel ZM. The evolution of management for

inverted papilloma: an analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Mar;140(3):330-5.

16. Adriaensens GFJPM, van der Hout M, Reinartz SM, Georgalas C, Fokkens WJ Endoscopic treatment of inverted papilloma attached in the frontal sinus/recess. *Rhinology* 53: 317-324, 2015 DOI:10.4193/Rhino14.177.

17. Al Badaai Y, Chankowsky J, Mah M, Yammine N, Samaha M. Radiological localization of Schneiderian papilloma. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(6):488-91.

18. Vrabec DP. The inverted Schneiderian papilloma: a 25-year study. *Laryngoscope* 1994;104:582-605.

19. Klimek T, Atai E, Schubert M, Glanz H. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical data, surgical strategy and recurrence rates. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2000;120:267-72.

20. Minovi A, Kollert M, Draf W, Bockmühl U. Inverted papilloma: feasibility of endonasal surgery and long-term results of 87 cases. *Rhinology* 2006;44:205-10.

21. Momeni AK, Roberts CC, Chew FS. Imaging of chronic and exotic sinonasal disease: review. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:S35-45.

22. Iimura J, Otori N, Ojiri H, Moriyama H. Preoperative magnetic resonance imaging for localization of the origin of maxillary sinus inverted papillomas. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(4):416-21.

23. Oikawa K, Furuta Y, Oridate N, Nagahashi T, Homma A, Ryu T, et al. Preoperative staging of sinonasal inverted papilloma by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope* 2003;113(11):1983-7.

24. Savy L, Lloyd G, Lund VJ, Howard D. Optimum imaging for inverted papilloma. *J Laryngol Otol.* 2000;114(11):891-3.

25. Yousem DM, Fellows DW, Kennedy DW, Bolger WE, Kashima H, Zinreich SJ. Inverted papilloma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1992;185(2):501-5.

26. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope* 2000;110:965-8.

27. Sauter A, Matharu R, Hörmann K, Naim R. Current advances in the basic research and clinical management of sinonasal inverted papilloma. *Oncol Rep* 2007;17:495-504 [review].

28. Waitz G, Wigand ME. Results of endoscopic sinus surgery for the treatment of inverted papillomas. *Laryngoscope* 1992;102:917-22.

29. Peng R, Thamboo A, Choby G, Ma Y, Zhou B, Hwang PH. Outcomes of sinonasal inverted papilloma resection by surgical approach: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(6):573-581. doi:10.1002/alr.22305.

30. Goudakos JK, Blioskas S, Nikolaou A, Vlachtsis K, Karkos P, Markou KD. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2018;32(3):167-174. doi:10.1177/1945892418765004.

31. Castelnovo P, Dallan I, Battaglia P, Bignami M. Endoscopic endonasal skull base surgery: past, present and future. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(5):649-663. doi:10.1007/s00405-009-1196-0.

32. Miyazaki T, Haku Y, Yoshizawa A, et al. Clinical features of nasal and sinonasal inverted papilloma associated with malignancy. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(5):1014-1019. doi:10.1016/j.anl.2018.02.009.

33. Lukach EV, Serezhko YU, Ternyts'ka YU. Tumors of the nose and paranasal sinuses. *Rhinology.* 2006;4:3-13.

34. Plaksvyvi OH, Kalutskyi IV, Mazur OO, Melnik ES. The case of malignancy of a giant inverted papilloma of the nose. *Rhinology.* 2016;2:54-57.

35. Mustafayev DM, Svistushkin VM, Sambulov VI, Tsagadaeva SB, Nosov OA, Ratova AV, Ershov PS. Inverted papilloma of the left half of the nose with spread in frontal sinus. *Russian Otorhinolaryngology.* 2009;11(4):92-8.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH SINONASAL INVERTED PAPILOMA

Zabolotnyi D., Zabolotna D., Zinchenko D., Tsvirinko I., Kizim Y.

"Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The frequency of occurrence of inverted papilloma (IP) ranges from 0.4% to 7% of all neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses. Inverted papilloma is a benign epithelial tumor that refers to Schneider's sinonasal papilloma. IP is usually diagnosed in the late stages in average, 1-4 years after the first appearance of sinonasal symptoms.

The purpose of this study - to summarize the results of diagnosis and treatment of patients with sinonasal inverted papilloma, who underwent surgical treatment in our department.

We evaluated 37 patients with histologically verified sinonasal IP from 2015 to 2019. 29 were men (78.4%), and 8 women (21.6%). Along with generally accepted clinical studies, all patients underwent CT and MRI of the paranasal sinuses. Using the results of CT and MRI images, all patients were classified according to the Krouse classification. We evaluated the postoperative period, the presence of complications. The main criteria for assessing the results of treatment were indicators of continued growth and recurrence of IP. Endonasal endoscopic approach was used in the surgical treatment of patients.

IP occurred more common in the maxillary sinus - in 16 (43.2%) patients and in the ethmoid - in 15 (40.5%). In the frontal sinus or frontoethmoidal recess - in 5 (13.5%) of the examined patients. In one case (2.7%), the inverted papilloma originated from the sphenoid sinus. Based on the Krouse classification of IP, the following results were obtained: T1 stage was detected in 5 (13.5%) patients, T2 in 22 (59.5%), T3 in 7 (18.9%), T4 - in 3 (8.1%) examined patients. We have used endoscopic endonasal approach in its various options for the treatment of patients. Based on postoperative CT and MRI scans, continued growth was determined in 3 (8.1%) patients, while the average term for detecting was 4 months. IP recurrence was diagnosed in 7 (18.9%) patients, with an average time of recurrence 14 months.

CT and MRI are mandatory examination methods in patients with inverted papilloma. Inverted papilloma most common was diagnosed at T2-T3 stages and found in the maxillary and ethmoid sinus. Recurrence of IP was diagnosed in 7 (18.9%) patients, with an average recurrent rate in 14 months. Surgical treatment with removal area of hyperostosis and laser destruction surrounding tissues is the method of choice.

Keywords: inverted papilloma, sinonasal tumor, endonasal endoscopic surgery.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНВЕРТИРОВАННОЙ
ПАПИЛЛОМЫ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

Заболотный Д.И., Заболотная Д.Д., Зинченко Д.А., Цвирицько И.Р., Кизим Я.В.

Государственное учреждение «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Колумийченко НАМН Украины», Киев, Украина

Частота встречаемости инвертированной папилломы (ИП) колеблется в пределах от 0,4% до 7% всех новообразований полости носа и околоносовых пазух. Инвертированная папиллома - доброкачественная эпителиальная опухоль, которая относится к синоназальной папилломе Шнайдера. ИП обычно диагностируется на поздних стадиях, в среднем, спустя 1-4 года после первого появления синоназальных симптомов.

Цель исследования - обобщить результаты диагностики и лечения пациентов с синоназальной инвертированной папилломой, которые проходили хирургическое лечение в Институте отоларингологии им. проф. А.И. Колумийченко.

С 2015 по 2019 гг. наблюдались 37 пациентов с гистологически подтвержденной ИП полости носа и околоносовых пазух, из них 29 (78,4%) мужчин и 8 (21,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил 58 лет. Наряду с общепринятыми клиническими исследованиями пациенты прошли КТ и МРТ околоносовых пазух. По результатам КТ и МРТ обследований пациенты классифицированы по Краузе. Проведена оценка послеоперационного периода и установлено наличие осложнений. Основными критериями оценки результатов лечения явились показатели продолжающегося роста и рецидивов ИП. При хирургическом лечении больных применен эндоназальный эндоскопический подход.

ИП чаще встречалась в верхнечелюстной пазухе - 16 (43,2%) пациентов и в клетках решетчатого лабиринта - 15 (40,5%), в лобной пазухе или лобно-этмоидальном кармане - 5 (13,5%) больных. В 1 (2,7%) случае инвертированная папиллома возникла из клиновидной пазухи. На основании классификации ИП Краузе получены следующие результаты: стадия T1 выявлена у 5 (13,5%) пациентов, T2 - у 22 (59,5%), T3 - у 7 (18,9%), T4 - у 3 (8,1%) пациентов. Авторами использован эндоскопический эндоназальный подход в различных вариантах лечения пациентов. На основании послеоперационных КТ и МРТ данных продолжительный рост определен у 3 (8,1%) пациентов, средний срок выявления составил 4 месяца. Рецидив ИП диагностирован у 7 (18,9%) пациентов со средним течением рецидива 14 месяцев.

КТ и МРТ исследования являются обязательными методами обследования пациентов с инвертированной папилломой. ИП чаще диагностировалась на стадиях T2-T3 и обнаруживалась в верхнечелюстной и решетчатой пазухах. Рецидив ИП диагностирован у 7 (18,9%) пациентов со средней частотой рецидивов спустя 14 месяцев. На основании проведенного анализа результатов лечения больных ИП авторы заключают, что методом выбора в лечении ИП является хирургическое лечение с удалением области гиперостоза и лазерного разрушения окружающих тканей.

რეზიუმე

ცხვირის დანამატი წიაღების ინვერტირებული პაპილომის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა

დ.ზაბოლოტნი, დ.ზაბოლოტნაია, დ.ზინჩენკო, ი.ცვირიცკო, ი.კიზიმი

პროფ. ა.კოლომიჩენკოს სახ. ოტორინოლარინგოლოგიის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სინონაზალური ინვერტირებული პაპილომების მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის შედეგების განზოგადება, რომელთაც ქირურგიული მკურნალობა ჩაიტარეს პროფ. ა.კოლომიჩენკოს სახ. ოტორინოლარინგოლოგიის ინსტიტუტში.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 37 პაციენტი ცხვირის ღრუსა და ცხვირის დანამატი წიაღების პისტოლოგიურად დადასტურებული ინვერტირებული პაპილომით 2015-2019 წწ. პერიოდში, ქალი - 8 (21,6%), მამაკაცი - 29 (78,4%), პაციენტების საშუალო ასაკი - 58 წ. დადგენილ კლინიკურ კვლევებთან ერთად პაციენტებს ჩატარდა ცხვირის დანამატი წიაღების კომპიუტერული და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია. კვლევის შედეგების შესაბამისად, პაციენტები კლასიფიცირდნენ კრაუზეს მიხედვით. ჩატარდა ოპერაციის შემდგომი პერიოდის შეფასება და დადგინდა არსებული გართულებები. მკურნალობის შედეგების ძირითად კრიტერიუმებს წარმოადგენდა ინვერტირებული პაპილომების ზრდის გაგრძელების და რეციდივის მჩვენებლები. პაციენტების ქირურგიული მეთოდით მკურნალობისას გამოყენებული იყო ენდონაზალური ენდოსკოპიური მიდგომა.

ინვერტირებული პაპილომები უფრო ხშირად აღინიშნებოდა ზედა ყბის წიაღში - 16 (43,2%) და ცხვირის ძვლის ლაბირინთის უჯრედებში - 15 (40,5%), შუბლის წიაღში ან შუბლ-ეთმოიდურ ჯიბეში - 5 (13,5%), 1 (2,7%) შემთხვევაში ინვერტირებული პაპილომა განვითარდა ეთმოიდური წიაღიდან. ინვერტირებული პაპილომების კლასიფიკაციის საფუძველზე კრაუზეს მიხედვით, მიღებულია ასეთი შედეგები: სტადია T1 გამოვლინდა 5 (13,5%) შემთხვევაში, T2 - 22 (59,5%) შემთხვევაში, T3 - 7 (18,9%) შემთხვევაში, T4 - 3 (8,1%) შემთხვევაში. ავტორების მიერ პაციენტების მკურნალობის სხვადასხვა ვარიანტში გამოყენებული იყო ენდონაზალური ენდოსკოპიური მიდგომა. ოპერაციის შემდგომი კომპიუტერული ტომოგრაფიის და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის შედეგების მიხედვით, დადგინდა ზრდა აღინიშნა 3 (8,1%) შემთხვევაში, გამოვლინების საშუალო ვადა შეადგინა 4 თვე. ინვერტირებული პაპილომების რეციდივი დიაგნოსტირდა 7 (18,9%) შემთხვევაში, რეციდივის საშუალოდ 14-თვიანი პერიოდით.

კომპიუტერული ტომოგრაფია და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია წარმოადგენს აუცილებელ

მეთოდს ინვერტირებული პაპილომების მქონე პაციენტების კვლევისათვის. ინვერტირებული პაპილომები უფრო ხშირად დიაგნოსტირდება T2-T3 სტადიაზე და ზედა ყბისა და ცხავისებურ წიაღებში. ინვერტირებული პაპილომების რეციდივი დიაგნოსტირდა 7(18,9%)

შემთხვევაში რეციდივების საშუალო სიხშირით 14 თვის შემდეგ. ავტორები დაასკვნან, რომ ქირურგიული მკურნალობა ჰიპეროსტოზის მიდამოს მოცილებით და ირგვლივი ქსოვილების ლაზერული დაშლით წარმოადგენს არჩევის მეთოდს.

ENAMEL RESISTANCE IN CHILDREN WITH MALOCCLUSIONS

Smolyar N., Lesitskiy M., Bezvushko E., Fur N., Hordon-Zhura H.

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine

Numerous studies indicate that the formation of caries resistance of enamel is influenced by local and general factors [1,12,13,14,18]. An important condition for the formation of persistent enamel resistance, especially during its maturation, is mineralization. It is proved that complete mineralization provides considerable resistance of tooth enamel to acid and, conversely, insufficient mineralization contributes to the development of caries. According to Chukhray NL [16] in caries resistant enamel found it was found more calcium, fluorine, phosphorus, magnesium, iron compared to caries susceptible enamel. Oral fluid has a significant effect on the formation of caries-resistant enamel. According to Bezvushko EV [1,2], Vijayaprasad KE etc. [19] it was found that in caries-resistant individuals, the calcium content, mineralization potential of the oral fluid is higher than caries susceptible.

Decreased enamel caries resistance was revealed in persons with somatic pathology and living in environmentally unfavorable conditions [2,9,17]. Enamel resistance significantly reduces in the presence of plaque, which is the source of microorganisms, the hearth of fermentation of carbohydrates and the formation of organic acids [3]. On the background of reduction of general and local factors of resistance of an organism high activity of a microbial factor is shown, which also disturbs the processes of maturation of enamel [6,20,21].

Important role in the mineralization of enamel is also played by the processes of self-cleaning in the oral cavity, which are adversely affected by a number of local factors: the presence of malocclusions, especially the teeth crowding, retention points, bracket-systems, crowns, prosthetic structures, insufficient hygiene of the oral cavity.

Clinical studies indicate that complications in the form of demineralization often occur when used for the treatment of malocclusion with fixed orthodontic appliance. That's why there is a need for studies of enamel resistance in case of malocclusion and for the creation of adequate preventive measures for dental caries and periodontal diseases.

The purpose of the study is to evaluate the functional resistance of enamel in individuals with malocclusions.

Material and methods. There were examined 579 children aged 12-16 years with malocclusions and was determined the functional enamel resistance. Among examined children were 131 children (58,74±3,30%) with caries resistant enamel (CR), 418 (41,26±3,30%) – with reduced resistance (RR) and caries susceptible enamel (CS). Classification by DA Calvelis (1957) was used for the diagnostics of malocclusions. The functional resistance of the enamel was evaluated using TER by Okushko

VR, Kosareva LI. [8] in our modification [10]. To assess enamel resistance, children were divided into groups: caries-resistant enamel - resistance test 1-3 points, with reduced resistance - resistance test 4-5 points and caries-susceptible - more than 6 points. All data obtained were subjected to statistical analysis using Student's t test [5].

Results and discussion. The findings of the study testified that the prevalence of malocclusions in the examined children, on average, is 67,76±1,99%. There is a tendency to decrease with age the number of persons with orthodontic pathology among the examined group of children. Thus, it was found that from 12 to 16 years the prevalence of malocclusions decreased from 71,5±4,47% to 64,17±4,38%, $p>0,05$ (Fig.). It should be noted that the lowest incidence of malocclusions is found in the group of 16-year-old children. Moreover, from 12 to 13 years the prevalence of malocclusions decreases by 3,43%, from 13 to 14 years - by 2,49%, from 14 to 15 years - by 0,72% (that is, almost kept at the same level), and by 16 years it is reduced by 5,38%. The decrease in the prevalence of malocclusions in the examined children with age can be explained by the increase in the number of people undergoing orthodontic treatment due to increased motivation to improve their aesthetic appearance.

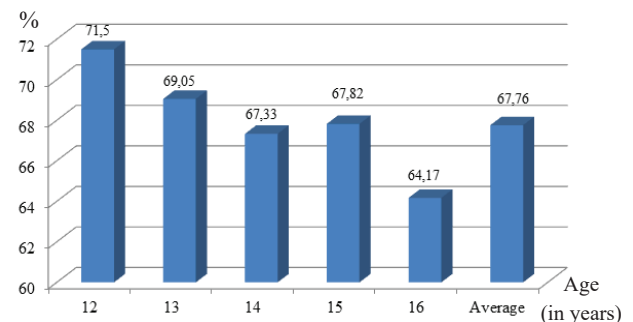


Fig. Prevalence of malocclusions in schoolchildren

In order to identify the relationship between enamel resistance level and the presence of orthodontic pathology among the examined children, we performed an enamel resistance analysis in individuals with and without malocclusions (Table 1). It was found that among children with caries resistant enamel, was revealed 35,22±2,48% persons with malocclusions and 51,97±3,75% without malocclusions ($p<0,01$), among children with reduced resistance and caries susceptible enamel the same difference is 64,78±2,48% and 48,03±3,75%, $p<0,01$.

Table 1. Prevalence of dental anomalies in children 12-16 years depending on the enamel resistance (in %)

Age of children (in years)	Number of children (in general)	Children with CR enamel		Children with RR and CS enamel	
		with malocclusion	without malocclusion	with malocclusion	without malocclusion
12	102	35,62±5,60	44,83±9,23	64,38±5,60##	55,17±9,23
13	126	40,23±5,26	56,41±7,94	59,77±5,26#	43,59±7,59
14	114	32,90±5,39	47,37±8,10	60,53±5,39###	52,63±8,10
15	87	37,29±6,30	57,14±9,35	62,71±6,30##	42,86±9,35
16	120	29,87±5,22	53,49±7,61*	70,13±5,22###	46,51±7,61*
In general	549	35,22±2,48	51,97±3,75**	64,78±2,48###	48,03±3,75**

note: p1 - is the degree of certainty with respect to caries resistant children: * - p<0,05; ** - p<0,01;

p2 - the degree of certainty between children with malocclusions with CR and RR-CS enamel:

- p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001

Table 2. Enamel resistance in children 12-16 years depending on the accumulated position of the teeth

Age of children (in years)	Number of children with crowding	Children with CR enamel		Children with RR and CS enamel	
		abs.	%	abs.	%
12	28	8	28,57±8,54	20	71,43±8,54**
13	37	13	35,15±7,85	24	64,86±7,85*
14	33	10	32,30±8,00	23	69,70±8,00**
15	32	10	31,24±8,19	22	68,76±8,19**
16	50	13	26,00±6,20	37	74,00±6,20***
In general	180	54	30,00±3,42	126	70,00±3,42***

note: p1 is the degree of certainty with respect to caries resistant children: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,01

In the age aspect, it was found that among children with caries resistant enamel from 12 to 16 years the number of persons with malocclusions is decreased by 16,14% (from 35,62±5,60% to 29,87±5,22%), whereas among children with reduced resistance and caries susceptible enamel - increases by 8,93% (from 64,38±5,60% to 70,13±5,22%). In children without malocclusions, no clear tendencies or dependencies were observed regardless of the level of enamel resistance.

Among all malocclusions, the most common is teeth crowding, which in the period of mixed dentition, according to various authors, reaches 35-50%. With the age, teeth crowding is almost self-regulating and in 80-90% cases from the period of mixed dentition goes into a period of permanent dentition with a prevalence of 69-72%. At the orthodontic appointment, this pathology occurs in 70% of patients and accompanies malocclusion in the sagittal, transversal, vertical directions. According to [4] from the period of mixed dentition to the permanent dentition the frequency of crowding of the frontal teeth increases in 2 times.

As among 12-16-year-old children, according to our research, 180 persons from 549 persons had a crowding (32,79±2,00%), we studied enamel resistance in children with this orthodontic pathology (Table 2). Thus, it was found that, according to the average data, among all children with crowding, 30,00±3,42% had caries-resistant enamel, whereas 70,00±3,42% had enamel with reduced resistance and caries-susceptible enamel, p<0,001. Moreover, in the group of 12-year-old children caries-resistant enamel in the group of children with this pathology was in 2,5 times less frequent than in children with the reduced resistance of enamel and CS enamel (p<0,01), in the group of 14-year-old children – in 2,16 times (p<0,01), in the group of 15-year-olds – in 2,20 times (p<0,01), in the group of children 16-year-old children – in 2,85 times (p<0,001).

It was found that among all children with teeth crowding was found 16,67±2,78% of persons with crowding of the upper teeth

and 83,33±2,78% - with crowding of the lower teeth. The data obtained indicate that 30,00±3,42% of children with crowding had caries-resistant enamel, while 70,00±3,42% had reduced resistance and caries-susceptible enamel. Among children with caries resistant enamel, in 18,52±5,29% of the persons was diagnosed the crowding of the upper teeth and in 81,48±5,29% - crowding of the lower teeth, among children with reduced resistance and caries susceptible enamel this ratio was 15,87±3,26% and 84,13±3,26%, respectively.

Thus, the results of the study showed that in children with CR enamel, malocclusions occur much more common compared to children with CS enamel. According to Chukhray NL, Vinar VA [16] in children of CS enamel, the structure of enamel is disturbed, which can be caused by disturbance of mineral metabolism, especially during the period of development and formation of the organism, including the dento-mandibular system. On the background of such disorders, there may be a tendency of development of dental caries and malocclusions. These data should be provided to children with malocclusions during preventive measures.

REFERENCES

1. Безвужко Е.В. Вміст мінеральних компонентів у ротовій рідині дітей, які проживають у різних екологічних умовах. // Новини стоматології. 2014. №1 (78). С. 96-98.
2. Безвужко Е. В. Структурно-функціональна резистентність емалі у дітей, які проживають у різних умовах навколишнього середовища. // Український стоматологічний альманах. 2014. № 3. С. 9–12.
3. Боровский Е. В., Леонтьев В. К. Кариесрезистентность. // Стоматология. 2002. № 5. С. 26–28.
4. Дмитренко М.І. Приріст та можливість саморегуляції скупченості фронтальних зубів із віком // Український стоматологічний альманах. – 2011. –№2. – С. 20-21.

5. Методичні рекомендації по статистичній обробці. [уклад. Смоляр Н. І., Федорів Я. М., Завойко Л. М. та ін]. Львів, 1995. 17 с.
6. Мікробна колонізація порожнини рота і рівень секреторного імуноглобуліну А в осіб з різною інтенсивністю карієсу / В. В. Черета, Т. О. Петрушанко, Г. А. Лобань, Т. В. Мамонтова // Український стоматологічний альманах. 2012. № 4. С. 19–21.
7. Окушко В. Р. Клиническая физиология эмали зуба. Киев : Здоров'я, 1984. 64 с.
8. Окушко В. Р. Наследственный фактор кариса в качестве эпигенетического феномена. // Інновації в стоматології. 2013. № 1. С. 43–46.
9. Остапко О. І. Взаємозв'язок хімічного складу емалі та стану твердих тканин постійних зубів у дітей, які постійно мешкають в умовах низького рівня сумарного забруднення довкілля. // Клінічна стоматологія. 2015. № 1. С. 45–51.
10. Пат. 121657 Україна, МПК А 61 В 1/24. Спосіб визначення структурно-функціональної резистентності емалі зубів у дітей / Смоляр Н. І., Чухрай Н. Л.; заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. № u201706580 ; заявл. 26.06.17 ; опубл. 11.12.17, Бюл. № 23.
11. Смоляр Н. І., Чухрай Н. Л. Соматическая патология как фактор, отягощающий формирование резистентности эмали постоянных зубов. // Стоматология. 2017. Т. 96, № 6. С. 44–47.
12. Сравнительный анализ психофизических особенностей клинически здоровых лиц со средней кариесрезистентностью гармоничного и тревожного типов личности / В. Г. Халтурина, В. Ф. Киричук, А. И. Кодочигова [и др.]. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 385–387.
13. Удод А. А., Зинкович И. И., Якубенко Е. Д. Биохимические исследования ротовой жидкости в оценке кариесрезистентности молочных зубов. // Питання експериментальної та клінічної медицини. 2013. Вип. 17, т. 2. С. 310–314.
14. Чухрай Н. Л. Взаємозв'язок між фізичними властивостями ротової рідини у дітей та резистентністю емалі. Вісник стоматології. 2017. № 2. С. 41–45.
15. Чухрай Н.Л. Дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну в ротовій рідині дітей з різними рівнями резистентності емалі.// Вісник стоматології. 2019. №1(106), Т.31. С. 79-83.
16. Чухрай Н. Л., Винар В. А. Мікротвердість емалі зубів із різним рівнем резистентності // Український стоматологічний альманах. 2017. № 3. С. 5–8.
17. Чухрай Н.Л., Лещук С.Є. Оцінка стану твердих тканин зубів у дітей з бронхіальною астмою в світлі нового індексу ВООЗ – Significant Index of Caries. // Вісник стоматології. 2019. №2, Т. 32. С. 54-57.
18. Шаковец Н. В., Лихорад Е. В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии. // Медицинский журнал. 2013. № 3. С. 7–11.
19. Vijayaprasad K.E., Ravichandra K.S., Vasa A.A., Relation of salivary calcium, phosphorus and alkaline phosphatase with the incidence of dental caries in children / Indian society pedodont. Preventive dent. 2010. Vol. 28, № 3. P. 156–161.
20. Sanui T1, Gregory RL Analysis of Streptococcus mutans biofilm proteins recognized by salivary immunoglobulin A. // Oral Microbiol Immunol. 2009. Vol. 24(5). P. 361-368.
21. Sendheera D., Cvitcovith D.H. Quorum sensing and biofilm formation by Streptococcus mutans.// Adv Exp Med Biol. 2008. Vol. 88. P. 631-178.

SUMMARY

ENAMEL RESISTANCE IN CHILDREN WITH MALOCCLUSIONS

Smolyar N., Lesitskiy M., Bezvushko E., Fur N., Hordon-Zhura H.

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ukraine

The purpose of the study was to evaluate the functional resistance of enamel in children with malocclusions. Material and research methods: there were examined 579 children aged 12-16 years with malocclusions and was determined the functional enamel resistance.

The data obtained in the study indicate that the prevalence of malocclusions among examined children, according to the average data, is 67,76±1,99%. There is a tendency to decrease the number of persons with orthodontic pathology with the age among the examined group of children. It was found that from 12 to 16 years the prevalence of malocclusions decreases from 71,5±4,47% to 64,17±4,38%, $p>0,05$. The lowest prevalence of malocclusions is found in the group of 16-year-old children. From 12 to 13 years the prevalence of malocclusions decreases by 3,43%, from 13 to 14 years – by 2,49%, from 14 to 15 years increases by 0,72%, and by 16 years decreases by 5,38%. The decrease in the prevalence of malocclusions in the group of examined children with age is explained by the increase in the number of persons who were orthodontic treated and were good motivated to improve their aesthetic appearance. Among children with caries resistant enamel (CR) 35,22±2,48% of persons were revealed with malocclusions and 51,97±3,75% - without maloc-

clusions, ($p<0,01$), among children with reduced enamel resistance (RR) and caries susceptible enamel (CS) – 64,78±2,48% and 48,03±3,75%, respectively, $p<0,01$. Among children with CR enamel from 12 to 16 years, the number of persons with malocclusions decreases by 16,14% (from 35,62±5,60% to 29,87±5,22%), and among children with RR and CS enamel – increases by 8,93% (from 64,38±5,60% to 70,13±5,22%). In children without malocclusions there are no clear trends, regardless of the enamel resistance level. It was found that among all children with crowding 30,00±3,42% persons had caries-resistant enamel, and in 70,00±3,42% of children the enamel was reduced resistant or caries-susceptible, $p<0,001$.

Thus, the results of the study showed that in children with CR enamel, malocclusions are much more common than in children with RR and CS enamel. In children with CS enamel, the enamel structure is resolved, which can be caused by a violation of the mineral metabolism, especially during the period of development and formation of the body. Against the background of such disorders, there may be susceptibility to the development of dental caries and malocclusions, which is important to consider when carrying out preventive measures.

Keywords: enamel resistance, children, malocclusions.

РЕЗЮМЕ

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭМАЛИ У ДЕТЕЙ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Смоляр Н.И., Лесицкий М.Ю., Безвужко Э.В., Фур Н.Б., Гордон-Жура Г.С.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

Целью исследования являлась оценка функциональной резистентности эмали у детей с зубочелюстными аномалиями. Функциональная резистентность эмали определялась у 579 детей в возрасте 12-16 лет с зубочелюстными аномалиями (ЗЧА) и без них. Установлено, что распространенность зубочелюстных аномалий у обследованных детей, в среднем, составляет 67,76±1,99%. Показатели распространенности ортодонтической патологии у детей с 12 до 16 лет снижается с 71,5±4,47% до 64,17±4,38% (p>0,05), самый низкий показатель распространенности ЗЧА выявлен у детей 16 лет. Установлено, что с 12 до 13 лет распространенность ЗЧА снижается на 3,43%, с 13 до 14 лет – на 2,49%, с 14 до 15 лет увеличивается на 0,72%, а к 16 годам снижается на 5,38%. Снижение распространенности ЗЧА с возрастом объясняется увеличением числа детей, которые находились на ортодонтическом лечении и мотивированы улучшить свой эстетический вид. Среди детей с кариесрезистентной эмалью 35,22±2,48% пациентов были с ЗЧА, а у 51,97±3,75% - без ЗЧА (p<0,01), среди детей со сниженной резистентностью и кариесвосприимчивой эмалью - 64,78±2,48% и 48,03±3,75%, соответственно, p<0,01.

У детей с кариесрезистентной эмалью с 12 до 16 лет распространенность ЗЧА снижается с 35,62±5,60% до 29,87±5,22%, а у детей со сниженной резистентностью и кариесвосприимчивой эмалью - увеличивается с 64,38±5,60% до 70,13±5,22%. У детей без зубочелюстных аномалий независимо от уровня резистентности эмали четких тенденций не прослеживается. Обнаружено, что среди всех детей со скученностью зубов 30,00±3,42% имели кариесрезистентную эмаль, а 70,00±3,42% детей эмаль сниженной резистентности или кариесвосприимчива, p<0,001.

Таким образом, результаты исследования показали, что у детей с кариесрезистентной эмалью значительно чаще встречаются зубочелюстные аномалии в сравнении с детьми с кариесвосприимчивой эмалью. У детей с кариесвосприимчивой эмалью нарушается ее структура, что, по всей вероятности, обусловлено нарушением минерального обмена, особенно в период развития и формирования организма. На фоне таких нарушений возникает восприимчивость к развитию кариеса зубов и зубочелюстных аномалий, что следует учитывать при проведении профилактических мероприятий.

რეზიუმე

მინანქრის რეზისტენტობა ყბა-კბილთა ანომალიების მქონე ბავშვებში

ნ.სმოლარი, მ.ლესიცი, ე.ბეზვუშკო, ნ.ფური, გ.გორდონ-ჟურა

ლვოვის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მინანქრის რეზისტენტობის შეფასება ყბა-კბილთა ანომალიების მქონე ბავშვებში.

მინანქრის ფუნქციური რეზისტენტობა განესაზღვრა 12-16 წლის ასაკის 579 ბავშვს ყბა-კბილთა ანომალიებით და ანომალიების გარეშე. დადგინდა, რომ ყბა-კბილთა ანომალიების გავრცელება გამოკვლეულ ბავშვებში, საშუალოდ, შეადგენს 67,76±1,99%-ს. გამოვლინდა ორთოდონტიული პათოლოგიის შემცირების ტენდენცია ასაკთან ერთად: 12-დან 16 წლამდე ყბა-კბილთა ანომალიების გავრცელება შემცირდა 71,5±4,47%-დან 64,17±4,38%-მდე (p>0,05); ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი აღინიშნა 16 წლის ასაკის ბავშვებში. დადგინდა, რომ 12-დან 13 წლამდე ყბა-კბილთა ანომალიების გავრცელება მცირდება 3,43%-ით, 13-დან 14 წლამდე - 2,49%-ით, 14-დან 15 წლამდე იზრდება 0,72%-ით, ხოლო 16 წლისთვის მცირდება 5,38%-ით. ეს ტენდენცია უნდა აისახოს იმ ბავშვების რაოდენობის მატებით, ვინც იმყოფებოდა ორთოდონტიულ მკურნალობაზე და მოტივირებულია ესთეტიკური მდგომარეობის გაუმჯობესებაზე. კარიესრეზისტენტული მინანქრის მქონე ბავშვთა 35,22±2,48% იყო ყბა-კბილთა ანომალიებით, 51,97±3,75% კი – ანომალიების გარეშე (p<0,01), დაქვეითებული რეზისტენტობის და კარიესისადმი მიდრეკილი მინანქრის მქონე ბავშვებში, შესაბამისად, 64,78±2,48% და 48,03±3,75%

(p<0,01). კარიესრეზისტენტული მინანქრის მქონეთა შორის ყბა-კბილთა ანომალიების გავრცელება 12-დან 16 წლამდე მცირდება 35,62±5,60%-დან 29,87±5,22%-მდე, ხოლო დაქვეითებული რეზისტენტობის და კარიესისადმი მიდრეკილი მინანქრის მქონე ბავშვებში იზრდება 64,38±5,60%-დან 70,13±5,22%-მდე.

ბავშვებში ყბა-კბილთა ანომალიების გარეშე, მინანქრის რეზისტენტობის დონის მიუხედავად, მკაფიო ტენდენცია არ იკვეთება. დადგინდა, რომ თანაკბილვის დარღვევების მქონე ბავშვების 30,00±3,42%-ს ჰქონდა კარიესრეზისტენტული მინანქარი, ბავშვების 70,00±3,42%-ის მინანქარი იყო დაქვეითებული რეზისტენტობით, ან კარიესისადმი მიდრეკილი (p<0,01).

ამრიგად, კვლევის შედეგების მიხედვით, კარიესრეზისტენტული მინანქრის მქონე ბავშვებში ყბა-კბილთა ანომალიების გავრცელების სისწორე მეტია, ვიდრე კარიესისადმი მიდრეკილ ბავშვებში. ამ უკანასკნელი კატეგორიის ბავშვებში ირღვევა მინანქრის სტრუქტურა, რაც განპირობებულია მინერალური ცვლის დარღვევით, განსაკუთრებით – ორგანიზმის განვითარების და ფორმირების პერიოდში. ასეთი დარღვევების ფონზე ვითარდება მიდრეკილება კბილების კარიესის და ყბა-კბილთა ანომალიების განვითარებისადმი, რაც გათვალისწინებული უნდა იყოს პროფილაქტიკური ღონისძიებების გატარებისას.

THE CONTENT OF NK CELLS AND THEIR SUBTYPES IN THE CASE OF DRUG-INDUCED JAW OSTEONECROSIS

Ivanyushko T., Polyakov K., Usatov D., Petruk P.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a serious complication after the treatment with antiresorptive drugs, such as bisphosphonates (BPs) and denosumab (Dmab), which are used for the treatment of osseal metastases. More than 65 % of the men with prostate cancer and almost 75% of the women with breast cancer have osseal metastases. ONJ may develop in 27.5% of the patients exposed to antiresorptive drugs [4,10,11,13,19].

The possible mechanisms of ONJ pathogenesis include, first of all, impaired bone remodeling. An important role is played by oral infection and altered immunity [2,7,12].

One of the important mechanisms for the development of osteonecrosis is the interaction between NK cells and osteoclasts. NK cells cause apoptosis of osteoclasts, which results in a sharp reduction of bone erosion [5].

The bisphosphonate drugs (zoledronate and alendronate) cause an increased release of the pro-inflammatory mediators by the osteoclasts, and thereby inhibit the cytotoxicity mediated by NK cells [18].

The development of the immune response of the organism to any influence is accompanied by changes in the subpopulation composition, as well as by appearance of membrane and intracellular markers on their cell surface. The determination of the subpopulation composition of the lymphocytes serves as a diagnostic indicator, which makes it possible to assess the course of the processes occurring in the organism.

One of the most important populations of immune cells are NK cells (natural killer cells), which possess cytolytic activity against the target cells, and are involved in the regulation of the innate and adaptive immune responses through the secretion of many chemokines and cytokines, thus amplifying and modulating the immune response [1,6,9]. They consist of phenotypically different subsets with various functional properties [15,17].

Two main subpopulations are identified among the population of circulating NK cells. One of them expresses the CD16 subpopulation and a low level of the CD56 subpopulation (CD16⁺ (or high) CD56^{dim}). The other one expresses the CD56 subpopulation; however, the CD16 subpopulation is represented on them in low density or is completely absent (CD16⁻ (or low)CD56^{bright}).

The CD16^{high}CD56^{dim} subpopulation amounts to approximately 80-90% of NK cells in the peripheral blood and has high cytolytic activity. The CD16⁻ (or low)CD56^{bright} subpopulation amounts to approximately 10-20% of the total number of NK cells. In response to IL-2 stimulation, this population of cells can secrete IFN- γ , TNF- β , IL-10, IL-13, GM-CSF, and some other cytokines, and has lower cytolytic activity [3]. The NK and NK-T cells, being the components of the innate immune system, play a decisive role in the antitumor immunity [8,14,16].

The relative number of NK cells and their activity significantly change during the neoplastic processes and viral infections, as well as in the case of a purulent inflammation, autoimmune diseases, and during other processes.

The study was aimed at assessing the population structure of lymphocytes and the subpopulation composition of NK cells in the peripheral blood of humans in the case of drug-induced ONJ for improving the quality of diagnosis, the treatment, and the prevention of ONJ.

Material and methods. Thirty patients were examined, including 15 patients with drug-induced osteonecrosis of the jaw (DI-ONJ), 10 healthy individuals, and five patients with PID of the maxillofacial region, with phlegmons of the submandibular space.

The patients with DIONJ included 10 men and five women. The age of the patients ranged from 49 to 77 years. From the anamnesis of the disease: all the patients with DIONJ had previously received treatment for oncological diseases (prostate cancer, breast cancer), surgery, and chemotherapy due to the presence of metastases. The patients had received BPs — injections of the Zometa drug (zoledronic acid) for 1.5-3 years. All the patients had been intravenously administered 4 mg of zoledronic acid every four weeks.

Upon admission to the Maxillofacial Surgery Clinic of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, the patients complained of pain and fistulas with purulent discharge in the oral cavity, which occurred after odontectomy.

All the patients with DIONJ had areas of mucous membrane necrosis in the oral cavity in the area of the extracted teeth, along with exposure of the bone tissue of the alveolar process, and unsatisfactory hygienic state of the oral cavity and sanation result. Fistulous passages with purulent discharge were present on the skin. Five patients had previously received surgical treatment with partial jaw resection. These patients were readmitted due to a relapse of osteonecrosis after the previous surgical treatment. Computed tomography (CT) scans showed multiple foci of bone destruction, osteoporosis, and bone tissue resorption of varying prevalence.

The treatment was performed according to the following scheme: seven days before surgery — the treatment of oral wounds with 0.05% chlorhexidine solution one – two times a day, antibiotic therapy (clindamycin — 150 mg four times a day); after that, surgery — osteonecrectomy — was made with complete layered wound closure; antibacterial therapy in the post-surgery period (ceftriaxone — 1.0 g two times a day intramuscularly for seven days); hospital admission for up to seven days after surgery; and removal of stitches outpatiently.

The population composition of lymphocytes and the subpopulation composition of NK cells in the peripheral human blood were assessed by laser flow cytometry using monoclonal antibodies with a four-color marker. The study was performed on a FACS Canto II flow cytometer manufactured by Becton Dickinson (BD), USA.

The work was performed at the Department of Immunodiagnosics and Immunocorrection of the Federal State Budgetary Establishment State Research Center of the Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

The SPSS Statistics software package version 17.0 (Inc., Chicago, USA) was used for statistical data processing. For assessing the trend of the quantitative traits, the median was chosen, and for the interval assessment — the 5 – 95 percentiles were chosen, since the studied samples did not obey the normal distribution law.

Results and discussion. In the patients with DIONJ, the leukocyte counts did not significantly differ from those in the healthy individuals (Table 1). In contrast, in the patients with PID in the maxillofacial area, an increased level of leukocytes was noted ($p < 0.05$).

Table 1. The population composition of the lymphocytes in the examined individuals M0 (5; 95)

Indicator	Healthy individuals (n=10)	The group of the patients with PID (n=5)	The group of the patients with DIONJ (n=15)
Leukocytes, abs.	7,500 (7,000; 7,800)	10,700 (9,000; 15,000) *	6,400 (5,700; 10,000) **
Lymphocytes, %	29 (23; 33)	17 (16; 23) *	19 (17; 32) *
Lymphocytes, abs.	2,030 (1,794; 2,475)	1,523 (1,046; 1,921) *	1,482 (1,152; 1,950) *
CD3 ⁺ (T-lymphocytes), %	73 (72; 75)	56 (51; 71) *	76 (71; 81) **
CD3 ⁺ , abs.	1,462 (1,346; 1,807)	1,819 (1,762; 1,978)	1,200 (876; 1,318) ***
CD3 ⁺ CD16 ⁺ /56 ⁺ , %	15 (13; 18)	31 (19; 38) *	13 (9; 17) ***
CD3 ⁺ CD16 ⁺ /56 ⁺ , abs	371 (233; 382)	564 (481; 623) *	196 (181; 334) ***
CD3 ⁺ CD16 ⁺ /56 ⁺ , %	7 (3; 8)	4 (3; 6) *	9 (6; 28) ***
CD3 ⁺ CD16 ^{+(or high)} 56 ^{dim} , % (relative to the total level of NK cells) cytolytic	97 (96.6; 97.9)	96.7 (95.1; 98.6)	98.6 (97.4; 99.18) ***
CD3 ⁺ CD16 ^{-(or low)} 56 ^{bright} , % (relative to the total level of NK cells) cytokine-producing	3 (2.1; 3.4)	3.3 (1.4; 4.9)	1.4 (0.82; 2.6) ***

note: * – the veracity of the differences with the healthy individuals,
** – the differences between the groups of the patients ($p < 0.05$)

The level of lymphocytes, in relative and absolute terms, reduced both in the patients with DIONJ and in the patients with PID in the maxillofacial area, in contrast to the healthy individuals ($p < 0.05$). No difference was found in the indicators between these groups of patients.

The determination of the T-lymphocyte population (CD3⁺) showed that their level in relative terms was lower only in the patients with PID, and was significantly different from that in the patients with DIONJ ($p < 0.05$).

In absolute terms, the level of T-lymphocytes (CD3⁺) was lower in the patients with DIONJ and was significantly different from that in the healthy individuals and the patients with PID ($p < 0.05$).

The total population of NK cells (CD3-CD16⁺/56⁺) in the patients with DIONJ was different from that in the healthy individuals and the patients with PID in the maxillofacial region. In the patients with DIONJ, the population of NK cells (CD3-CD16⁺/56⁺) was lower in relative terms by 25% in 50 % of the patients, and in absolute terms — by 45% in 75% of the patients, compared to the healthy individuals ($p < 0.05$). In contrast, in the patients with PID, the population of NK cells (CD3-CD16⁺/56⁺) was twice greater, compared to that in the healthy individuals, and three times greater, compared to the population in the patients with DIONJ ($p < 0.05$). In the patients with DIONJ, not only the total number of NK cells but also the level of the subtypes of NK cells differed. Their imbalance was noted. Relative to the common NK cells, the level of cytolytic subtypes of NK cells (CD3-CD16^{+(or high)}56^{dim}) was elevated, and the level of cytokine-producing cells (CD3-CD16^{-(or low)}56^{bright}) was reduced, compared to the healthy individuals ($p < 0.05$). In the healthy individuals, the median of cytolytic NK cells (CD3-CD16^{+(or high)}56^{dim}) was 97 (percentiles 96.6; 97.9), while that of the cytokine-producing NK cells (CD3-CD16^{-(or low)}56^{bright}) was 3 (percentiles 2.1, 3.4). In the patients with DIONJ, the median of cytolytic NK cells (CD3-CD16^{+(or high)}56^{dim}) was 98.6 (percentiles 97.4, 99.18), and that of the cytokine-producing cells (CD3-CD16^{-(or low)}56^{bright}) — 1.4 (percentiles 0.82, 2.6).

In the case of PID, the level of cytolytic NK subtypes (CD3-CD16^{+(or high)}56^{dim}) and that of the cytokine-producing cells (CD3-CD16^{-(or low)}56^{bright}) were not different from the norm.

The level of subtypes of NK-T cells (CD3+CD16⁺/56⁺) with supercytolytic activity was on average elevated 3.5 times in the patients with DIONJ, compared to the healthy individuals ($p < 0.05$). In the patients with PID, in contrast to the healthy individuals and the patients with DIONJ, the level of subtypes of NK-T cells (CD3+CD16⁺/56⁺) was 1.5–3.0 times lower. In the healthy individuals, the median of NK-T cells (CD3+CD16⁺/56⁺) was 7 (percentiles 3; 8), in the patients with PID — 4 (percentiles 3; 6), and in the patients with DIONJ — 9 (percentiles 6, 28), respectively.

In the patients with DIONJ, after the surgical treatment, the relative and absolute levels of lymphocytes and that of NK cells (CD3-CD16⁺/56⁺) normalized on the seventh day, while the level of NK-T cells (CD3+CD16⁺/56⁺) sharply decreased. The level of T-lymphocytes (CD3⁺) remained low in relative terms. The level of NK cells subtypes did not change after the treatment; the level of NK cytolytic cells (CD3-CD16^{+(or high)}56^{dim}) remained high, and the level of cytokine-producing cells (CD3-CD16^{-(or low)}56^{bright}) remained low (Table 2).

In the patients with DIONJ, in contrast to the healthy individuals, the most significant was the reduction of the level of lymphocytes and the overall population of NK cells (Table 1). Imbalance of the subtypes of NK cells was noted. As to the total level of NK cells, the level of cytolytic subtypes of NK cells was elevated, while the level of the cytokine-producing cells was lowered. The level of the subtypes of NK-T cells with supercytolytic activity was also elevated. In the patients with PID of the maxillofacial region, in contrast to patients with DIONJ, the typical signs of the inflammatory process were expressed. On the background of severe leukocytosis, the level of lymphocytes and the population of T-lymphocytes (CD3⁺) were reduced. An increase in the level of the total population of NK cells was typical; however, the levels of cytolytic and cytokine-producing NK cells were within the norm. In contrast to patients with DIONJ, the level of the subtypes of NK-T cells with supercytolytic activity was reduced.

After the surgical treatment, no cardinal changes in the lymphocyte population composition were observed in the patients with DIONJ. The level of the subtypes of NK cells did not change after the treatment, the level of cytolytic NK cells remained high, and the level of the cytokine-producing cells remained low.

Table 2. The population composition of the lymphocytes with DIONJ before and after the treatment M0 (5; 95)

Indicator	Healthy individuals (n=10)	The group of the patients with DIONJ before the treatment (n=15)	The group of the patients with DIONJ after the treatment (n=7)
Leukocytes, abs.	7,500 (7,000; 7,800)	6,400 (5,700; 10,000)	7,600 (6,000; 9,000)
Lymphocytes, %	29 (23; 33)	19 (17; 32)	26 (18; 32)
Lymphocytes, abs.	2,030 (1,794; 2,475)	1,482 (1,152; 1,950)	2,270 (1,420; 2,700)
CD3 ⁺ (T-lymphocytes), %	73 (72; 75)	76 (47; 81)	65 (57; 76) *
CD3 ⁺ , abs.	1,462 (1,346; 1,807)	1,269 (876; 1,424) *	1,319 (1,200; 1,418) *
CD3CD16 ⁺ /56 ⁺ , %	15 (13; 18)	14 (9; 18)	13 (10; 17)
CD3CD16 ⁺ /56 ⁺ , abs	371 (233; 382)	196 (181; 334) *	351 (207; 383) **
CD3 ⁺ CD16 ⁺ /56 ⁺ , %	7 (3; 8)	9 (6; 28) *	5 (1; 8) **
CD3CD16 ^{+(or high)} 56 ^{dim} , % (relative to the total level of NK cells) cytolytic	97 (96.6; 97.9)	98.5 (97.1; 98.6) *	98.6 (97.4; 99.18) *
CD3CD16 ^{-(or low)} 56 ^{bright} , % (relative to the total level of NK cells) cytokine-producing	3 (2.1, 3.4)	1.5 (1.4; 2.9) *	1.4 (0.82; 2.6) *

note: * – the veracity of the differences with the healthy individuals, ** – the differences between the groups of the patients ($p < 0.05$)

Thus, the population composition of lymphocytes in the peripheral blood of the patients with DIONJ was different from that in the healthy individuals and the patients with PID of the maxillofacial area. This pathology was accompanied by a reduction of the innate defense factors, as evidenced by the reduction in the total population of NK cells, as well as by the imbalance of the subtypes of NK cells, the high level of cytolytic NK cells and NK-T cells with supercytolytic activity and a reduction of the population of cytokine-producing NK cells. The imbalance of NK cells (the natural killer cells) may be an indicator of unfavorable prognosis for osteonecrosis treatment.

The surgical treatment (osteonecrectomy) promoted effective recovery and the possibility of replacing the post-surgery defect. However, in the peripheral blood, no drastic changes occurred in NK lymphocytes and their subtypes, which in the long term might result in a relapse and repeated surgery.

The modern method of studying the content of NK lymphocytes and their subtypes in the patients with DIONJ may be recommended for diagnosis and prediction of complications, and for determining the effectiveness of the treatment.

Conclusion. The studies have shown that the mechanisms of innate immunity play a key role in the ONJ pathogenesis. This pathology is characterized by a low level of innate protection factors, as evidenced by the reduction of the total population of NK cells, and the imbalance of the NK cells subtypes. The high content of cytolytic NK cells and NK-T cells and a low level of NK cytokine-producing cells were noted. The imbalance of NK cells (the natural killer cells) was an indicator of unfavorable prognosis for the osteonecrosis treatment. The surgical treatment (osteonecrectomy) promoted effective recovery and the possibility of replacing the post-surgery defect. However, in the peripheral blood, no drastic changes occurred in NK lymphocytes and their subtypes, which in the long term might result in relapse. The modern method of studying the content of NK lymphocytes and their subtypes in the patients with ONJ may be recommended for diagnosing and predicting complications, and for determining the effectiveness of the treatment.

REFERENCES

1. Babaskina LI, Litvinova TM, Babaskin DV, Savinova OV, Winter EA. Influence of Flavonoids on the Cytotoxic Activ-

ity of Mononuclear Blood Cells in Model Tests. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 30(7(12)): 1900-1904. Doi: 10.3889/oamjms.2019.331.

2. Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. Curr Osteoporos Rep 2018; 16(5): 584-595.

3. Cooper MA, Fehniger TA and Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cells subsets. Trends Immunol 2001; 22(11): 633-40.

4. Eleutherakis-Papaikovou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. European Journal of Cancer Care (Engl) 2017; 26(6): e12787. Retrieved from: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.wiley-ecc-v-26-i-6-ecc12787>

5. Feng S, Madsen SH, Viller NN, Neutzsky-Wulff AV, Geisler C, Karlsson L and Söderström K. Interleukin-15-activated natural killer cells kill autologous osteoclasts via LFA-1, DNAM-1 and TRAIL, and inhibit osteoclast-mediated bone erosion in vitro. Immunology 2015; 145(3): 367-79.

6. Filipovic I, Sönnnerborg I, Strunz B, Friberg D, Cornillet M, Hertwig L, Ivarsson MA, Björkström N.K. 29-Color Flow Cytometry: Unraveling Human Liver NK Cell Repertoire Diversity. Front Immunol 2019; 19(10). Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02692/full>

7. Gao SY, Lin RB, Huang SH, Liang YJ, Li X, Zhang SE, Ouyang DQ, Li K, Zheng GS, Liao GQ. PDGF-BB exhibited therapeutic effects on rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw by enhancing angiogenesis and osteogenesis. Bone 2019; 29: 115117.

8. Hu J, Wang E, Liu L, Wang Q, Xia D, Bai W, Tie J, Li X, Yuan J, Yang S, Jiang D, Shi J, Sun Y, Wang J, Zhang C, Niu J, Li K, He C, Guo W, Lv Y, Chen H, Yuan X, Yu T, Wang Z, Luo B, Han N, Zhu Y, Yin Z, Fan D, Zhang Z, Yang K, Han G. Sorafenib may enhance antitumour efficacy in hepatocellular carcinoma patients by modulating the proportions and functions of natural killer cells. Invest New Drugs. 2019; 13.

9. Kaur K, Cook J, Park SH, Topchyan P, Kozłowska A, Ohanian N, Fang C, Nishimura I, Jewett A. Novel Strategy to Expand Super-Charged NK Cells with Significant Potential to Lyse and Differentiate Cancer Stem Cells: Differences in NK Expansion and Function between Healthy and Cancer Patients. Front Immunol 2017; 5(8). Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00297/full>

10. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1): 3-23.
11. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Dabagh RA, Davison KS, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017; 20(1): 8-24.
12. Manzano-Moreno FJ, Ramos-Torrecillas J, De Luna-Bertos E, Reyes-Botella C, García-Martínez O, Ruiz C. Effect of Clodronate on Antigenic Profile, Growth, and Differentiation of Osteoblast-Like Cells. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74(9): 1765-70.
13. Marconcini S, Giammarinaro E, Cosola S, Genovesi AM, Covani U. Mandibular Osteonecrosis Associated with Anticancer Therapy (Esomeprazole). *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019; 6. Retrieved from: <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/1279/1813>
14. Minetto P, Guolo F, Pesce S, Greppi M, Obino V, Ferretti E, Sivori S, Genova C, Lemoli RM, Marcenaro E. Harnessing NK Cells for Cancer Treatment. *Front Immunol* 2019; 6(10): 2836. Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02836/full>
15. Pfefferle A, Jacobs B, Netskar H, Ask EH, Lorenz S, Clancy T, Goodridge JP, Sohlberg E, Malmberg KJ. Intra-lineage Plasticity and Functional Reprogramming Maintain Natural Killer Cell Repertoire Diversity. *Cell Rep.* (March 13, 2019). Retrieved from: <https://ssrn.com/abstract=3353222>
16. Rezaeifard S, Safaei A, Talei A, Faghhi Z, Erfani N. NK, NKT and Invariant-NKT Cells in Tumor Draining Lymph Nodes of Patients with Breast Cancer. *Iran J Immunol* 2019; 16(4): 291-298.
17. Tiwary S, Berzofsky JA, Terabe M. Altered Lipid Tumor Environment and Its Potential Effects on NKT Cell Function in Tumor Immunity. *Front Immunol* 2019; 18(10). Retrieved from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02187/full>.
18. Tseng HC, Kanayama K, Kaur K, Park SH, Park S, Kozłowska A, Sun S, McKenna CE, Nishimura I, Jewett A. Bisphosphonate-induced differential modulation of immune cell function in gingiva and bone marrow in vivo: role in osteoclast-mediated NK cell activation. *Oncotarget* 2015; 21(6(24)): 20002-20025
19. Turner B, Drudge-Coates L, Ali S, Pati J, Nargund V, Ali E, Cheng L, Wells P. Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving Bone-Targeted Therapies: An Overview-Part I. *Urol Nurs* 2016; 36(3): 111-6, 154.

SUMMARY

THE CONTENT OF NK CELLS AND THEIR SUBTYPES IN THE CASE OF DRUG-INDUCED JAW OSTEONECROSIS

Ivanyushko T., Polyakov K., Usatov D., Petruk P.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The goal of the study is assessing the population structure of lymphocytes and the subpopulation composition of NK cells in the peripheral blood of humans in the case of drug-induced osteonecrosis of the jaw for improving the quality of diagnosis, treatment, and prevention of osteonecrosis of the jaw.

Thirty patients were examined, including 15 patients with drug-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ), 10 healthy individuals, and five patients with pyoinflammatory diseases of the maxillofacial region, aged 49 to 77. Every four weeks, the patients had been receiving 4 mg intravenous injections of bisphosphonates (the Zometa preparation (zoledronic acid)) for 1.5 – 3 years. The study was performed on a FACS Canto II flow cytometer manufactured by Becton Dickinson (BD), USA.

In the patients with ONJ, an imbalance of the NK cell subtypes was observed. As to the common NK cells, the level of sub-

types of cytolytic NK cells (CD3-CD16+(or high)56dim) was elevated, and the level of cytokine-producing cells (CD3-CD16-(or low) 56bright) was reduced, compared to the healthy individuals ($p<0.05$). In the patients with ONJ, after the surgical treatment, the relative and absolute levels of lymphocytes and the total level of NK cells (CD3-CD16+/56+) normalized on the seventh day. The level of NK cells subtypes did not change after the treatment.

This pathology is characterized by a low level of innate protection factors, as evidenced by the reduction of the total population of NK cells, and the imbalance of NK cells subtypes. The imbalance of NK cells (the natural killer cells) was an indicator of unfavorable prognosis for osteonecrosis treatment.

Keywords: drug-induced osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, innate immunity, subpopulation composition of lymphocytes, NK lymphocytes and their subtypes.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ НК-КЛЕТОК И ИХ СУБТИПОВ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ОСТЕОНЕКРОЗЕ ЧЕЛЮСТЕЙ

Иванюшко Т.П., Поляков К.А., Усатов Д.А., Петрук П.С.

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия*

Целью исследования являлась оценка популяционного состава лимфоцитов и субпопуляционного состава НК-

клеток в периферической крови человека при медикаментозном остеонекрозе челюстей для улучшения качества

диагностики, лечения и профилактики. Клинический материал собран на базе клиники челюстно-лицевой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Обследованы 30 пациентов, из них 15 пациентов с медикаментозным остеонекрозом челюстей (МОН), 10 здоровых лиц и 5 больных гнойно-воспалительными заболеваниями (ГВЗ) челюстно-лицевой области в возрасте от 49 до 77 лет. Ранее пациентам с МОН проведено лечение по поводу онкологического заболевания (рак предстательной железы, рак молочной железы), оперативное вмешательство и курсы химиотерапии в связи с наличием метастазов. Пациенты принимали бисфосфонаты - препарат Зомета (золедроновая кислота) в инъекциях в течение 1,5-3 лет, в дозе 4 мг внутривенно, в 4 недели 1 раз. Методом проточной лазерной цитометрии с использованием моноклональных антител с четырехцветной меткой проводили оценку популяционного состава лимфоцитов и субпопуляционного состава естественных клеток-киллеров (NK-клеток) в периферической крови человека. Исследование проведено на проточном цитофлуориметре FACSCanto II, (Becton Dickinson, USA). Обследование пациентов проводили до и после остеонекрэктомии с ушиванием раны.

Показатели общей популяции NK-клеток (CD3-CD16+/56+) у больных МОН отличались от таковых у здоровых лиц и больных ГВЗ. У больных МОН уровень популяции NK-клеток (CD3-CD16+/56+) был снижен по относительным показателям на 25% у 50% обследованных, а по абсолютным показателям на 45% у 75% обследованных в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$). В отличие от них у больных ГВЗ уровень популяции NK-клеток (CD3-CD16+/56+) был повышен в 2 раза в сравнении с показателями у здоровых лиц и в 3 раза в сравнении с показателями у больных МОН ($p < 0,05$). У больных МОН отмечался дисбаланс субтипов NK-клеток. Относительно общих NK-клеток уровень субтипов NK-клеток цитолитических (CD3-CD16+(or high) 56dim) был повышен, а цитокинпродуцирующих (CD3-CD16-(or low) 56bright) - снижен в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Уровень субтипов NK-Т-клеток (CD3+CD16+/56+) с суперцитолитической активностью повышен у больных МОН в сравнении со здоровыми лицами, в среднем, в 3,5 раза ($p < 0,05$). После проведенного хирургического лечения на 7 сутки у больных МОН нормализовались относительные и абсолютные показатели лимфоцитов и общих NK-клеток (CD3-CD16+/56+), а NK-Т - клеток (CD3+CD16+/56) резко понизились. Уровень Т-лимфоцитов (CD3+) в относительных показателях оставался по-прежнему низким. Уровень субтипов NK - клеток после лечения не изменился, уровень NK-клеток цитолитических (CD3-CD16+(or high) 56dim) оставался высоким, а цитокинпродуцирующих (CD3-CD16-(or low) 56bright) низким. Исследования показали, что механизмы врожденного иммунитета играют ключевую роль в патогенезе МОН. Данная патология характеризуется низким уровнем врожденных факторов защиты, о чем свидетельствует снижение общей популяции NK-клеток и дисбаланс их субтипов. Отмечается высокое содержание цитолитических NK-клеток и NK-Т-клеток и низкое NK-клеток цитокинпродуцирующих. Дисбаланс NK-клеток является показателем плохого прогноза течения остеонекроза. Хирургическое лечение (остеонекрэктомия) способствует эффективной санации и возможности замещения послеоперационного дефекта. Однако в периферической крови кардинальных изменений NK-лимфоцитов и их подтипов не происходит, что в отда-

ленный период может привести к рецидивам. Современный метод исследования содержания NK-лимфоцитов и их субтипов у пациентов с МОН может быть рекомендован для диагностики, прогноза осложнений, а также определения эффективности лечения.

რეზიუმე

NK-უჯრედების და მათი ქვეტიპების შემცველობების მდიაკამენტური ოსტეონეკროზის დროს

ტივანიუშკო, კპოლიაკოვი, დ.უსატოვი, პპეტრუკი

მოსკოვის ი. სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიმფოციტების პოპულაციური შემადგენლობის და NK (კილერი)-უჯრედების სუბპოპულაციური შემადგენლობის შეფასება პერიფერიულ სისხლში ყვების მდიაკამენტური ოსტეონეკროზის დროს დაავადების დიაგნოსტიკის, მკურნალობისა და პროფილაქტიკის გაუმჯობესებისათვის.

კლინიკური მასალა შეგროვილი იყო მოსკოვის ი. სეჩენოვის სახ. I სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ყბა-სახის ქირურგიის კლინიკის ბაზაზე.

გამოკვლეულია 49-77 წლის ასაკის 30 პაციენტი, მათგან 15 - ყვების მდიაკამენტური ოსტეონეკროზით, 10 ჯანმრთელი პირი და 5 პაციენტი ყბა-სახის მიდამოს ჩირქოვან-ანთებით დაავადებით. პაციენტებს ყვების მდიაკამენტური ოსტეონეკროზით ადრე ჩატარებული ჰქონდათ მკურნალობა ონკოლოგიური დაავადების (პროსტატის კიბო, სარძევე ჯირკვლის კიბო) გამო - ქირურგიული ჩარევა და ქიმიოთერაპიის კურსები მეტასტაზების არსებობის გამო. პაციენტები იღებდნენ ბისფოსფონატებს - პრეპარატ ზომეტას, ინიექციების სახით, 1,5-3 წლის განმავლობაში, დღით 4 მგ ინტრავენურად, 4 კვირაში ერთხელ. გამდინარე ლაზერული ციტომეტრიის მეთოდით მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით ოთხჯერ ნიშნით ფასდებოდა ლიმფოციტების პოპულაციური და NK (კილერი)-უჯრედების სუბპოპულაციური შემადგენლობა პერიფერიულ სისხლში. კვლევა ტარდებოდა გამდინარე ციტოფლუორიმეტრზე FACSCanto II, (Becton Dickinson, USA). პაციენტების კვლევა ჩატარდა ოსტეონეკრექტომიამდე და შემდეგ, ჭრილობის გაკერვით.

NK-უჯრედების საერთო პოპულაციის მაჩვენებლები (CD3-CD16+/56+) პაციენტებში მდიაკამენტური ოსტეონეკროზით განსხვავდებოდა ჯანმრთელი პირებისა და ყბა-სახის მიდამოს ჩირქოვან-ანთებით დაავადების მქონე პირთა მონაცემებისაგან. ამ უკანასკნელთა NK-უჯრედების პოპულაციის (CD3-CD16+/56+) დონე შემთხვევათა 50%-ში შედარებით მაჩვენებლების მიხედვით 25%-ით დაქვეითებული იყო, ხოლო აბსოლუტური მაჩვენებლების მიხედვით - 45%-ით გამოკვლეულთა 75%-ში, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით ($p < 0,05$). მათგან განსხვავებით, ჩირქოვან-ანთებით დაავადების მქონე პაციენტებში NK-უჯრედების პოპულაციის (CD3-CD16+/56+) მაჩვენებლები მომატებული იყო 2-ჯერ ჯანმრთელ პირებთან შედარებით და 3-ჯერ მდიაკამენტური ოსტეონეკროზის მქონე პირებთან შედარებით ($p < 0,05$). ამ უკანასკნელთა შორის აღინიშნა დისბალანსი NK-უჯრედების ქვეტიპებს

შორის. NK-უჯრედებთან შედარებით, NK-უჯრედების ციტოლიზური ქვეტიპის (CD3-CD16+(or high) 56dim) დონე მომატებული იყო, ხოლო ციტოკინმაპროდუცირებელისა (CD3-CD16-(or low) 56bright) - შემცირებული, ჯანმრთელ პირებთან შედარებით ($p<0,05$). NK-უჯრედების სუპერციტოლიზური აქტივობის მქონე ქვეტიპის დონე პაციენტებში მედიკამენტური ოსტეონეკროზით მომატებული იყო, საშუალოდ, 3,5-ჯერ ჯანმრთელ პირებთან შედარებით ($p<0,05$). ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ მე-7 დღეს პაციენტებში მედიკამენტური ოსტეონეკროზით ლიმფოციტების შედარებითი და აბსოლუტური მანუენებლები და NK-უჯრედების საერთო მანუენებლები (CD3-CD16+/56+) ნორმალისდა, ხოლო NK-T-უჯრედებისა – მკვეთრად შემცირდა. T-ლიმფოციტების (CD3+) დონე შედარებით მანუენებლებში კვლავაც რჩება დაბალი. NK-უჯრედების ქვეტიპების დონე მკურნალობის შემდეგ არ შეცვლილა: NK-უჯრედების ციტოლიზური ქვეტიპის (CD3-CD16+(or high) 56dim) დონე რჩება მაღალი, ხოლო ციტოკინმაპროდუცირებელისა (CD3-CD16-(or low) 56bright) - დაბალი.

კვლევის შედეგებით ირკვევა, რომ თანდაყოლილი იმუნიტეტის მექანიზმები საკვანძო როლს ასრუ-

ლებს მედიკამენტური ოსტეონეკროზის პათოგენეზში. აღნიშნული პათოლოგია ხასიათდება დაცვის თანდაყოლილი ფაქტორების დაბალი დონით, რაზეც მეტყველებს NK-უჯრედების საერთო პოპულაციის შემცირება, ასევე, NK-უჯრედების ქვეტიპების დისბალანსი. აღინიშნება ციტოლიზური NK-უჯრედების და NK-T-უჯრედების მაღალი შემცველობა და ციტოკინმაპროდუცირებელი NK-უჯრედების დაბალი შემცველობა. NK-უჯრედების დისბალანსი წარმოადგენს ოსტეონეკროზის მიმდინარეობის ცუდ პროგნოზულ ფაქტორს. ქირურგიული მკურნალობა (ოსტეონექტომია) ხელს უწყობს ეფექტურ სანაცხადს და ოპერაციის შემდგომი დევექტის შევსებას. თუმცა, NK-ლიმფოციტების და მათი ქვეტიპების კარდინალური ცვლილებები პერიფერიულ სისხლში არ ვითარდება, რამაც შესაძლოა რეციდივები გამოიწვიოს გრძელვადიან პერიოდში. მედიკამენტური ოსტეონეკროზის მქონე პაციენტებში NK-ლიმფოციტების და მათი ქვეტიპების შემცველობის კვლევის თანამედროვე მეთოდების გამოყენება შესაძლოა რეკომენდებულ იქნას დაავადების დიაგნოსტიკის და გართულებათა პროგნოზირების, ასევე, მკურნალობის ეფექტურობის განსაზღვრისათვის.

DIVERSITY OF TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA

Antonenko M., Reshetnyk L., Zelinskaya N., Stolyar V., Revych V.

Bogomolets National Medical University, Institute of Postgraduate Education, Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine

Generalized parodontal diseases (GPD) consistently occupy one of the leading places in the structure of dental diseases. According to epidemiological researches, these diseases affect more than 95% of the world's population over 45 years, and among people aged 31-44 years, the prevalence of pathology is over 75%, which indicates not only high levels of morbidity, but also a significant reduction in the patients' age [4]. In the structure of parodontal diseases, 90% of it are inflammatory and dystrophic-inflammatory processes and the authors note a steady trend towards the predominance of dystrophic-inflammatory processes over inflammatory ones, which is a matter of serious concern [5].

Aesthetic dissatisfaction with the condition of the soft tissues of the parodontium and the inferiority of the dentition begins to dominate in the human mind, which impairs the quality of life, makes it impossible to adequately integrate into society. Early tooth loss significantly affects the adaptive mechanisms of the entire dental-maxillary system, which ensures the incongruence of all parts of the masticatory system [3]. The etiopathogenetic mechanisms of GPD development are not fully disclosed, which makes it difficult to take preventive measures, as well as to obtain sustainable treatment results.

In the literature, most scientists pay special attention to the pathogenesis of generalized parodontitis (GP) quantitative and qualitative composition of oral biofilm, the state of immunological reactivity, local immunity, biochemical changes, genetic characteristics and diseases of internal organs [1]. Thus, accord-

ing to many researches, one of the important roles in the development of GP is played by the level of immunological reactivity, which potentiate and cause imbalance, and this factor leads to premorbid conditions, and later becomes a trigger for disease development, predeterminating not only its occurrence, but also determining the clinical features of its manifestation [6].

Many scientists pay special attention to the state of local immunity, in particular SIgA (11SIgA), as one of the leading links in immunological reactivity, based on its opsonizing properties, the ability to disrupt the attachment of viruses and microorganisms, and the sufficiency to enzymatic processes [2]. Other scientists attribute the leading role of salivary lysozyme as a factor that potentiates the production of the secretory component, which is a natural antiseptic that regulates the blast transformation of lymphocytes, functional activity of phagocytic elements and causes lysis of not only microorganisms but also tumor cells [7].

Thus, some researchers suggest the affiliation of GP with rheumatoid arthritis, diabetes, diseases of the gastrointestinal tract, thyroid and parathyroid glands, diseases of puberty and menopause [9]. However, a serious disease such as anorexia nervosa (AN) has been ignored, the prevalence of which is, uncontrollably, increasing up to 3.6% of the total population, only a quarter of patients recover completely, 25% of patients remain chronic for life; for 7-20% of people obsession with diets and refusal to eat ends in death. Note, that no body system due to AN is free from the adverse effects of the disease,

accompanied by serious and chronic complications. The general endocrine disorder characteristic of AN, which includes the axis of hypothalamic-pituitary-gonadal, causes the further development of secondary somatoendocrine disorders. Starvation, strenuous exercise, depression, emotional tension and other typical symptoms of eating disorders determine the body's stress response by activating the early lipid peroxidation (LPO). Prolonged free radical oxidation, LPO, disruption of ATF resynthesis, accumulation of lipid and protein peroxide denaturation products cause endogenous intoxication [8].

Hypogonadism, secondary hyperparathyroidism as a result of low calcium intake and vitamin D deficiency, hypercorticism, decreased levels of insulin-like growth factor-1 lead to a decrease in bone mineral density in AN, creating a strong basis for the development of GPD in patients with AN [10]. These circumstances suggest the affiliation and comorbidity of GP and AN. There is no data on the role of the therapeutic alliance in patients with GPD in AN, which, in our opinion, is a significant shortcoming that does not allow a broader look at the problem of compliance and determine the readiness for treatment of GPD in such patients. There is no scientific work in the literature on the peculiarities of GP in patients with AN, which is a serious drawback, because people with AN form a specific group of patients who need to include not only basic approaches to GP treatment, but also to supplement the new configuration of complex treatment of GP in this category of patients.

Therefore, the aim of this research was to develop a protocol for the treatment of GP in patients with AN. Based on this, the following tasks were set:

1. Justify and propose a protocol for the treatment of GP in patients with AN.
2. Identify substantive markers for assessing the results of treatment of GP in patients with AN.

Material and methods. The object - 60 patients (mean age 26 ± 3.8 years), with a diagnosis of GP, I-II degree, chronic course, and AN, restrictive form, which by simple randomization were divided into three groups (randomized by sex, age of patients, underlying and comorbidity diagnosis) to research the clinical effectiveness of our proposed method:

I group - 20 people who received traditional comprehensive parodontal treatment;

II group - 20 patients to whom traditional complex parodontal treatment was supplemented by obligatory inclusion of lyzobact (on 2 tablets 4 times a day within 2 weeks to slowly absorb, holding the formed solution in a mouth for some time, an interval between receptions - not less than 1 hour), medical paste based on rose hip or sea buckthorn oil for instillation in parodontal pockets for 30 minutes), with the consent of a psychotherapist: preparations containing calcium carbonate and colcalciferol (two courses of 2 months each with an interval of at least 3 months except for the summer period 2000-4000 IU/day during meals) and a complex of vitamins A and E without monitoring all types of compliance behavior (social, emotional, behavioral and general);

III group - 20 people whose traditional comprehensive treatment was supplemented by the mandatory inclusion of lyzobact, medical paste based on rose hip or sea buckthorn oil for instillation into parodontal pockets for 30 minutes, with the consent of a psychotherapist: preparations containing calcium carbonate and colcalciferol (two courses of 2 months each with an interval of at least 3 months except for the summer period 2000-4000

IU/day during meals) of vitamins A and E with correction of all types of compliant behavior (social, emotional, behavioral and general).

It should be noted that all patients with AN received the same basic therapy, which was performed by psychotherapists of the psycho-neurological department of Kyiv Clinical Hospital at ZT №1 Branch of «Ukrzaliznytsia» on the basis of examination according to conventional methods (head of the department – O.V. Moskalenko). Note that all examined patients were diagnosed with restrictive form of AN. In no case was detected AN, purification form.

Clinical, radiological (near-focus contact radiography and orthopantomogram), hygienic (PMA index, GI and Green-Vermillion bleeding), immunological (inhibition reaction of migrating lymphocytes - IRML), biochemical (gas chromatography to determine the spectrum of fatty acids (PUFA) in the oral cavity to diagnose oxidative stress), psychological (determination of all types of compliant behavior - social, emotional, behavioral and general with the help of a questionnaire - «Level of compliance»), as well as statistical research methods (STATISTICA 6.0.) were used. The choice of these research methods was due to high informativeness, modernity, adequacy of the task, the possibility of application both in research laboratories and in laboratories of practical health care, non-invasive, repeated use if necessary. The diagnosis of parodontal diseases was established in accordance with the classification after M.F. Danilevsky (1994). Clinical and laboratory examination of parodontal tissues of all patients was performed according to the standard scheme (during the course of treatment, 1, 3 months and 1 year after treatment).

The research was carried out in compliance with the principles of bioethics and the rights of the patient in accordance with the Helsinki Declaration (2000) and the Fundamentals of Ukrainian legislation on health care (1992).

Results and discussion. Considering significant changes in the indicators of specific and nonspecific factors of local immunity of the oral fluid, the detected hypersensitivity of the delayed type to microbial and tissue antigens, biochemical changes in the spectrum of oral fatty acids, reduction of all indicators of compliance (behavioral, social, emotional and general - B, S, E, G). It is necessary to introduce into the treatment protocol medicaments that increase local immunity (lyzobact), drugs, which reduce oxidative stress (therapeutic paste based on rose hip oil or sea buckthorn for instillation into parodontal pockets for 30 minutes), measures to optimize all indicators of compliance - B, S, E, G. So we developed protocol for the treatment of GP in patients with AN.

Protocol. Indications for treatment: GP, I-II degree, chronic course with AN, restrictive form.

Basic treatment: prescribed by a psychotherapist (standard protocol of the Ministry of Health of Ukraine).

Parodontal treatment (phase III) - individual selection of hygiene products, instrumental and hardware scaling (Cavitron Select SPS - Dentsply Sirona) with mandatory use of antiseptic treatment, closed curettage (zone-specific curettes - Hu-Friedy), elimination of traumatic occlusion, therapeutic paste based on rose hip oil or sea buckthorn for instillation into parodontal pockets for 30 minutes), lyzobact (2 tablets 4 times a day for 2 weeks to slowly absorb, holding for some time the formed solution in the mouth, the interval between receptions - not less 1 hour), with a mandatory increase in all components of compliance (social, emotional, behavioral and general).

Prescribing a complex of vitamins A and E (orally after meals 1 capsule/day for 40 days and repeated course after 3 months) and preparations containing calcium carbonate and colcalciferol (two courses of 2 months each with an interval of at least 3 months except for the summer period 2000-4000 IU/day during meals) - (necessarily consultation with a psychiatrist as an adjunct to basic therapy AN).

Supportive treatment - professional oral hygiene every 6 months with control of all components of compliant behavior and monitoring of PUFA, lysozyme, SIgA in oral fluid and radiographic picture (orthopantomogram).

Particular attention was paid to the importance of vitamin D₃ not only to normalize oppositional and repositional processes in the alveolar process, but its effect on the vascular system, including parodontal vessels, antimicrobial and immunotropic effects, as well as a pronounced powerful oxidative - antioxidant effect, we believed if necessary, prescribe preparations containing calcium carbonate and colcalciferol with the consent of a psychotherapist. Note, that the appointment these medicines have been widely used and clinical effectiveness, confirmed by studies conducted at the Department of Dentistry of the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU, Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy and at the Department of Endocrinology.

We believe that the detected tissue sensitization to bone antigen in patients with GP at the initial stage requires mandatory inclusion in the general treatment of osteotropic drugs, including vitamin D₃, which provides differentiation of alveolar process cells, potentiation of carbohydrate and lipid metabolism. Vitamin D is able to participate in the regulation of inflammatory reactions and the body's immune response, which can also affect the risk of developing GP. The effect of vitamin D on the pathogenesis of GP is mediated primarily by its calcium activity and participation in the regulation of bone homeostasis, as well as immunotropic action.

In no case have we established indications for surgical treatment of GP, I-II degree, chronic course in patients with AN.

Given the lack of consent of a psychotherapist in patients with AN to conduct specific microbial hyposensitization followed by immunization to reduce sensitization to streptococcal and staphylococcal antigens, we focused only on the palliative method of reducing antigenic microbial load, in particular, normalization of cavity hygiene. Similar and cross-antigens in streptococcus with connective tissue of the parodontal complex, including alveolar process, could help reduce tissue hypersensitivity to bone antigen.

The choice of these drugs was due to the fact that among the many available on the market, we chose those that had high pharmacological characteristics without temporary restrictions on access to the pharmacy network, loyal pricing policy, and were not difficult to use in consultation with a psychotherapist.

All patients of groups I, II and III underwent instrumental and hardware scaling with the elimination of supracontacts with the obligatory selection of personal oral hygiene products and we and regularly monitored the level of their oral hygiene throughout the course of treatment.

Particular attention was paid to the removal of dental plaque, which was carried out by hardware and instrumental methods. However, we often needed rotor dilators, providing the ability to perform the necessary manipulations in the oral cavity.

Clinical observations have forced us to abandon the simultaneous removal of tartar in many teeth and to develop a rational scope of interventions. In patients with severe stage AN (III, cachectic, degree) and long-term underlying pathology (9-12 years), dental plaque was removed in the area of no more than three teeth, with mandatory consideration of tooth segmentation. The oral cavity and pathological parodontal pockets were instilled with a weak solution of antiseptics.

It was considered necessary to perform the analysis in groups of patients with satisfactory and unsatisfactory treatment results.

The results of treatment were considered satisfactory:

1. With the improvement of subjective complaints and with the improvement of objective clinical indicators in the oral cavity after 5-7 sessions of treatment (the nearest).

2. In the absence of subjective complaints and a positive stable clinical picture for 1 year (remote).

3. With an average bleeding index (GI) of up to 2 points, a simplified Green- Vermilion index - 1.6-2.0 points, as well as an average PMA of up to 20%.

4. Upon reaching \sum_{PUFA} oral fluid 24.0 - 26.0%.

5. In the case of the average amount of lysozyme in the oral fluid to 0.03 - 0.05 g/l.

6. At average indicators of the sensitization index in the reaction of IRML with microbial antigens of streptococcus and staphylococcus (dialergy) 0.5-0.6.

7. At average SIgA 240.0 - 270.0 g/l.

8. At decrease in radiological displays of an osteoporosis and stabilization of width of a parodontal rame, lack of progression of decrease in height of an alveolar shoot.

9. The tendency to decrease people with indicators of high sensitization to bone antigen in the IRML reaction.

10. At increase of all components of compliance (B, C, E - from 30 to 40 points and general from 81 to 100 points) on the basis of the questionnaire "Level of compliance".

The results of treatment were considered unsatisfactory:

1. In case of improvement and disappearance of subjective complaints and improvement of objective clinical indicators in the oral cavity for more than 9-12 sessions of treatment (the nearest).

2. In the event of an unstable clinical picture within 1 year (remote).

3. At average indicators of an index of bleeding (GI) more than 2 points, at an average indicator of the simplified Green-Vermillion index more than 2 points, and also at an average indicator of PMA above 25%.

4. In case of reaching \sum_{PUFA} of oral fluid up to 24.0%.

5. At average lysozyme values of oral fluid 0.01-0.014 g/l.

6. At average indicators of the sensitization index in the reaction of IRML with microbial antigens of streptococcus and staphylococcus (dialergy) 0.1-0.5.

7. At average SIgA values up to 240.0 g/l.

8. With the progression of radiological manifestations of osteoporosis, increasing the expansion of the parodontal rame and reducing the height of the alveolar process.

9. There is no tendency to reduce sensitization to bone antigen in the IRML reaction.

10. With the average indicators of all components of compliance (S, E, B from 0 to 15 points and general from 0 to 40 points) on the basis of the questionnaire "Level of compliance".

Data on the results of treatment are presented in tables 1 and 2.

Table 1. Characteristics of the main indicative indicators and results of satisfactory treatment of generalized parodontitis, I-II degree, chronic course in patients with anorexia nervosa

Treatment groups	Type of treatment	The number of treated	The results of treatment in %											
			Subjective complaints are absent due to		X-ray indicators		Index GI	Index Green - Vermilion within 1 point	PMA	Σ PUPA	Lysozyme g/l (M \pm m)	IM (dialergy) 0.5-0,6	SIgA (11SIgA) values 240,0-270,0 g/l	IM to bone antigen
			5-7 sessions	1 year	osteoporosis	\downarrow alveolar process								
I	Traditional treatment	20	60,0 \pm 11	50,0 \pm 11,2	55,0 \pm 11,1	50,0 \pm 11,2	60,0 \pm 11	65,0 \pm 10,7	60,0 \pm 11	55,0 \pm 11,1	70,0 \pm 10,2	25,0 \pm 9,7	55,0 \pm 11,1	40,0 \pm 11,0
II	Proposed treatment without compliance	20	70,0 \pm 10,2	60,0 \pm 11	65,0 \pm 10,7	55,0 \pm 11,1	70,0 \pm 10,2	75,0 \pm 9,9	65,0 \pm 10,7	65,0 \pm 10,7	75,0 \pm 9,9	20,0 \pm 8,9	53,3 \pm 12,9	55,0 \pm 11,1
III	Proposed treatment + compliance	20	85,0 \pm 8	75,0 \pm 9,9	70,0 \pm 10,2	60,0 \pm 11	75,0 \pm 9,9	85,0 \pm 8	80,0 \pm 8,9	80,0 \pm 8,9	85,0 \pm 8	15,0 \pm 8,0	75,0 \pm 9,9	65,0 \pm 10,7

p<0,01- indicator of reliable results

Table 2. Characteristics of the main indicative indicators and results of unsatisfactory treatment of generalized parodontitis, I-II degree, chronic course in patients with anorexia nervosa

Treatment groups	Type of treatment	The number of treated	The results of treatment in %											
			Subjective complaints are absent due to		X-ray indicators		Index GI	Index Green - Vermilion within 1 point	PMA	Σ PUPA	Lysozyme g/l (M \pm m)	IM (dialergy) 0.1-0,5	SIgA (11SIgA) up 240,0 g/l	Bone antigen / IRML
			9-12 sessions	1 year	osteoporosis	\downarrow alveolar process								
I	Traditional treatment	20	40,0 \pm 11,0	35,0 \pm 10,7	40,0 \pm 11,0	35,0 \pm 10,7	30,0 \pm 10,2	35,0 \pm 10,7	35,0 \pm 10,7	40,0 \pm 11,0	35,0 \pm 10,7	10,0 \pm 6,7	25,0 \pm 9,7	20,0 \pm 8,9
II	Proposed treatment without compliance	20	30,0 \pm 10,2	25,0 \pm 9,7	25,0 \pm 9,7	30,0 \pm 10,2	25,0 \pm 9,7	20,0 \pm 8,9	20,0 \pm 8,9	30,0 \pm 10,2	25,0 \pm 9,7	10,0 \pm 6,7	20,0 \pm 8,9	15,0 \pm 8,0
III	Proposed treatment + compliance	20	15,0 \pm 8,0	10,0 \pm 6,7	15,0 \pm 8,0	10,0 \pm 6,7	15,0 \pm 8,0	10,0 \pm 6,7	15,0 \pm 8,0	10,0 \pm 6,7	10,0 \pm 6,7	10,0 \pm 6,7	15,0 \pm 8,0	10,0 \pm 6,7

p<0,01- indicator of reliable results

As can be seen from table 1, the largest number of satisfactory results of treatment was observed in patients with GP, I-II degree, chronic course of AN, restrictive form, in group III> group II> group I. In other words, the highest number of satisfactory results (85.0±8.0%) was found in group III, where the complex parodontological treatment included drugs that increase local immunity (lyzobact), reduce oxidative-antioxidant stress (therapeutic paste based on rose hip or sea buckthorn oil for instillation into parodontal pockets for 30 minutes) and vitamin D₃ preparations with a mandatory increase in all components of compliance (social, emotional, behavioral and general).

Thus, in the traditional method of treatment of patients with GP, I-II degree, chronic course of AN in group I, we observed a satisfactory result only in 60.0±11% of treated patients, while patients of group II, for whom traditional comprehensive treatment was supplemented by the obligatory inclusion of lyzobact, therapeutic paste based on rose hip oil or sea buckthorn for instillation in parodontal pockets, preparations containing calcium carbonate and colcalciferol without taking into account all types of behavioral compliance (S, E, B, G) satisfactory result was in 70.0±10.2%.

Analyzing the data in table 2 we note that other paradigm of results of treatment patients of I, II and III groups was observed. Thus, unsatisfactory results of the application of our proposed treatment algorithm in patients of group III were 15.0±8.0% in contrast to patients of group II, where this result was 30.0±10.2%. In case of unsatisfactory result of traditional parodontal treatment in persons of group I, this indicator was 40.0±11.0%.

Note, that the research that was conducted in the next follow-up period (3 months) did not show any changes compared to the initial research.

Conclusions. As a result of the proposed treatment protocol, the largest number of satisfactory treatment results was observed in group III patients (85.0±8.0%) with the inclusion of drugs that affect the pathogenetic mechanisms of the disease, including normalization of local immunity, markers of decline oxidative-antioxidant stress, radiological data of normalization of bone tissue of the alveolar process, a tendency to reduce microbial and tissue sensitization.

Note that congruent markers of treatment were objective clinical and radiological indicators, levels of lysozyme, SIgA, PUFA, diallergy to streptococcal and staphylococcal antigens, as well as indicators of all components of compliant behavior, which, in our opinion, could be indicative indicators for predicting the further development of the pathological process.

We believe that the inclusion of all components of compliant behavior in the proposed treatment regimen is a necessary part of a comprehensive treatment of GP in such patients, which determines the stability of treatment results.

Interdisciplinary integration of dentists and psychotherapists allows to optimize treatment regimens for patients with GP associated with AN, and thus improve the quality of treatment GP in patients with AN.

REFERENCES

1. Abbate-Daga G, Buzzichelli S, Marzola E, Aloï M, Amianto F, Fassino S. Does depression matter in neuropsychological performances in anorexia nervosa? A descriptive review. // *Int J Eat Disord.* 2015 Sep;48(6):736-45. doi: 10.1002/eat.22399.
2. Amianto F, Northoff G, Abbate Daga G, Fassino S, Tasca GA. Is anorexia nervosa a disorder of the self? a psychological approach. // *Front Psychol.* 2016 Jun 14;7:849. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00849.

3. Jagielska GW, Przedlacki J, Bartoszewicz Z, Racicka E. Bone mineralization disorders as a complication of anorexia nervosa - etiology, prevalence, course and treatment. // *Psychiatr Pol.* 2016;50(3):509-20. doi: 10.12740/PP/59289.

4. Keski-Rahkonen A1, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. // *Curr Opin Psychiatry.* 2016 Nov;29(6):340-5. doi: 10.1097/YCO.0000000000000278.

5. Lloyd EC, Haase AM, Verplanken B. Anxiety and the development and maintenance of anorexia nervosa: protocol for a systematic review. // *Syst Rev.* 2018 Jan 24;7(1):14. doi: 10.1186/s13643-018-0685-x.

6. Maryna Antonenko, Natalia Zelinska, Olena Znachkova, Dmitro Maly, Lujdmila Reshetnik. (2018) The Configuration of Tissue Allergy to Bone Antigen and its Role in the Diagnosis of the Initial Degree of Generalized Periodontitis with a Different Course of the Pathological Process in the Periodontal Complex // *World Science.* 7(35), Vol.4. doi: 10.31435/rsglobal_ws/12072018/6031.

7. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, et al. Lifetime and 2-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. // *BMC Med.* 2017 Jan 17;15(1):12. doi: 10.1186/s12916-016-0766-4.

8. Mustelin L, Silén Y, Raevuori A, Hoek HW, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. // *J Psychiatr Res.* 2016 Jun;77:85-91. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.003.

9. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, Von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. // *Psychiatry Res.* 2015 Dec 15;230(2):294-9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.09.008.

10. Zaina F, Pesenti F, Persani L, Capodaglio P, Negrini S, Polli N. Prevalence of idiopathic scoliosis in anorexia nervosa patients: results from a cross-sectional study. // *Eur Spine J.* 2018 Feb;27(2):293-297. doi: 10.1007/s00586-017-5181-9.

SUMMARY

DIVERSITY OF TREATMENT OF GENERALIZED PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA

Antonenko M., Reshetnyk L., Zelinskaya N., Stolyar V., Revych V.

Bogomolets National Medical University, Institute Postgraduate Education, Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine

Generalized parodontal diseases (GPD) consistently occupy one of the leading places in the structure of dental diseases. Early diagnosis of the initial degree of generalized parodontitis (GP) is an effective way of secondary prevention. This is due to the complexity of understanding the etio-pathogenetic mechanisms of the development generalized parodontal diseases (GPD) and the high association of them with a number of diseases of the internal organs and systems with common points of contact between interdependence and mutual influence, in particular with anorexia nervosa (AN).

The aim of this research was to develop a protocol for the treatment of GP in patients with AN.

The object - 60 patients (mean age 26 ± 3.8 years), with a diagnosis of GP, I-II degree, chronic, and AN, restrictive, which by simple randomization were divided into three groups (randomized by sex, age of patients, underlying and comorbidity diagnosis) to study the clinical effectiveness of our proposed method. Clinical, radiological, hygienic, immunological, biochemical, psychological and statistical methods were used. Conclusions.

Thus, as a result of the proposed treatment protocol, the largest number of satisfactory treatment results was observed in group III patients ($85.0 \pm 8.0\%$) with the inclusion of drugs that affect the pathogenetic mechanisms of the disease, including normalization of local immunity, markers of decline oxidative-antioxidant stress, radiological data of normalization of bone tissue of the alveolar process, a tendency to reduce microbial and tissue sensitization.

Keywords: generalized parodontal diseases, generalized parodontitis, hypersensibilisation, anorexia nervosa, microbial allergy, osteoporosis.

РЕЗЮМЕ

ДИВЕРСИФИКАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА ПРИ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ

Антоненко М.Ю., Решетник Л.Л., Зелинская Н.А., Столяр В.Г., Ревич В.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Институт последипломного образования, кафедра стоматологии, Киев, Украина

Генерализованные заболевания пародонта (ГЗП) неизменно занимают одно из ведущих мест в структуре стоматологических заболеваний. Наиболее сложным является диагностирование начальной степени генерализованного пародонтита, т.к. определяет адекватность алгоритма лечения уже на ранних стадиях развития заболевания с дальнейшим предупреждением быстрого прогрессирования патологического процесса в пародонтальном комплексе. Особую трудность представляет постановка диагноза на ранних стадиях развития генерализованного пародонтита (ГП) у пациентов с нервной анорексией (НА), что связано с отсутствием выраженных субъективных показателей, объективных клинических проявлений и трудностью интерпретации полученных рентгенологических данных, обусловленной накладыванием системных изменений в костной ткани, включая альвеолярный отросток.

Целью исследования явилась разработка протокола лечения генерализованного пародонтита у пациентов с нервной анорексией.

Исследованы 60 пациентов, средний возраст $26 \pm 3,8$ г. с ГП, I-II степени, хронического течения и НА, ограничительной формы. Для изучения клинической эффективности предлагаемого авторами метода пациенты рандомизированно разделены на три группы с учетом пола, возраста, основного и сопутствующего диагноза. Применялись клинические, рентгенологические, гигиенические, иммунологические, биохимические, психологические и статистические методы исследования.

В результате предложенного авторами протокола лечения наибольшее количество удовлетворительных результатов наблюдалось у пациентов III группы ($85,0 \pm 8,0\%$) при включении препаратов, влияющих на патогенетические механизмы заболевания, нормализующих оксидантно-антиоксидантный гомеостаз и местный иммунитет, с включением всех составляющих комплеенса, что позволило получить не только стабилизацию и нормализацию клинико-рентгенологического состояния пародонтального комплекса, но и лабораторных показателей, в том числе, основных маркеров местного иммунитета - SIgA (IISIgA), лизоцим ротовой жидкости, полиненасыщенных жирных кислот ротовой жидкости ($\Sigma_{\text{ПНЖК}}$), микробной - к антигенам стрепто- и стафилококкам и тканевой сенсibilизации к костному антигену.

რეზიუმე

პაროდონტის გენერალიზებული დაავადებების მკურნალობის დივერსიფიკაციული თავისებურებები ნერვული ანორექსიის დროს

მ.ანტონენკო, ლ.რეშეტნიკი, ნ.ზელინსკაია, ვ.სტოლიარი, ვ.რევიჩი

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

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანორექსიის მქონე პაციენტებში გენერალიზებული პაროდონტიტის მკურნალობის პროტოკოლის შემუშავება.

გამოკვლეულია 60 პაციენტი, საშუალო ასაკი - $26 \pm 3,8$ წ. გენერალიზებული პაროდონტიტის I-II ხარისხით და ნერვული ანორექსიით. ავტორების მიერ შემოთავაზებული მეთოდის კლინიკური ეფექტურობის შესწავლისათვის პაციენტები რანდომულად დაიყო სამ ჯგუფად სქესის, ასაკის, ძირითადი და თანმხლები დიაგნოზის გათვალისწინებით. გამოყენებული იყო კვლევის კლინიკური, რენტგენოლოგიური, ჰიგიენური, იმუნოლოგიური, ბიოქიმიური, ფსიქოლოგიური და სტატისტიკური მეთოდები.

ავტორების მიერ შემოთავაზებული მკურნალობის პროტოკოლის გამოყენების შედეგად დამაკმაყოფილებელი შედეგების ყველაზე მეტი რაოდენობა აღინიშნა პაციენტების III ჯგუფში ($85,0 \pm 8,0\%$) მკურნალობაში იმ პრეპარატების ჩართვის პირობებში, რომლებიც მოქმედებენ დაავადების პათოგენურ მექანიზმებზე, ახდენენ ოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციური ჰომეოსტაზის და ადგილობრივი იმუნიტეტის ნორმალიზებას, კომპლემენტის ყველა შემადგენლის ჩართვის პირობებში, რამაც განაპირობა არა მარტო პაროდონტული კომპლექსის და კლინიკურ-რენტგენოლოგიური მდგომარეობის სტაბილიზება, არამედ ლაბორატორიულ მონაცემებს, მათ შორის, ადგილობრივი იმუნიტეტის მაჩვენებლების (SIgA, პირის ღრუს სითხის დიფიციენციის), პირის ღრუს სითხის პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების, მიკრობული (სტრეპტო- და სტაფილოკოკური ანტიგენებისადმი) და ქსოვილოვანი სენსიბილიზაციის (მკვლევის ანტიგენისადმი) მაჩვენებლების ნორმალიზებას.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ПИЩЕВЫХ ЖИДКОСТЕЙ НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

Косырева Т.Ф., Абакелия К.Г.

Российский университет дружбы народов, кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии, Москва, Россия

Несмотря на то, что распространенность во многих странах значительно снизилась, кариес все еще является серьезной проблемой стоматологии [1,2]. Наряду с различными факторами, способствующими развитию кариеса, в частности природно-климатические условия, немаловажную роль играет общий социально-экономический статус населения и особенности питания [2-4]. Значимая роль в борьбе с кариесом отводится профилактическим мерам, однако, несмотря на значительные усилия специалистов по совершенствованию и реализации программ профилактики, уровень стоматологического здоровья населения остается низким [1,3].

В качестве основных этиопатогенетических факторов кариеса в раннем детском возрасте на сегодняшний день большинство исследователей рассматривают: структуру зубов временного прикуса, особенности состава слюны, кариесогенные бактерии, наличие легкоферментируемых углеводов [5].

Важнейшим этиологическим фактором кариеса зубов (КЗ) является наличие в ротовой полости ферментируемых углеводов, которые выступают в качестве трофического субстрата для микроорганизмов. Молочная кислота, образующаяся в результате бактериальной ферментации углеводов, способствует снижению pH слюны, что, в свою очередь, приводит к разрушению эмали зуба. Установлено, что уровень кариесогенности углеводов зависит от декстрозного эквивалента (DE), который определяется степенью гидролиза крахмала. Увеличение значения DE свидетельствует о повышении уровней моно- и дисахаридов в мальтодекстрине, что повышает опасность развития кариеса. В качестве приемлемой нормы рассматривается уровень DE менее 20 [6,7].

Среди факторов, способствующих развитию кариеса, все большее значение приобретает потребление напитков с содержанием сахара (НСС), к которым относятся все безалкогольные напитки с сахаром, энергетические, фруктовые и спортивные напитки [8]. Согласно результатам ранее опубликованных исследований [9], особенности потребления напитков населением разных стран значительно изменились в последние десятилетия, при этом существенно возросло потребление сладких напитков, снизилось потребление воды и молока. В одном из бразильских исследований [10] показано, что прохладительные напитки находятся на втором месте по потреблению после воды и на их долю приходится до 10% ежедневно потребляемой подростками энергии.

В последние 20 лет в большинстве стран произошло значительное увеличение потребления газированных напитков. Например, по данным Australian National Children's Nutrition and Physical Activity Survey [11], ежедневно 47% детей в возрасте от 2 до 16 лет потребляли НСС, 25% детей - прохладительные напитки. В Индии в 90-е гг. XX века продажа прохладительных напитков выросла на 76%. Дальнейший прогнозируемый рост употребления НСС составляет до 10% ежегодно.

К настоящему времени в большом количестве исследований продемонстрировано, что потребление прохладительных напитков связано с увеличением массы тела и риском

избыточного веса и ожирения как у детей, так и взрослых [12]. Особое внимание специалистов привлекает эрозивный эффект напитков в отношении твердых тканей зубов.

Проведен анализ литературных данных по вопросам взаимосвязи уровня потребления пищевых жидкостей и механизмах повреждения тканей зубов.

К настоящему времени считается доказанной взаимосвязь между уровнем потребления НСС и риском развития кариеса зубов [13,14]. Показано, что продукты с высоким содержанием сахара, способствующие образованию кислотной среды в ротовой полости, вызывают эрозию эмали зубов [15,16]. Частое потребление рафинированных углеводов, прохладительных и других подслащенных напитков является значимым фактором риска развития детского ожирения и кариеса [15,17].

Эрозия зубов представляет собой необратимую утрату твердых тканей вследствие химических процессов, не связанных с воздействием микроорганизмов [18]. Это многофакторный патологический процесс, который в значительной степени обусловлен привычками и образом жизни человека. Известно, что напитки и пища, создающие кислотную среду выступают в качестве основных экзогенных факторов эрозии зубов. pH большинства наиболее распространенных напитков ниже 3,5, а растворение эмали, как установлено, начинается при уровне pH 4.24 и ниже [19]. Эрозивный эффект напитков обратнопропорционален значению pH, чем ниже значение pH, тем выше способность к растворению гидроксиапатита [20].

Показано, что НСС вызывают кариес зубов за счет высокого содержания сахара, который метаболизируется микроорганизмами зубного налета до кислоты и, в свою очередь, вызывает деминерализацию эмали и развитие кариеса. В обычных условиях слюна практически полностью нейтрализует кислоту, однако на фоне частого потребления напитков с высоким содержанием сахара антикислотная активность слюны существенно снижается [21]. По данным исследования Armfield J.M. [14], у детей старшего возраста, потребляющих 3 и более стаканов НСС в день, среднее значение индекса DMFT на 25,7% выше, чем у детей, не потребляющих НСС.

В последние десятилетия актуальной проблемой общественного здравоохранения является и потребление энергетических напитков, масштабы которого увеличиваются [22]. Большое количество свободных сахаров и характерная для них весьма низкая величина pH оказывают потенциально негативное влияние на зубочелюстную систему, состояние полости рта и общее состояние здоровья. Эти напитки повышают тонус организма, придают состояние бодрости, в связи с чем их употребление весьма распространено в среде молодежи, студентов, спортсменов [23]. Данная функция энергетических напитков обусловлена наличием в их составе глюкозы, кофеина или таурина. В то же время стимуляторы, входящие в состав этих напитков, способствуют развитию артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, повышению уровня тревожности [24].

Английскими исследователями показано [25], что 51%

лиц из числа студенческой молодежи в возрасте от 18 до 24 лет употребляет энергетические напитки, а 29% из них - их минимум раз в неделю.

Оценка pH нескольких напитков показала, что значение этого показателя варьировало в пределах от 1,87 до 3,18, т.е. во всех случаях было значительно ниже критического уровня pH, при котором происходит растворение эмали. Анализ химического состава различных напитков показал, что наиболее кислотным из них является Coca-Cola, ее pH составляет 1,87, далее следует Nimbooz (pH=2,58), затем Frooti (pH=3,07), максимальное значение pH характерно для напитка Yakult (pH=3,18). Поскольку pH большинства энергетических напитков ниже 5,5, их потребление способствует развитию процессов деминерализации зубной эмали [16].

Исследователями Karda B. et al. [26] проведено сравнение влияния на зубную эмаль нескольких напитков, при этом показано, что Coca-Cola в сравнении с Nimbooz, Frooti и Yakult обладает наиболее выраженным эрозивным эффектом. Coca-Cola содержит регулятор кислотности 338 (ортофосфорная кислота), красители, ароматизаторы и кофеин, помимо угольной кислоты производители добавляют в состав фосфорную кислоту для придания напитку характерного вкуса. В связи с наличием этих кислот в составе напитка, Coca-Cola обладает выраженной кислотностью, что способствует развитию эрозии, декальцификации зубной эмали и разрушению различных пломбирочных материалов.

Установлено, что Nimbooz вызывает менее выраженные изменения в сравнении с Coca-Cola, однако его эрозивный эффект был сильнее, чем у Frooti и Yakult. В состав Nimbooz входит концентрированный лимонный сок (0,8%), регуляторы кислотности 330 (лимонная кислота) и 296 (яблочная кислота), консервант 202 (сорбат калия) и ароматизаторы. Лимонная и яблочная кислоты, входящие в состав этого напитка, являются ключевыми эрозивными ингредиентами. Поскольку для Yakult характерна минимальная эрозивная активность в сравнении с Nimbooz и Coca-Cola, авторами сделано заключение, что Yakult может быть отнесен к неэрозивным напиткам. В то же время возможность Yakult вызывать растворение веществ, входящих в состав тканей зубов за счет низкого pH продемонстрирована в других исследованиях [27].

Установлено, что низкий pH напитков, содержащих лимонную, молочную или фосфорную кислоту, способствует растворению гидроксиапатита за счет хелатирующего эффекта лимонной кислоты, которая связывает ионы кальция [13, 28].

Известно, что кисломолочные напитки вызывают минимальную потерю минералов из зубной эмали, не вызывая ее эрозию [29]. Frencken J.E. et al. [30] показали, что благодаря высокому содержанию кальция и фосфатов в молочных напитках, оказывающих протективное действие, данные напитки не обладают эрозивным действием, даже несмотря на низкое значение pH (<4).

Измерение pH напитка является наиболее точным методом оценки его кислотности. Напитки с более низким pH, как правило, обладают более эрозивным эффектом, однако следует учитывать ряд других факторов, в том числе тип, концентрацию и количество кислоты, способность к хелатированию кальция, длительность экспозиции и температуру, а также буферную емкость слюны [31]. Показано, что напитки с кислотной средой стимулируют саливацию и повышенную секрецию слюнных желез, повышая буферность среды ротовой полости и усиливают клиренс напитка, что снижает эрозивное действие последнего [13,31].

На развитие кариеса и эрозий зубов влияет содержание в напитках как свободных сахаров, так и кислот. Показано наличие тесной корреляции между потреблением в пищу продуктов с высоким содержанием «свободных» сахаров (любые моно- и дисахариды, добавленные в пищу или напитки производителем, поваром или самим потребителем, а также сахара, которые естественным образом содержатся в сиропах, фруктовых соках и мёде) и частотой развития кариеса [15]. При этом кислотообразующие бактерии *Streptococcimutans* и *Lactobacilli* преобразуют свободные сахара в молочную кислоту. Молочная кислота, в свою очередь, вызывает деминерализацию зубной эмали, способствуя развитию кариозных поражений [32].

Следует учитывать, что pH пищи и напитков не является единственным фактором, влияющим на процессы деминерализации, необходимо также учитывать саливацию, которая усиливается на фоне потребления кислых напитков, буферную емкость напитков и содержание кальция, фтора и фосфатов.

Имеющиеся на сегодня данные указывают на наличие взаимосвязи между потреблением НСС и кариесом, однако до настоящего времени не проведено крупных эпидемиологических исследований, в которых оценивается влияние различных факторов риска, в том числе особенностей диеты и потребления фторидов [15].

В работе Skinner J. et al. [33] изучена взаимосвязь между потреблением воды, молока и сладких напитков и распространенностью кариеса в случайной выборке подростков 14-15 лет, проживающих в Новом Южном Уэльсе (Австралия). Данные получены на основе результатов опросов, что позволило выявить связи различных демографических и поведенческих факторов риска с оценкой степени пораженности кариесом. Авторы показали, что мальчики значительно чаще, чем девочки потребляют сладкие напитки в больших объемах. Потребление двух и более стаканов НСС в день сопровождалось значительным увеличением пораженности кариесом в выборке подростков. К числу факторов, способствующих повышенному потреблению этих жидкостей, авторы выделили: пол подростка, величину семейного дохода и уровень образования матери. Согласно результатам исследований, авторы делают вывод о наличии выраженной корреляции между степенью пораженности кариесом детей и высоким уровнем потребления НСС.

В рамках исследования Radomic B. et al. [34] показано, что степень эрозии эмали прямопропорциональна длительности экспозиции напитка, все исследованные авторами напитки (Coca-Cola, апельсиновый сок, Cedevita и Guarana) обладали эрозивными свойствами за исключением йогурта.

Проведены экспериментальные исследования по оценке влияния различных напитков на изменение степени шероховатости поверхности зубов. Chadwick R.G. et al. [35] пришли к выводу, что шероховатость пломбирочных материалов усиливается после воздействия напитка Mirinda и натурального сока манго, которые отличаются высокой кислотностью. Эти изменения исследователи связывают со способностью кислой среды к размягчению пломбирочных материалов.

В рамках вышеупомянутого исследования Karda B. et al. дается оценка влияния имеющихся в продаже напитков на эмаль зубов и различные пломбирочные материалы. Исследование проводилось на удаленных зубах, которые разделены на 4 группы в зависимости от преобладающего

материала: зубная эмаль, стеклоиономерный цемент, композит и компомер. В исследовании использованы 4 напитка - Coca-Cola, Nimbooz, Frooti и Yakult с измерением pH каждого из напитков. Зубы каждой группы погружались в различные напитки на 14 дней. Эрозивный потенциал каждого напитка оценивался путем расчета изменения средней шероховатости поверхности зубов. Установлено, что наиболее выраженные изменения шероховатости поверхности наблюдались во II группе (стеклоиономерный цемент), при этом показано, что максимальным эрозивным потенциалом обладала Coca-cola, минимальным – Yakult. Статистически значимых различий между эрозивной активностью Yakult и Frooti не выявлено [26].

Имеются сообщения о том, что прохладительные напитки практически полностью вытеснили воду из рациона детей школьного возраста [2], что подтверждается результатами исследования NSW Schools Physical Activity and Nutrition Survey, по результатам которого показано, что потребление воды составляет 68,9% в начальной школе, а затем снижается до 63,5% в средней школе [36].

В исследование Clapp O. et al. [37] отобраны 5 напитков, составляющих значительную долю британского рынка энергетических напитков - Lucozade, RedBull, Monster, Rockstar и Relentless. Авторы измерили pH и содержание сахара, а также проанализировали состав напитков, сопоставив эти характеристики с влиянием на состояние здоровья, уделяя особое внимание зубному кариесу, эрозии эмали и ожирению. Показано, что pH всех исследованных напитков ниже критического уровня (5,5), при котором происходит эрозия зубов: минимальный уровень pH составил 2,72 (Lucozade), максимальный - 3,37 (Monster). Кроме того, для напитков характерно высокое содержание свободных сахаров - от 25,5 г (RedBull) до 69,2 г (Rockstar). Содержание других ингредиентов энергетических напитков, таких как кофеин и различные кислоты, также непосредственно влияет как на состояние полости рта, так и общее здоровье.

Авторы исследования обнаружили, что максимально неблагоприятное влияние на состояние полости рта оказывают напитки Lucozade и Rockstar, способствуя при этом развитию ожирения. Исследователи отметили, что вследствие исходно высокого содержания свободных сахаров, возможность создания более здорового продукта путем изменения формулы крайне маловероятна [37].

Известно, что независимо от размера порции, содержание сахара в напитках превышает существующие диетические рекомендации, согласно которым свободные сахара должны составлять не более 5% калорий [38]. Новые рекомендации по количеству потребляемых свободных сахаров основаны на максимальном проценте общей калорийности, который зависит от возраста, пола и уровня физической активности. Размер порции сахара в граммах варьирует в пределах от 26 г (6,5 ч.л.) до 69 г (17 ч.л.). Согласно рекомендациям Национальной службы здравоохранения Англии, уровень потребляемых свободных сахаров для взрослого человека не должен превышать 30 г/день, для ребенка в возрасте от 7 до 10 лет – 24 г/день [39]. Показано, что в одной порции RedBull содержится почти суточная норма свободного сахара для взрослого человека, в то время как количество свободных сахаров в Lucozade, Monster или RockStar превышает суточную норму более, чем в 2 раза. Rockstar с содержанием сахара 69,2 г на порцию содержит три суточных нормы сахара [37].

Крахмальная патока, входящая в состав трех вышеука-

занных напитков, обладает высокой вязкостью, что может способствовать их задержке в полости рта. Это означает, что зубы подвергаются более длительному воздействию сахара и кислот при потреблении этих напитков. Кроме того, картофель и кукуруза - наиболее распространенные источники крахмала и крахмальной патоки, могут влиять на среду ротовой полости, повышая ее кислотность [40].

Monster Energy является единственным энергетическим напитком, содержащим искусственный подсластитель - сукралозу (Splenda) - неферментируемый, некалорийный заменитель сахара с более низкими карисогенными свойствами [40]. Однако, Giacaman R.A. et al. [41] показали, что это вещество вызывает деминерализацию эмали и потерю твердости эмали, однако в гораздо меньшей степени, чем сахароза. Сукралоза в данных напитках является дополнением к уже имеющимся в них 60 г свободных сахаров в порции объемом 500 мл, вследствие этого ее наличие не снижает калорийность и карисогенный/эрозивный потенциал напитков.

Известно, что в состав энергетических напитков входят лимонная, молочная и яблочная кислоты, которые добавляются в качестве ароматизаторов и консервантов, что способствует дальнейшему снижению pH. Бактерии и грибы не могут выживать в таких условиях, что позволяет увеличить срок годности таких напитков [5]. Несмотря на то, что ЕС и другие надзорные организации [42] признают данную технологию безопасной, обнаружено, что консервация с помощью кислот приводит к снижению прочности эмали и способствует деминерализации зубов [43].

Известно, что добавление аскорбиновой кислоты (витамин С) в такие энергетические напитки, как Lucozade Energy и Rockstar создает своеобразный парадокс, поскольку, с одной стороны, недостаток витамина С может привести к поражению десен и развитию цинги, что ведет к потере зубов. С другой стороны, витамин С, будучи кислотой, может вызвать эрозию эмали [44].

Установлено отрицательное влияние на состояние здоровья человека такого ингредиента, как кофеин, который, повышает артериальное давление и усугубляет бессонницу. В последнее время появляются исследования, согласно которым напитки с содержанием сахара и кофеина могут оказывать более выраженное карисогенное и эрозивное воздействие в сравнении с напитками без кофеина [45]. Предполагается, что это связано с отрицательным влиянием кофеина на слюноотделение, процесс которого играет значимую роль в поддержании здоровья полости рта, поскольку слюна нейтрализует кислоты, способствует удалению остатков пищи и функционирует в качестве смазки [46].

Неотъемлемым компонентом существующих стратегий по профилактике кариеса является здоровое питание, под которым подразумевается снижение потребления ферментируемых углеводов, а также частая чистка ротовой полости с использованием фторсодержащих зубных паст.

Для профилактики кариеса зубов необходимо сочетанное воздействие трех методов: гигиены рта, фторидов и рационального режима питания и употребления напитков. Наиболее удобным и эффективным в медицинском и экономическом отношении способом доставки фторида к зубам, после их прорезывания, являются фторсодержащие зубные пасты при регулярном использовании которых, как показано, интенсивность кариеса можно снизить на 25-45%. Перспективным направлением совершенствования качества зубных паст для детей является оптимизация концентрации

фторида с учетом возраста и создания безфтористых минерализирующих гелей.

Следует отметить, что несмотря на наличие данных, свидетельствующих о прямой взаимосвязи между потреблением углеводов и зубным кариесом во всех возрастных группах, мировая распространенность кариеса уменьшилась, в то время как потребление сахара возросло. Снижение распространенности кариеса объясняется, по всей вероятности, добавлением фторидов в системы водоснабжения и широким распространением топических фторидов.

Наряду с этим следует отметить, что массовые программы профилактики кариеса зубов в России и отдельных ее регионах не учитывают необходимость проведения ряда мероприятий, направленных на снижение потребления НСС, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований, результаты которых позволят всесторонне оценить влияние пищевых жидкостей на состояние зубочелюстной системы и разработать концепцию научного обоснования и проведения профилактических мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья полости рта населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goetz K., Szecsenyi J., Klingenberg A. et al. Evaluation of patient perspective on quality of oral health care in Germany - an exploratory study. *Int. Dent. J.* 2013; 63 (6): 317-323.
2. Baghlaif K., Muirhead V., Moynihan P. et al. Free Sugars Consumption around Bedtime and Dental Caries in Children: A Systematic Review. *JDR Clin. Trans. Res.* 2018; 3 (2): 118-129.
3. Sultana T., Rana J., Chakraborty S.R. et al. Microbiological analysis of common preservatives used in food items and demonstration of their in vitro anti-bacterial activity. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2014; 4: 452-456.
4. Oral Health and sugar substitutes – diet and other factors: the Report of the British Nutrition Foundation's Task Force /Ed. Arens U. Amsterdam, Elsevier, Science Publishing Company, 1999.
5. Cancer Council, Diabetes Australia and the Heart Foundation. Available at: <http://www.rethinksugarydrink.org.au>. Accessed 1 March 2014.
6. Lee J.G., Messer L.J. Contemporary fluid intake and dental caries in Australian children. *Aust. Dent. J.* 2011; 56: 122-131.
7. Ferbaum R., de Abreu L.C., Leone C. Fluid intake patterns: an epidemiological study among children and adolescents in Brazil. *BMC Public Health.* 2012; 12: 1005.
8. Hafekost K., Mitrou F., Lawrence D., Zubrick S.R. Sugar sweetened beverage consumption by Australian children: implications for public health strategy. *BMC Public Health.* 2011; 11: 950.
9. Woodward-Lopez G., Kao J., Ritchie L. To what extent have sweetened beverages contributed to the obesity epidemic? *Public Health Nutr.* 2010; 23: 1-11.
10. Tahmassebi J.F., BaniHani A. Impact of soft drinks to health and economy: a critical review. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* 2019; Jun 8. doi: 10.1007/s40368-019-00458-0. [Epub ahead of print.
11. Armfield J.M., Spencer A.J., Roberts-Thomson K.F., Plastow K. Water fluoridation and the association of sugar-sweetened beverage consumption and dental caries in Australian children. *Am. J. Public Health.* 2013; 103: 494-500.
12. Moynihan P.J., Kelly S.A.M. Effect on caries of restricting sugars intake: systematic review to inform WHO guidelines. *J. Dent. Res.* 2014; 3: 8-18.
13. Pinto S.C., Bandeca M.C., Silva C.N. et al. Erosive potential of energy drinks on the dentine surface. *BMC Res Notes.* 2013; 6 (67): 125-128.
14. Leavy J.E., Heyworth J., Middleton A. et al. Tap into good teeth—a Western Australian pilot study of children's drinking patterns. *Health Promot. J. Austr.* 2012; 23: 42-47.
15. Breda J.J., Whiting S.H., Encarnação R. et al. Energy drink consumption in Europe: a review of the risks, adverse health effects, and policy options to respond. *Front Public Health.* 2014; 2: 134.
16. Daves C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *J. Can Dent. Assoc.* 2003; 69(11): 722-724.
17. Seifert S.M., Schaechter J.L., Hershorin E.R., Lipshultz S.E. Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. *Pediatrics.* 2011; 127: 511-528.
18. Kumar G., Park S., Onufrak S. Perceptions about energy drinks are associated with energy drink intake among U S. youth. *Am. J. Health Promot.* 2015; 29: 238-244.
19. Harris J., Munsell C.R. Energy drinks and adolescents: what's the harm? *Nutr. Rev.* 2015; 73: 247-257.
20. Mintel. Sports and Energy Drinks UK.2016. Available at http://academic.mintel.com/display/748718/?__cc=1. accessed March 2019.
21. Karda B., Jindal R., Mahajan S. et al. To Analyse the Erosive Potential of Commercially Available Drinks on Dental Enamel and Various Tooth Coloured Restorative Materials - An In-vitro Study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(5): 117-121.
22. Jensdottir T., Bardow A., Holbrook P. Properties and modification of soft drinks in relation to their erosive potential in vitro. *J. Dent.* 2005; 33(7): 569-575.
23. Wongkhantee S., Patanapiradej V., Maneenut C., Tantbirojn D. Effect of acidic food and drinks on surface hardness of enamel, dentine, and tooth-coloured filling materials. *J. Dent.* 2006; 34(3): 214-220.
24. Lodi C.S., Sasaki K.T., Fraiz F.C. et al. Evaluation of some properties of fermented milk beverages that affect the demineralization of dental enamel. *Braz. Oral. Res.* 2010; 24(1): 95-101.
25. Frencken J.E., Van't Hof M.A., Van Amerongen W.E., Holmgren C.J. Effectiveness of single surface ART restorations in the permanent dentition: a meta-analysis. *J. Dent. Res.* 2004; 83: 120-123.
26. Edwards M., Creanor S.L., Foye R.H., Gilmour W.H. Buffering capacities of soft drinks: the potential influence on dental erosion. *J. Oral Rehabil.* 1999; 26(12): 969-974.
27. Public Health England. Delivering better oral health: an evidence-based toolkit for prevention, third edition. 2017. Available at https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/605266/Delivering_better_oral_health.pdf. accessed March 2019.
28. Skinner J., Byun R., Blinkhorn A., Johnson G. Sugary drink consumption and dental caries in New South Wales teenagers. *Aust Dent. J.* 2015; 60 (2): 169-175.
29. Radomic B., Jovanka G., Natasa T. et al. Erosive effect of different soft drinks on enamel erosion in vitro: application of stylus profilometry. *Med. Princ. Pract.* 2015; 24: 451-457.
30. Chadwick R.G., McCabe J.F., Walls A.W., Storer R. The effect of storage media upon the surface microhardness and abrasion resistance of three composites. *Dent. Mater.* 1990; 6: 123-128.
31. Hardy L.L., King L., Espinel P. et al. NSW Schools Physical Activity and Nutrition Survey (SPANS) 2010: Full Report. Sydney: NSW Ministry of Health. Available at: http://www0.health.nsw.gov.au/pubs/2011/pdf/spans_full.pdf. Accessed 1 March 2014.
32. Clapp O., Morgan M.Z., Fairchild R.M. The top five sell-

ing UK energy drinks: implications for dental and general health. Br. Dent. J. 2019; 226(7): 493-497.

33. World Health Organization. Information note about intake of sugars recommended in the WHO guideline for adults and children. 2015. Available at https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugar_intake_information_note_en.pdf (accessed March 2019).

34. NHS Choices. How does sugar in our diet affect our health? 2017. Available at <https://www.nhs.uk/live-well/eat-well/how-does-sugar-in-our-diet-affect-our-health/> accessed March 2019.

35. Sharma A., Amarnath S., Thulasimani M., Ramaswamy S. Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe? Indian J. Pharmacol. 2016; 48: 237-240.

36. Giacaman R.A., Campos P., Muñoz-Sandoval C., Castro R.J. Cariogenic potential of commercial sweeteners in an experimental biofilm caries model on enamel. Arch. Oral. Biol. 2013; 58: 1116-1122.

37. European Food Safety Authority. Sweeteners. Available at <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/sweeteners> (accessed March 2019).

38. Do D., Orrego S., Majd H. et al. Accelerated fatigue of dentin with exposure to lactic acid. Biomaterials. 2013; 34: 8650-8659.

39. Hegde M.N., Kumari S., Hegde N.D., Shetty S. Relation between salivary and serum vitamin c levels and dental caries experience in adults – a biochemical study. Nitte Uni J. Health Science. 2013; 3: 30-33.

40. Hildebrandt G.H., Tantbirojn D., Augustson D.G., Guo H. Effect of Caffeinated Soft Drinks on Salivary Flow. J. Caffeine Res. 2013; 3: 138-142.

41. Mulic A., Tveit A.B., Songe D. et al. Dental erosive wear and salivary flow rate in physically active young adults. BMC Oral Health. 2012; 12 (8): 22-29.

SUMMARY

MODERN CONCEPTS OF FOOD LIQUID EFFECTS ON DENTAL-JAW SYSTEM (REVIEW)

Kosireva T., Abakelia K.

Peoples' Friendship University of Russia, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Russia

Analysis of the literature data evidenced that in recent decades, increased consumption of SSD and energy drinks has raised concerns among professionals, as it contributes to an increase in total calorie intake, leading to overweight and obesity in the young population, as well as damage to tooth tissues due to the exposure of highly cariogenic/erosive ingredients of these drinks. According to many authors there are a number of factors conditioning the influence of energy drinks on oral health or the risk of overweight and obesity including the duration, amount and frequency of consumption. Currently, these factors still remain practically unexplored. In addition, it is evident that intensive preventive measures are required to prevent development of tooth decay, including limiting the consumption of sweets and sugar sweetened drinks, as well as regular dental care with fluoride-containing toothpastes and a balanced diet.

Keywords: dental caries, sugar sweetened drinks (SSD drinks), energy drinks.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ПИЩЕВЫХ ЖИДКОСТЕЙ НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

Косырева Т.Ф., Абакелия К.Г.

Российский университет дружбы народов, кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии, Москва, Россия

В обзоре представлен анализ современной и ретроспективной научной информации по вопросам влияния энергетических и напитков с содержанием сахара на состояние зубочелюстной системы.

В последние десятилетия увеличение потребления энергетических и напитков с содержанием сахара вызывает беспокойство специалистов, поскольку способствует росту потребляемой калорийности и, как следствие, появлению избыточного веса и ожирения у молодой популяции населения, а также повреждает ткани зубов за счет воздействия высококариесогенных/эрозивных ингредиентов этих напитков. Существует ряд факторов, которые обуславливают влияние энергетических напитков на здоровье полости рта и риск ожирения: продолжительность, количество и частота потребления, что на данный момент остается практически неизученным. Для купирования кариегенной ситуации требуется реализация интенсивных профилактических мероприятий, включающих ограничение потребления сладостей и напитков с содержанием сахара наряду с регулярным уходом за зубами с использованием фторидсодержащих зубных паст и режимом сбалансированного питания.

რეზიუმე

თანამედროვე შესედეულება საკვები სითხეების მიღების გავლენაზე ყბა-კბილთა სისტემის მდგომარეობაზე (მიმოხილვა)

ტ.კოსირევა, კ.აბაკელია

რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, ბავშვთა ასაკის სტომატოლოგიისა და ორთოდონტიის კათედრა, მოსკოვი, რუსეთი

მიმოხილვაში წარმოდგენილია თანამედროვე და რეტროსპექტიული სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზი ენერგეტიკული და შაქრის შემცველი სასმელების გავლენის შესახებ ყბა-კბილთა სისტემის მდგომარეობაზე.

ბოლო ათწლეულების განმავლობაში სპეციალისტების შეშფოთებას იწვევს ენერგეტიკული და შაქრის შემცველი სასმელების მოხმარების მატება, უწყობს რა ხელს მიღებული კალორიების ზრდას და შედეგად - ჭარბწონიანობისა და სიმსუქნის განვითარებას მოსახლეობის ახალგაზრდა პოპულაციაში. სასმელების მაღალი კარიესოგენული/ეროზიული ინგრედიენტების მოქმედება აზიანებს კბილის ქსოვილს.

არსებობს რიგი ფაქტორები, რომელიც განაპირობებს ენერგეტიკული სასმელების მოქმედებას პირის ღრუს ჯანმრთელობაზე და სიმსუქნის რისკზე: მოხმარების

ხანმგრძლივობა, ხარისხი და სიხშირე, რაც სადღეისოდ პრაქტიკულად შეუსწავლელია. კარიესოგენული სიტუაციის კუპირებისათვის საჭიროა ინტენსიური პროფილაქტიკური ღონისძიებების რეალიზება, რაც

გულისხმობს ტკბილეულის და შაქრის შემცველი სასმელების მიღების შემცირებას, ფთორშემცველი კბილის პასტებით კბილების რეგულარულ მოვლასთან და დაბალანსებულ კვებასთან ერთად.

DENTAL FLUOROSIS PREVALENCE, SEVERITY AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN PRE-SCHOOL AGED CHILDREN RESIDING IN FLUORIDE DEFICIENT REGIONS OF GEORGIA

Sharashenidze M., Tkeshelashvili V., Nanobashvili K.

University of Georgia, School of Public Health and Health Defense, Georgia

Dental Fluorosis (DF) is a disease caused by ingestion in high amounts of inorganic material Fluoride during tooth development (maturation stage), resulting in hypomineralized enamel formation [1]. Dental Fluorosis is high prevalent disease, affecting 200 million people with 25 different nations worldwide [2,3]. The most affected countries by dental fluorosis are located in Fluorosis endemic belt of the earth (India, China, Iraq, Turkey, Egypt and et ctr.) [4].

As trace amount of Fluoride is found in water, DF etiology is recognized as water related [5]. However, fluoride naturally occurs in foods and beverages like fatty fish and tea. Artificially fluoridated products like milk, salt, juices and dental materials are considered as fluoride-rich products [6], increasing fluoride daily ingestion level.

Fluoride with optimal level represents caries preventive tool by influx into enamel from saliva creating Fluorapatite, acid-resistant mineral, hence, creating less soluble enamel type from further acidic attacks [7]. According to WHO recommendations estimated daily dosage of ingested fluoride should not exceed 1 mg/kg body weight, having just beneficial effect with caries prevention and no undesirable toxic effect (WHO, 2004). DF prevalence in countries having fluoridated water above optimal concentration level (>1 ppm) varies between 15-70% [8], while DF prevalence in countries having optimally fluoridated and Fluoride deficient water is 8-10%, respectively [9]. In areas having optimal or low-fluoridated water DF occurrence is related to F ingestion by environmental factors, various Fluoride-rich products and dental materials [10]. Georgia represents the type of region, having naturally Fluoride deficient water. However, water is not the only source of Fluoride uptake on regularly bases. That serves for the main reason of DF occurrence in non-fluoridated areas.

For past couple decades there has been a great controversy between scientists regarding artificial water fluoridation [11]. As far as Fluoride (F) is the only chemical added in water for treatment/preventive purposes unlike other adjuncts that are needed for water taste or quality control. Furthermore, it is hard or even impossible to control F ingestion by different types of individuals as each person consumes different amount of water. Individuals having various diseases or athletes demand more water per day on regularly bases [12]. Beneficial role of artificial water fluoridation is controversial due to introduction of various Fluoride-rich dental materials in modern dentistry. Due to many researches F local distribution has the highest beneficial effect in caries prevention and the lowest toxicity or health issues [13].

After artificial water fluoridation there has been a decline in caries prevalence worldwide but not eradication [14], whereas DF prevalence and severity had considerably increased [15]. Furthermore, late studies prove caries occurrence together with DF and increased odds of dental caries in individuals having dental fluorosis, compared to DF free individuals [16].

Material and methods. A cross-sectional study was conducted to assess dental fluorosis prevalence and severity in a study group of 570 pre-school aged children (1-6 years) attending public kindergartens of Tbilisi and Akhaltsikhe, Georgia. For Dental fluorosis prevalence and severity determination, a clinical examination was conducted by a skilled dentist using TFI index. To assess dental fluorosis potential predictive risk-factors questionnaire was introduced including biological and social variables. To differentiate genuine fluorosis from fluorosis resembling defects Early Childhood Events Life-grid method was used by interviewing recruit parents/caregivers.

According to literature overview dental fluorosis prevalence in low-fluoridated areas varies from 8% to 12%. Study sample size was defined considering expected average prevalence criteria. Study power was 80%, confidence interval 95%. For difference detection among two study locations study power was 80%, Confidence Interval 95%, sample size proportion by study locations was 0.4/0.6. Study sample size was defined with 570 children considering all criteria mentioned above. By two study locations population sizes proportionally, 333 children had to be examined from Tbilisi, and 237 from Akhaltsikhe. Individuals were randomly chosen using two step randomized cluster method. Public kindergartens of study regions were admitted as Natural clusters. With the first randomized generator 16 public kindergartens were chosen among Public kindergartens in study regions (Tbilisi-8, Akhaltsikhe-8). By secondary randomization, individuals within kindergartens were randomly chosen considering full study sample size, number of attendants in kindergartens, and their relative share in kindergartens. Eventually, every 8th (Tbilisi) and every 4th (Akhaltsikhe) child by the kindergarten group list was included in a study, until pre-defined number of examined study participants of each kindergarten was being achieved.

Included variables: the aim of our study was to assess DF prevalence and severity in the study groups and locations. Study purpose was also to outline DF possible predictive risk-factors in the study groups and locations. Information about DF possible associated risk-factors was collected through questionnaire including different social and biological factors as potential DF risk-factors, like: Age, Gender, Location, Coal-burning environ-

ment used in different periods of life (Including mother’s pregnancy period), hereditary or acquired diseases, ingested type and amount of water per day, ingested tea in different stages of life (including mother’s pregnancy period), complications during pregnancy, child’s eating patterns (various types of foods, or poor nutritional status), individual oral hygiene type and frequency, types of dental materials used, dentifrice ingestion habit, aluminum used for food boiling purposes, ingestion of natural juices.

Descriptive statistics was used for included variables. For detection of connection between dichotomic variables Pearson Chi-Square test and its modification Fisher’s Exact Test were used. For determination of association power between dichotomic variables Odds ratio was introduced with 95% Confidence Interval. In order to detect independent predictive risk-factors multivariate logistic regression forward selection was used. We used logistic regression analysis to assess the effect of high tea consumption on DF. Statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21st version (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Results and discussion. The overall prevalence of Dental Fluorosis in study group was 6.3%. (95% CI; (4.3 - 8.3)). By study locations DF prevalence in Akhaltsikhe was 4.2% (95% CI; (1.6-6.8)) and 7.8% in Tbilisi (95% CI; (4.9-10.7)). There was no statistically significant prevalence difference in study locations ($p>0.05$). DF prevalence was similar among different genders. 6% of girls were affected with DF (95% CI; (2.2 - 8.8%)), whereas 6.5% of boys had been diagnosed with DF (95% CI; (3.7- 9.3)). According to TFI index, mean number of primary teeth affected by DF was 2.5 (St. D. 1.4. Med. 2. Min. 1. Max. 6). DF severity mean value with TFI index in primary dentition was 1.36. and 1.14 in permanent teeth, respectively. Total number of permanent teeth affected by DF was 2 (Fig.).

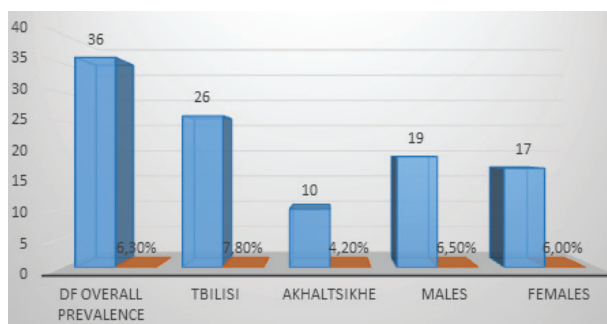


Fig. DF Prevalence Descriptive Analysis

DF prevalence was significantly high (22.0%) among children consuming ≥ 2 cups tea/day, compared with children taking 0-1 cup tea/day (1.6%) (Pearson Chi-Square 71.2; df 1; $p<0.001$). Children that regularly were consuming ≥ 2 cups tea/day had high odds of DF (OR=17.3, 95% CI; (7.4-40.7)). Among 36 participants having DF, 29 (80.6%) individuals were taking ≥ 2 cups tea/day, while 7 (19.4%) individuals mentioned ingestion of 0-1 cup tea/day (Table 1).

Odds of having DF was 5.8 times higher in children whose mothers were exposed by indoor coal-burning during pregnancy (OR=5.8; (95% CI; (2.1- 15.9)). Therefore, indoor coal-burning during pregnancy was associated with high DF prevalence in study children (6/22; 27.3%) compared to those, whose mothers did not share the same environmental effects. (29/477; 6.1%) (Fisher’s Exact Test 14.48; DF 1; $p=0.003$) (Table 2).

There was no statistically significant association between water type used and amount ingested affecting DF prevalence and severity (Table 3).

Overall prevalence of DF in a study group was 6.3%. (36 chil-

Table 1. High tea consumption, DF prevalence, and increased Odds

Tea consumption (Per day)	DF n (%) n=36	No DF n (%) n=534	p value	OR (95% CI)
0-1	7 (19.4)	431 (80.7)	<0.001	17.3 (7.4- 40.7)
≥ 2	29 (80.6)	103 (19.3)		

Table 2. Indoor coal-burning effect increasing Odds of DF occurrence and prevalence

Indoor Coal-burning during pregnancy	DF n (%) n=35	No DF n (%) n=464	p value	OR (95% CI)
Yes	6 (17.1)	16 (3.4)	0.003	5.8 (2.1-15.9)
No	29 (82.9)	448 (96.6)		

Table 3. Ingested water amount and DF

Water ingested per day	DF n (%) n=36	No DF n (%) n=534	p value	OR (95% CI)
0.5 l	29 (80.6)	414 (77.5)	0.673	0.8 (0.4- 1.9)
>1 l	7 (19.4)	120 (22.5)		

dren) (95% CI;(4.3 - 8.3)). There was no statistically significant difference in DF prevalence between study regions ($p>0.05$). Indicating Socio-economic and Geographic conditions indifference in DF occurrence. Social and Biologic factors effecting Fluoride exposure increase Odds of DF in Fluoride deficient areas.

Dental fluorosis affects equally both genders. 6.5% of males and 6.0% girls had defected teeth ($p<0.005$). Results indicate

that DF occurs equally in both gender. According to our study results the most affected dentition type by DF was primary dentition. Only three cases of DF were diagnosed in permanent dentition. But results, indicating DF high prevalence in primary dentition should not be misinterpreted, due to anatomical and physiological developmental status (1-6 years) study participants mostly had primary dentition.

Diagnosed 33 DF cases in primary dentition, indicated high possibility for affected children to have DF in permanent teeth. DF occurs due to high Fluoride ingestion during tooth development (Maturation stage), and has abrupt effect on apatite normal formation. As primary teeth have thinner and less mineralized enamel than that in permanent teeth, Fluoride toxic effect is leading to less changes in tooth structure and less severe forms occur. Having DF in primary dentition serves as a “Biomarker” for high risk DF existence in permanent dentition. Doctor diagnosing DF in primary dentition should raise awareness about preventive nutritional or behavioral habits of patient.

According to multivariate logistic regression analysis the main predictor of DF in primary dentition was indoor coal-burning environment. Affecting pregnant women during their pregnancy. Indoor coal burning increasing Fluoride concentration in the air and polluting furniture or goods indoor, easily crosses placental barrier exposing embryo to F toxic effect on developing teeth. Indoor coal-burning should be minimized in pregnancy to avoid F toxicity both in pregnant mother and future oral health of a child.

Regular high tea consumption (≥ 2 cups tea/day) both by pregnant mothers and study children was increasing odds of DF (OR=17.3 (95% CI; 7.4-40.7)). As far as tea leaves accumulate F from surrounding environment, especially mature leaves containing 20 times more F than immature types [17], regular high tea consumption in Fluoride-deficient area increases Fluoride absorption rate putting individuals under high risk of DF occurrence. Minimizing regular high tea consumption during pregnancy and early years of life of a child will serve as preventive tool in a study community.

Dental Fluorosis prevalence is low with mild forms in study regions in fluoride deficient areas. Etiology of DF in study regions is not water related. Exposure to diverse fluoride sources like indoor coal-burning and high tea consumption in non-fluoridated areas is a risk-factor of dental fluorosis in study community. To reduce DF occurrence in study regions, awareness should be raised considering environmental and nutritional high F ingestion, being the only sources for high Fluoride exposure. Educational and informative involvement of local population will be efficient in preventing DF occurrence.

Study results indicating regular high tea consumption as the main DF risk-factor in non-fluoridated area, put certain Georgian citizens at high risk of DF, due to their cultural and ethnic characteristics (Marneuli population, having Azerbaijani ethnicity and culture, consume high amounts of tea on regularly bases). Further epidemiologic studies should be conducted to have better understanding about Marneuli population DF occurrence and severity.

REFERENCES

1. Thompson, L. J. Fluoride. In *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*: Third Edition. 2018; <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00027-1>
2. Rasool, A., Farooqi, A., Xiao, T., Ali, W., Noor, S., Abiola, O., ... Nasim, W. A review of global outlook on fluoride contamination in groundwater with prominence on the Pakistan current situation. // *Environmental Geochemistry and Health*. 2017; <https://doi.org/10.1007/s10653-017-0054-z>
3. Vithanage, M., Bhattacharya, P. Fluoride in the environment: sources, distribution and defluoridation. // *Environmental Chem-*

- istry Letters. 2015; <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0496-4>
4. Khairnar, M. R., Dodamani, A. S., Jadhav, H. C., et al. Mitigation of fluorosis - A review. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Vol. 9, pp. ZE05–ZE09. 2015; <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13261.6085>
5. Wasana, H. M. S., Perera, G. D. R. K., Gunawardena, P. D. S., et al. WHO water quality standards Vs Synergic effect(s) of fluoride, heavy metals and hardness in drinking water on kidney tissues. *Scientific Reports*. 2017; <https://doi.org/10.1038/srep42516>
6. O’Mullane, D. M., Baez, R. J., Jones, S., et al. Fluoride and oral health. *Community Dental Health*. 2016; https://doi.org/10.1922/CDH_3707O’Mullane31
7. Whitford, G. M., Pashley, D. H., & Reynolds, K. E. Fluoride tissue distribution: Short-term kinetics. // *American Journal of Physiology - Renal Fluid and Electrolyte Physiology*. 1979; <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1979.236.2.f141>
8. Verma, A., Shetty, B. K., Guddattu, V., et al. High prevalence of dental fluorosis among adolescents is a growing concern: A school based cross-sectional study from Southern India. // *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2017; <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0624-9>
9. Lima, I. F. P., Nóbrega, D. F., Cericato, G. O., et al. Prevalência de fluorose dental em regiões abastecidas com água sem suplementação de flúor no território brasileiro: uma revisão sistemática e metanálise. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2019; <https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.19172017>
10. Molina-Frecherro, N., Pierdant-Rodríguez, A. I., Oropeza-Oropeza, A., & Bologna-Molina, R. Fluorosis and dental caries: An assessment of risk factors in Mexican children. // *Revista de Investigacion Clinica*. 2012
11. Perrella, A. M. L., & Kiss, S. J. Risk perception, psychological heuristics and the water fluoridation controversy. // *Canadian Journal of Public Health*. 2015; <https://doi.org/10.17269/CJPH.106.4828>
12. Connett, P. H. Fifty reasons to oppose fluoridation. // *Medical Veritas: The Journal of Medical Truth*. 2004; <https://doi.org/10.1588/medver.2004.01.00014>
13. Aoun, A., Darwiche, F., Al Hayek, S., & Doumit, J. The fluoride debate: The pros and cons of fluoridation. // *Preventive Nutrition and Food Science*. 2018; <https://doi.org/10.3746/pnf.2018.23.3.171>
14. Iheozor-Ejiofor, Z., Worthington, H. V., Walsh, T., O’Malley, L., Clarkson, J. E., Macey, R., ... Glenny, A. M. Water fluoridation for the prevention of dental caries. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010856.pub2>
15. Ramezani, G., Valaie, N., & Rakhshan, V. The effect of water fluoride concentration on dental caries and fluorosis in five Iran provinces: A multi-center two-phase study. // *Dental Research Journal*. 2015; <https://doi.org/10.4103/1735-3327.150310>
16. Sakshi, Sharma, A., Sharma, R., & Kumar, N. Prevalence and association of dental caries and dental fluorosis in fluoride endemic region of Mewat district, Haryana, India. // *International Journal of Oral Health Dentistry*. 2019; <https://doi.org/10.18231/j.ijohd.2019.007>
17. Waugh, D. T., Potter, W., Limeback, H., & Godfrey, M. Risk assessment of fluoride intake from tea in the republic of ireland and its implications for public health and water fluoridation. // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; <https://doi.org/10.3390/ijerph13030259>
18. O’Mullane, D. M., Baez, R. J., Jones, et al. Fluoride and oral health. // *Community Dental Health*. 2016; https://doi.org/10.1922/CDH_3707O’Mullane31

SUMMARY

DENTAL FLUOROSIS PREVALENCE, SEVERITY AND ASSOCIATED RISK FACTORS IN PRE-SCHOOL AGED CHILDREN RESIDING IN FLUORIDE DEFICIENT REGIONS OF GEORGIA

Sharashenidze M., Tkeshelashvili V., Nanobashvili K.

University of Georgia, School of Public Health and Health Defense, Georgia

The aim of study was to assess prevalence, severity, and associated risk-factors for Dental Fluorosis in Pre-School children (1-6 years) in Fluoride deficient regions (1) Tbilisi ($F=0.08-0.22$ mg/l) and (2) Akhaltsikhe, ($F<0.4$ mg/l) Georgia, having different geographic location and socio-economic conditions. A cross-sectional study was carried out on 570 pre-school aged children (1-6 years) attending public kindergartens of Tbilisi and Akhaltsikhe region. Descriptive analysis was performed for Dental Fluorosis prevalence and severity using Thylstrup-Fejerskov Index (TFI). Correlative analysis was done to assess information about possible acquired risk-factors through questionnaire including biological and social variables. To differentiate genuine Dental fluorosis from other non-carious resembling defects ECEL method was introduced. For Fluoride concentration determination in potable water (2) ISO 10359-1:1992 Electrochemical probe as ion-selective electrode method was used. Information about F concentration in Tbilisi tap water (1) was obtained by GWP. (Georgian Water and Power, 2019). The overall Prevalence of Dental Fluorosis in study group was 6.3% (36 Children) (95% CI;(4.3 - 8.3)). There was no statistically significant difference in the level of Dental Fluorosis prevalence between rural and urban residents ($P>0.05$). Dental Fluorosis prevalence was similar in both gender groups. 6.0% of girls had dental fluorosis (95% CI 2.2% - 8.8%), whereas DF prevalence in boys was 6.5% (95% CI 3.7% - 9.3%), respectively. Regular brushing and dentifrices ingestion were not effecting DF prevalence and severity ($p>0.05$). Indoor coal-burning environment increasing airborne Fluoride absorption during pregnancy was recognized as a risk-factor for dental fluorosis occurrence in children (OR=5.8 (95% CI; 2.1-15.9)). High tea consumption (≥ 2 cups/day) was increasing Odds of DF occurrence (OR=17.3 (95% CI; 7.4-40.7)).

Exposure to diverse fluoride sources like indoor coal-burning and high tea consumption in non-fluoridated areas is a risk-factor of Dental Fluorosis in study community.

Keywords: Dental Fluorosis, Low-fluoridated area, Prevalence, Severity, Risk-factors, TFI Index.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ТЯЖЕСТЬ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ДЕНТАЛЬНОГО ФЛЮОРОЗА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ ГРУЗИИ С ДЕФИЦИТОМ ФТОРА

Шарашенидзе М.Т., Ткешелашвили В.Т.,
Нанобашвили К.В.

Университет Грузии, Школа наук о здоровье, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось установление распространенности, тяжести и факторов риска дентального флюороза

у детей дошкольного возраста (до 6 лет) в регионах Грузии с дефицитом фтора с различными географическими и социально-экономическими особенностями (г. Тбилиси, $F=0,008-0,22$ мг/л, Самцхе-Джавахети, $F<0,4$ мг/л).

В рамках кросс-секционных исследований изучены 570 детей - воспитанников государственных детских садов в возрасте от 1 года до 6 лет в г. Тбилиси и Самцхе-Джавахетском регионе. На основании описательных популяционных исследований изучены распространенность и тяжесть дентального флюороза посредством индекса TFI. В аналитической части исследования изучены факторы риска, вызывающие дентальный флюороз. Для интервьюирования родителей/опекунов обследованных детей использован вопросник, содержащий биологические и социальные переменные. Для дифференциальной диагностики дентального флюороза от других дефектов некариозного происхождения использован метод ECEL. Определена концентрация фтора в питьевой воде в Самцхе-Джавахети методом электрохимического анализа по стандарту ISO 10359-1: 1992, а в г. Тбилиси - данные о содержании фтора в питьевой воде - GWP 2019 года.

Дентальный флюороз наблюдался у 36 (6,3%) детей исследуемой группы (95% CI; 4,3-8,3). Показатель распространенности дентального флюороза по двум локациям исследования статистически достоверно не различался ($p>0,05$). Дентальный флюороз развивается одинаково как у детей женского пола - 6,0% (95% CI; 2,2-8,8), так и мужского - 6,5% (95% CI; 3,7-9,3), $p<0,05$. Статистически достоверной положительной корреляционной связи между регулярной чисткой зубов, использованием зубной пасты и развитием дентального флюороза не наблюдалось ($p>0,05$). Использование во время беременности матери открытого источника огня в бытовых целях увеличивает риск развития флюороза у детей - OR=5.8 (95% CI; 2.1-15.9). Регулярное потребление чрезмерного количества чая (≥ 2 стакана в день) вызывает увеличение риска развития флюороза зубов (OR =17.3, 95% CI; 7,4-40,7).

Основными факторами риска развития дентального флюороза у неэкспозируемой популяции, проживающей в регионах с дефицитом фтора, являются использование в бытовых целях открытого источника огня и регулярное потребление чрезмерного количества чая.

რეზიუმე

დენტალური ფლუოროზის გავრცელება, სიმძიმე და მასთან ასოცირებული რისკის ფაქტორები საქართველოში არსებულ ფთორ-დეფიციტურ რეგიონებში მცხოვრებ 6 წლამდე ასაკის ბავშვებში

მ.შარაშენიძე, ვ.ტყეშელაშვილი, ქ.ნანობაშვილი

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა, თბილისი საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოს განსხვავებული გეოგრაფიული და სოცო-ეკონომიკური თავისებურებების მქონე ფთორ-დეფიციტურ რეგიონებში (ქ. თბილისი, $F=0.008-0.22$ მგ/ლ, სამცხე-ჯავახეთი, $F<0.4$ მგ/ლ) მცხოვრებ 6 წლამდე ასაკის (სკოლამდელი ასაკი) ბავშვებში დენტალური ფლუოროზის გავრცელების, სიმძიმისა და გამომწვევი რისკ-ფაქტორების შესწავლა.

ჯვარედინ-სექციური კვლევის ფარგლებში შესწავლილია ქ. თბილისისა და სამცხე-ჯავახეთის რეგიონებში არსებული საჯარო ბაღების (1-6 წლის) 570 აღსაზრდელი ბავშვი. აღწერილი პოპულაციური კვლევის საფუძველზე მოხდა დენტალური ფლუოროზის გავრცელებისა და სიმძიმის შესწავლა. აღნიშნული კვლევისათვის გამოყენებული იყო TFI ინდექსი. კვლევის ანალიტიკურ ნაწილში მოხდა დენტალური ფლუოროზის გამომწვევი რისკ-ფაქტორების შესწავლა, რისთვისაც გამოკვლეულ ბავშვთა მშობლებთან/მეურვეთა ინტერვიუებისათვის გამოყენებული იყო ბიოლოგიური და სოციალური ცვლადების შემცველი კითხვარი. დენტალური ფლუოროზის დიფერენციული დიაგნოზისათვის სხვა, არაკარიესული წარმოშობის დეფექტებისაგან, გამოყენებული იყო ECEL მეთოდი. კვლევის რეგიონებში არსებული სასმელი წყლის ფორის კონცენტრაცია განისაზღვრა: სამცხე-ჯავახეთში ელექტროქიმიური ანალიზის ISO 10359-1:1992 სტანდარტის მიხედვით, ქ. თბილისში - GWP 2019 წლის სასმელ წყალში ფორის შემცველობის მონაცემების მიხედვით. საკვლევ ჯგუფში დენტალური ფლუოროზი აღენიშნა 36 ბავშვს, რაც გამოკვლეულ ბავშვთა აბსოლუტური რაოდენობის 6.3%-ს შეადგენს (95% CI; 4.3

- 8.3). კვლევის ორი ლოკაციის მიხედვით დენტალური ფლუოროზის გავრცელების მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება ერთმანეთისაგან ($p>0.05$). დენტალური ფლუოროზი თანაბრად ვითარდება, როგორც მდებარეობითი სქესის - 6.0% (95% CI; 2.2 - 8.8), ისე მამრობითი სქესის მქონე ინდივიდებში - 6.5% (95% CI; 3.7 - 9.3) ($p<0.05$). სტატისტიკურად სარწმუნოდ დედებითი კორელაციური კავშირი არ აღინიშნება კბილების რეგულარულ ხეხვას, კბილის პასტის გამოყენებასა და დენტალური ფლუოროზის განვითარებას შორის ($p>0.05$). დედის ფეხმძიმობისას ღია ცეცხლის წყაროს საყოფაცხოვრებო მიზნით გამოყენება ბავშვებში ზრდის დენტალური ფლუოროზის განვითარების რისკს (OR = 5.8; 95% CI; 2.1-15.9). ჭარბი რაოდენობით ჩაის რეგულარული მიღება (2 ჭიქა/დღე), იწვევს დენტალური ფლუოროზის განვითარების რისკის მატებას (OR = 17.3; 95% CI; 7.4-40.7). ფთორ-დეფიციტურ რეგიონებში მცხოვრებ არაკვლავობიერებულ პოპულაციაში დენტალური ფლუოროზის ძირითად გამომწვევ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს ღია ცეცხლის წყაროს საყოფაცხოვრებო მიზნით განმთავრება და ჩაის რეგულარული ჭარბი რაოდენობით მიღება.

УРГЕНТНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

¹Горбатьюк О.М., ²Солейко Д.С., ³Курило Г.В., ²Солейко Н.П., ³Новак В.В.

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

²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова; ³Городская детская больница г. Львова, Украина

Болезнь Крона (БК) – заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, которое характеризуется трансмуральным гранулематозным воспалением кишечной стенки с прогрессирующим развитием кишечных и внекишечных осложнений [1,2,7]. Ориентировочное количество больных БК в Украине составляет 30.33 на 100000 населения, из них 48% - случаи со средней и тяжелой степенью активности воспалительного процесса, хотя точное количество пациентов неизвестно из-за отсутствия общего реестра патологии [2]. Трансмуральное воспаление охватывает все слои кишечной стенки, вследствие чего, несмотря на проводимую терапию, часто возникают хирургические осложнения заболевания – кишечные перфорации, острая кишечная непроходимость, кишечные кровотечения, внутрибрюшные инфильтраты, большинство из них требует неотложной помощи [4,6,8,11]. Количество осложненных форм БК не имеет тенденции к уменьшению. Так, на протяжении 10 лет от момента установления диагноза они возникают у значительного количества пациентов (около 90%), а хирургические вмешательства выполняются в 50% случаев [8]. В 2006 г. К.А. Diefenbach and С.К. Weuer опубликовали обзор литературы по диагностике и лечению БК у детей, в котором показали, что более половины детей с БК требуют хирургического лечения [5]. Периаанальные осложнения развиваются приблизительно у 26-57% пациентов с БК, в специализированной литературе даже введено определение «периаанальная болезнь Крона» [3,13].

Современная концепция хирургического лечения пациентов с БК базируется на выполнении экономных резекций кишки и проведении органосохраняющих операций. В последние годы появилось значительное количество работ, посвященных применению лапароскопических вмешательств при БК у детей [9,10,12].

На сегодняшний день БК относится к тем заболеваниям, диагностика и лечение которых у практических врачей вызывает значительные трудности, а единая хирургическая тактика при осложненных формах обсуждается специалистами всего мира. Врачам педиатрического профиля все чаще приходится сталкиваться с проблемами оказания помощи детям с осложненной БК. Перед детскими хирургами стоит острая проблема необходимости проведения дальнейших исследований по своевременной диагностике и адекватному лечению осложненных форм БК. Учитывая множество послеоперационных осложнений, рецидивов хирургических осложнений БК у детей, проблема требует дальнейшего изучения и разработки единой стратегии лечения данного контингента пациентов.

Цель исследования – оценка эффективности хирургического лечения детей с осложненной болезнью Крона.

Материал и методы. Проанализированы результаты диагностики и лечения 23 детей с хирургическими осложнениями БК – пациентов 3 детских хирургических отделений за период с 2008 по 2020 гг. Все дети поступили в стационар

по неотложным показаниям. Среди исследуемой группы было 14 (60,87%) мальчиков и 9 (39,13%) девочек, из них дети раннего возраста (1,5-3 года) – 5, дошкольного возраста (5-6 лет) – 4, в возрасте 10-17 лет – 14. Пациенты предпубертатного и пубертатного возраста составили 60,87%.

Всем пациентам проводилась комплексная диагностика: клиничко-лабораторные, рентгенологические (обзорная рентгенография и контрастное исследование органов ЖКТ с барием), УЗИ органов брюшной полости, эндоскопическая диагностика с получением клинического материала для морфологической диагностики патологии (ректороманоскопия – 2 исследования, фиброгастроуденоскопия – 2, фиброколоноскопия – 4, фиброгастроуденоскопия с фиброколоноскопией – 3, фиброгастроуденоскопия с ректороманоскопией – 2). Использовался мультифокальный принцип получения материала для последующего морфологического исследования – из 5-ти участков на протяжении толстой кишки, в том числе, прямой и подвздошной. Следует отметить, что «золотым стандартом» диагностики у детей с перианальными поражениями при БК является ректальное обследование под общим обезболиванием.

В работе использованы общепринятые методы статистической обработки данных медико-биологических исследований. Использованы непараметрические статистические методы ввиду малочисленности выборки и преобладания анализа качественных, а не количественных признаков. Цифровые данные представлены в абсолютных величинах (n) и процентном соотношении (%).

Результаты и обсуждение. Показаниями к хирургическому вмешательству у исследуемой группы детей являлись острая абдоминальная хирургическая патология и перианальные гнойно-свищевые осложнения (таблица 1).

Наиболее частыми urgentными хирургическими осложнениями БК в исследуемой группе детей были кишечная непроходимость (34,78% от общего числа осложнений) и кишечные перфорации (26,09%).

Из 23 пациентов детского возраста с хирургическими осложнениями БК 12 (52,17%) имели в анамнезе БК и были госпитализированы в хирургический стационар с осложненной формой заболевания. У остальных 11 (47,83%) пациентов БК диагностирована в процессе лечения хирургического осложнения путем интраоперационной визуальной оценки внутрибрюшных и кишечных патологических изме-

нений с последующей морфологической верификацией диагноза, т.е. почти у половины пациентов БК проявила себя хирургическими осложнениями. Среди них 5 детей были раннего и дошкольного возраста и 6 – в возрасте 13-15 лет.

Интраоперационная макроскопическая картина пораженного участка кишки имела визуальные признаки трансмурального (полнослойного) воспаления кишечной стенки: стекловидный отек и утолщение стенки, гиперемия, сглаженность гаустрации, отсутствие перистальтики, сужение просвета и супрастенотическое расширение над зоной сужения.

У 3 (13,04%) детей раннего возраста с перианальными поражениями БК (рецидивирующие свищевые парапроктиты с абсцессами таза, язвенные поражения слизистой оболочки прямой кишки, перианальные дерматиты) диагноз определен на основании результатов морфологического исследования в процессе диагностики и лечения заболевания.

При госпитализации в хирургический стационар основными жалобами были боли в животе, рвота, вздутие живота, наличие слизисто-гнойных и/или геморрагических выделений из прямой кишки, наличие свищей в области ягодич и промежности, перианальный дерматит, диарейный синдром, повышенная температура тела.

Все дети при поступлении в хирургическое отделение были в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния была обусловлена болевым абдоминальным синдромом, обезвоживанием, интоксикацией. Анализ анамнестических данных позволил выяснить, что из 23 пациентов исследуемой группы все дети имели жалобы на рецидивирующие боли в животе разной степени интенсивности, нарушения общего состояния на протяжении от 1 месяца до 2 лет к моменту госпитализации, 3 детей отставали в физическом развитии (задержка роста), у 5 детей на протяжении 2 лет имелся субфебрилитет невыясненной этиологии, 3 детей были значительно истощены вследствие потери веса от 5 до 10 кг, у 9 детей наблюдался диарейный синдром в виде разжиженного учащенного стула с примесью большого количества слизисто-гнойного отделяемого и крови. У детей подросткового возраста отмечались депрессивные состояния и беспокойство.

12 (52,17%) пациентов имели внекишечные проявления БК: поражение слизистых оболочек ротовой полости в виде афтозного стоматита и гингивита (3), узловую эритему кожи (3), холелитиаз (2), остеомалацию (2), нефролитиаз (1), поражение глаз – иридоциклит (1).

Таблица 1. Структура и количество хирургических осложнений при болезни Крона

Вид осложнения	n	%
Кишечная непроходимость:	8	34,78
- стеноз подвздошной кишки	2	
- стеноз илеоцекального угла	2	
- ректоанальный стеноз	1	
- спаечная кишечная непроходимость	3	
Кишечные перфорации:	6	26,09
- тонкокишечные	3	
- толстокишечные	2	
- множественные	1	
Острый аппендицит	3	13,04
Абсцедирующий инфильтрат брюшной полости	2	8,7
Кишечное кровотечение	1	4,35
Перианальные осложнения	3	13,04
Всего	23	100

Все дети госпитализированы по ургентным показаниям. Диагностика основывалась на совокупности следующих данных: оценке клинических проявлений заболевания и особенностей его течения, результатов лабораторных исследований и данных рентгенологического, эндоскопического и ультразвукового исследования.

У всех пациентов имелись воспалительные изменения в анализах крови (повышенная СОЭ, лейкоцитоз, высокий уровень С-реактивного белка). Обращает на себя внимание тот факт, что у детей с БК уровень сывороточного железа снижен, присутствует диспротеинемия (снижение уровня альбуминов и повышение уровня гамма-глобулинов). Уровень фекального кальпротектина, как маркера воспаления, также повышен. Среднее значение лейкоцитарного индекса интоксикации составило 3,78 (при норме 0,8), а гематологического показателя интоксикации – 6,74 (при норме 0,6).

Рентгенологические методы исследования выявили явления кишечной непроходимости у 8 детей и рентгенологические признаки пневмоперитонеума у 6 пациентов с кишечными перфорациями.

УЗИ органов брюшной полости у детей с кишечной непроходимостью выявило расширенный аперистальтический участок кишки, неперистальтирующие кишечные петли, маятникообразное движение кишечного содержимого, свободную жидкость в брюшной полости. У 2 детей сонографически визуализированы внутрибрюшные инфильтраты с признаками абсцедирования.

При ректороманоскопии и фиброколоноскопии имели место очаговая инфильтрация, отек, гиперемия измененной по типу «бульжной мостовой» слизистой оболочки пораженных отделов толстой кишки, усиление либо ослабление сосудистого рисунка, множественные эрозии и язвы с детритом, наличие в просвете кишки большого количества слизисто-гнойного содержимого, а также жидкого геморрагического содержимого и/или сгустков крови.

По результатам морфологического исследования клинического материала, взятого во время хирургического вмешательства, характерными изменениями тонкой кишки при БК были: трансмуральное воспаление, захватывающее все слои кишечной стенки – неравномерная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, инфильтрация сегментоядерными нейтрофилами, эозинофилами и очаговые лимфопрлиферативные

изменения собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки; лимфоцитарная инфильтрация и очаги фибриноидного некроза сосудистой стенки; язвенные дефекты с пролиферативными воспалительными изменениями и фиброз мышечного слоя; лимфопрлиферативные изменения серозной оболочки, наличие язв с ровными краями, распространяющихся до субсерозного слоя.

Выявлены морфологические изменения толстой кишки: лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, очаги фиброза слизистой оболочки, наличие фолликулов в слизистой оболочке, очаговый ангиоматоз, очаговая гиперплазия интрамуральных ганглиев, язвенные и пролиферативные воспалительные дефекты слизистого и серозного слоев, фиброз мышечного слоя кишечной стенки, утолщение стенки кишки вследствие выраженных фиброзных изменений, наличие язв с ровными краями, которые распространялись до субсерозного слоя.

Морфологическое изменение аппендикса выражалось в лимфоплазмоцитарной инфильтрации серозной оболочки. В препаратах лимфатических мезентериальных узлов определены морфологические признаки хронического неспецифического воспалительного процесса.

Результаты морфологического исследования биоптатов желудка, 12-перстной и прямой кишки, взятых при фиброгастроуденоскопии и ректороманоскопии, выявили у 1 ребенка эрозии слизистой оболочки желудка и хронический атрофический дуоденит, у 1 пациента - изменения, характерные для хронического гастродуоденита, у 3 детей – наличие гастропатии, у 2 детей – эрозивный проктосигмоидит.

Все пациенты имели нарушения бактериального паспорта кишечника, которые заключались в снижении уровня лакто- и бифидум-бактерий, наличии Staphylococcus aureus у 3 пациентов, Pseudomonas aeruginosa – у 2, Enterobacter aeruginosa – у 1, Enterococcus aeruginosa – у 1, Citrobacter freundii и Candida albicans – у 1.

Из 23 детей прооперирован 21 (91,30%). Спектр хирургических вмешательств широкий (таблица 2). 2 (8,7%) детей не оперированы. 1 ребенку с ректоанальным стенозом проводилась этапная дилатация стенозированного участка кишки в связи с низкой локализацией пораженного участка, который был коротким и легко доступным для дилатации. 1 ребенку с кишечным кровотечением на фоне выраженно-

Таблица 2. Спектр хирургических вмешательств при осложненной форме БК

Вид и объем хирургического вмешательства в зависимости от характера осложнения	n	%
Стенозирующая кишечная непроходимость, кишечные перфорации: - экономные резекции пораженного участка кишки + стома	8	38,09
Спаечная кишечная непроходимость: - адгезиолизис	3	14,29
Острый аппендицит: - аппендэктомия, резекция лимфатического узла	3	14,29
Абсцедирующий инфильтрат брюшной полости: - разведение инфильтрата, санация, дренирование брюшной полости + стома	2	9,52
Стеноз подвздошной кишки: - резекция участка кишки, наложение первичного анастомоза	1	4,76
Множественные кишечные перфорации: - ушивание перфораций + стома	1	4,76
Абсцессы таза и прямой кишки, перианальные свищи: - колостомо+иссечение ректо-ягодичного свища с вскрытием, санацией и дренирование абсцессов таза и прямой кишки - колостомо + установка дренажа-сетона в ректо-промежностный свищ	3 1 2	14,29
Всего:	21	100

го эрозивного колита во время фиброколоноскопии удален кровотокающий полип прямой кишки. Заключительный диагноз определен как БК, эрозивный колит, кишечное кровотечение, гиперпластический кровотокающий полип прямой кишки.

Наиболее часто при хирургических осложнениях БК у детей выполнялись резекционные оперативные вмешательства по поводу стенозирующей кишечной непроходимости и кишечных перфораций с выведением 2-ствольных илеостом – 38,09% от общего количества операций. Одному ребенку с локальным стенозом подвздошной кишки, после резекции пораженного участка, наложен прямой тонко-тонкокишечный анастомоз «конец-в-конец». При перфорации тонкой кишки (3 пациента) и толстой кишки (2 пациента) произведены экономные резекции пораженного участка кишки (длиной до 10 см) с перфоративным отверстием и выведением 2-ствольной илеостомы. У 1 ребенка с множественными перфорациями (2 толстокишечные и 2 тонкокишечные) произведено ушивание перфораций с наложением 2-ствольной илеостомы. 2 детям произведена резекция илеоцекального угла с выведением проксимального и дистального отделов кишки в виде 2-ствольной разъединительной стомы.

3 пациентам произведена аппендэктомия и удаление лимфатического узла в области илеоцекального узла с целью морфологического исследования. Макроскопически, червеобразные отростки были утолщены, белесоватого цвета, с ригидными стенками, наличием воспалительных изменений слепой кишки и признаками терминального илеита. Аппендэктомия производилась после мобилизации отростка из выраженного спаечного процесса в области илеоцекального угла. Заключительный диагноз – БК, терминальный илеит, мезаденит, вторичный аппендицит.

У 3 детей со спаечной кишечной непроходимостью произведен адгезиолизис выраженного спаечного процесса, образовавшегося вокруг воспаленных петель толстой и тонкой кишки и брюшиной передне-боковой стенки живота. Интраоперационно заподозрена БК, взят клинический материал стенки пораженной кишки для морфологического исследования. Окончательный диагноз – БК.

У 1 ребенка с абсцедирующим инфильтратом брюшной полости выявлен межкишечный свищ – произведено вскрытие и дренирование абсцесса с формированием 2-ствольной тонкокишечной стомы, еще у 1 ребенка с внутрибрюшным абсцедирующим инфильтратом выявлены свищи между толстой кишкой, мочевым пузырем и передней брюшной стенкой, что потребовало исключения пассажа каловых масс в толстой кишке путем наложения 2-ствольной илеостомы.

1 ребенок прооперирован по поводу ректо-ягодичного свища, 2 – ректо-промежностных свищей. У всех 3 пациентов течение заболевания было хроническим, рецидивирующим с наличием множественных эрозий слизистой оболочки прямой кишки и эрозивного дерматита. Произведено иссечение ректо-ягодичного свища у ребенка 2,5 лет со вскрытием тазового абсцесса и абсцесса прямой кишки, выведением 2-ствольной разъединительной колостомы, а также у 3-летнего ребенка с дренированием ректо-промежностного свища дренажем – сетоном и формированием колостомы. Заключительный диагноз, на основании морфологической верификации, определен как БК с гнойно-свищевым поражением прямой кишки.

В раннем послеоперационном периоде (в течение 3-4 суток) все пациенты находились в отделении интенсивной

терапии, где проводилось полное парентеральное питание с постепенным расширением энтеральных нагрузок. Противомикробная терапия первого курса представлена в/в введением комбинации цефалоспоринов III поколения и представителя группы имидазольного кольца – метрогила. 2 пациента получали противомикробную терапию в комбинации цефалоспоринов III поколения, препарата группы аминогликозидов и метрогила. Последующие курсы антибактериальной терапии назначались в соответствии с чувствительностью возбудителей, выделенных из содержимого пораженной кишки и/или каловых масс.

При перианальной локализации БК препаратами выбора противомикробной терапии были метронидазол и ципрофлоксацин, в дальнейшем пациентам назначалась антицитокиновая терапия инфликсимабом или адалимумабом. Следует отметить хороший терапевтический эффект суппозитория с метронидазолом.

Спустя 2 недели после хирургического вмешательства назначалась специфическая противорецидивная терапия БК, которая заключалась в индивидуальном назначении совместно с гастроэнтерологом следующих препаратов:

- препараты для индукции и поддержки ремиссии БК (системные глюкокортикостероиды, топический гормон буденозид, иммуносупрессоры, моноклональные антитела, салицилаты);
- диетотерапия;
- симптоматические препараты (препараты железа, для лечения остеопороза, неврологических нарушений).

В исследуемой группе пациентов летальных исходов не отмечено. В раннем послеоперационном периоде возникло 5 (23,81%) осложнений, потребовавших выполнения повторных операций: несостоятельность тонко-тонкокишечного анастомоза (1), рецидив перфорации тонкой кишки (2), рецидив спаечной кишечной непроходимости (2).

Спустя 3 мес. после хирургического и консервативного лечения дети в обязательном порядке обследовались с целью оценки активности кишечного воспаления - определялся уровень С-реактивного белка, фекального кальпротектина, проводилась фиброколоноскопия. Всем пациентам рекомендовано 1 раз в год МРТ кишечника для исключения стриктурирующих и других патологических изменений; консультация детского хирурга с целью оценки общего состояния визуального осмотра перианальной области; проведение пальцевого ректального исследования для исключения перианальных осложнений.

Выводы.

1. Учитывая прогрессирующее течение БК у детей, сохраняется возможность возникновения острых хирургических осложнений болезни. Согласно данным проведенного исследования, urgentные хирургические осложнения БК у 47,83% пациентов стали первым проявлением БК, которая диагностирована и верифицирована морфологически в процессе лечения и в послеоперационном периоде.
2. Наиболее частыми хирургическими осложнениями БК у детей, которые стали показанием к неотложному вмешательству, являлись кишечная непроходимость (34,78%) и перфорации кишки (26,09%), а наиболее частыми хирургическими вмешательствами – резекционные операции с выведением кишечных стом.
3. Современная тактика хирургического лечения осложненной БК у детей предусматривает экономные резекции кишки и органосохраняющие операции под прикрытием кишечных стом.

4. Одним хирургическим вмешательством вылечить БК не представляется возможным. Хирургическое лечение и медикаментозная терапия должны быть взаимодополняющими методами лечения БК у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология 2017; 2(60): 7 – 29.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт). – Наказ МОЗ України №90 від 11.02.2016.
3. Щукина О.Б. Периаанальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия. Фармагека. 2008.-№13. – С. 22 – 30.
4. Baillie C.T., Smith J.A. Surgical strategy in pediatric inflammatory bowel disease //World J. Gastroenterol. – 2015. - №20(21). – P. 6101 – 6116.
5. Diefenbach K.A., Breuer C.K. Pediatric inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2006; 12 (2): 3204-3212.
6. Dotson J.L. Management of intraabdominal abscesses in children with Crohn's disease: a 12-year retrospective single-center review//J.L.Dotson, H.Bashaw, B.Nwomeh/ Inflamm. Bowel Dis. – 2015. – 21(5). – P.1109-1114.
7. Gomollon F. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. 2016; Part I: Diagnosis and Medical Management//F.Gomollon, A.Dignass, V.Annese et al.// J. Crohns Colitis. 2017: 3-25.
8. Lourenc R., Azevedo S., Lopes A. Surgery in Pediatric Crohn disease: case series from a Single Tertiary Referral Center//GE Port.J.Gastroenterol. – 2016.– №23(4). – P. 191 – 196.
9. Mattioli G., Pini-Prato A., Barabino A., Gandullia P., Avanzii S., Guida E. et al. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr.Surg.Int.* 2011; 27(8): 830-846.
10. Pink A.D., Fischer I.R., Vestweber K.H. Long-term outcome of laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease before the era of biologics. *Int. J. Colorectal Dis.* 2014;20(1): 127-132.
11. Shaffer V.O., Wexner S.D. Surgical management of Crohn's disease. *Landenbecks Arch.Surg.* 2013; 398 (1): 13-24.
12. Sharp N.E., Thomas P., St Peter S.D. Single-incision laparoscopic ileocectomy in children with Crohn's disease. *J.Laparosc. Adv.Surg Tech. A.* 2014; 24(8): 589-592.
13. Tang L.Y., Rawsthorne P., Bernstein C.N. Are perianal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1130 -4.

SUMMARY

URGENT SURGICAL OPERATIONS FOR CROHN'S DISEASE IN CHILDREN

¹Gorbatyuk O., ²Soleiko D., ³Kurylo H., ²Soleiko N., ²Novak V.

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; ²Pirogov Vinnitsa National Medical University; ³Lviv City Children's Hospital, Ukraine

Aim – the improvement of treatment results of patients with complicated Crohn's disease based on study and analysis of own results of surgical interventions.

Since 2008 to 2020 years 23 patients at the age 1,5-17 years

old with Crohn's disease in 3 pediatric surgical hospitals have been observed. The article presents the analysis of surgical treatment of these patients with complications of main pathology. Diagnostics is integrated and includes clinical and laboratorian examination of patients, X-ray, endoscopic, sonography methods of examination and morphological research method of clinical biopsy.

Complications of Crohn's disease were presented by intestinal obstructions (34,78% of cases), intestinal perforations (26,09%), acute appendicitis with mesadenitis (13,04%), intraabdominal abscesses (8,7%), intestinal hemorrhagia from inflammatory wart (4,35%), perianal inflammatory complications with fistulas (13,04%). The article has covered all possible methods of surgical operations depending on the type of complication. The most frequent surgical interventions were resections of intestinal stenosis with formation of intestinal stomas. The majority of patients have achieved good results after surgical interventions. 5 (23,81%) patients have got a relaparotomias because of such postoperative complications as anastomotic failure (1), recurrence of intestinal perforation (2) and recurrence of intestinal obstruction (2). Mortality has not been observed.

Conclusions.

1. Because of Crohn's disease is a progressive disease, the opportunity of emergence of acute surgical complications of this pathology preserves. Our data show that urgent surgical complications of Crohn's disease in 47,83% of patients were the first manifestation of the disease, which was diagnosed during treatment and verified morphologically in the postoperative period.

2. In most cases surgical complications were intestinal obstruction (34,78% cases) and intestinal perforations (26,09%), and the most frequent surgical interventions for Crohn's disease in children were resections of the affected areas of the intestine with formation of intestinal stomas.

3. The modern tactic of surgical treatment of complicated of Crohn's disease in children based on local intestinal resections with intestinal stomas.

4. It is very important to use a combined approach combining conservative and surgical treatment. Surgical treatment and drug treatment of Crohn's disease should be complementary treatments.

Keywords: Crohn's disease, children, urgent complications, surgical treatment.

РЕЗЮМЕ

УРГЕНТНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

¹Горбатюк О.М., ²Солейко Д.С., ³Курило Г.В., ²Солейко Н.П., ²Новак В.В.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев; ²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова; ³Городская детская больница г. Львова, Украина

Цель исследования – оценка эффективности хирургического лечения детей с осложненной болезнью Крона.

С 2008 по 2020 гг. в 3 детских хирургических клиниках наблюдались дети (n=23) с болезнью Крона (БК) в возрасте от 1,5 до 17 лет. Все пациенты поступили в хирургическое отделение по ургентным показаниям. Представлен анализ хирургического лечения пациентов с осложнениями основного заболевания.

Диагностика комплексная, включает клинико-лабораторное обследование пациентов, рентгенологические, эндоскопические методы исследования, УЗИ и морфологические методы исследования клинического биопсийного материала.

Осложнения болезни Крона представлены кишечной непроходимостью (34,78%), кишечными перфорациями (26,09%), острым аппендицитом с мезаденитом (13,04%), абсцессами брюшной полости (8,7%), кишечным кровотечением из воспаленного ректального полипа (4,35%), периаанальными свищевыми осложнениями (13,04%). В статье освещен спектр хирургических вмешательств в зависимости от вида осложнения. Наиболее частыми хирургическими вмешательствами являются резекционные операции с выведением кишечных стом - 8 (38,09%) пациентов. Реллапаротомия выполнена 5 (23,81%) пациентам по поводу таких послеоперационных осложнений, как несостоятельность анастомоза (n=1), рецидив кишечной непроходимости (n=2), рецидив тонкокишечной перфорации (n=2). Летальных исходов не отмечено.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать выводы.

1. Учитывая прогрессирующее течение БК у детей, сохраняется возможность возникновения острых хирургических осложнений болезни. По данным проведенного исследования, urgentные хирургические осложнения у 47,83% пациентов стали первым проявлением БК, которая была диагностирована и верифицирована морфологически в процессе лечения и в послеоперационном периоде.
2. Наиболее частыми хирургическими осложнениями БК у детей, которые стали показанием к неотложному вмешательству, были кишечная непроходимость (34,78%) и перфорации кишки (26,09%), а наиболее частыми хирургическими вмешательствами – резекционные операции с выведением кишечных стом.
3. Современная тактика хирургического лечения осложненной БК у детей предусматривает экономные резекции кишки и органосохраняющие операции под прикрытием кишечных стом.
4. Одним хирургическим вмешательством вылечить БК не представляется возможным. Хирургическое лечение и медикаментозная терапия должны быть взаимодополняющими методами лечения БК у детей.

რეზიუმე

ურგენტული ქირურგიული ჩარევები კრონის დაავადების დროს ბავშვებში

¹ო.გორბატიუკი, ²დ.სოლეიკო, ³გ.კურილო, ²ნ.სოლეიკო, ²ვ.ნოვაკი

¹პ.შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, კიუვი; ²ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ქ.ლვოვის ბავშვთა საქალაქო საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება გართულებუ-

ლი კრონის დაავადების დროს ბავშვებში.

2008-2020 წწ. 3 ქირურგიულ კლინიკაში ჩატარდა დაკვირვება 1,5-17 წლის ასაკის 23 ბავშვზე კრონის დაავადებით. ყველა პაციენტი ქირურგიულ განყოფილებაში შემოვიდა ურგენტული ჩვენებებით. სტატიაში წარმოდგენილია ძირითადი დაავადების გართულებების მქონე პაციენტების ქირურგიული მკურნალობის ანალიზი. დიაგნოსტიკა ტარდებოდა კომპლექსურად და მოიცავდა პაციენტების კლინიკურ-ლაბორატორიულ კვლევას, რენტგენოლოგიურ და ენდოსკოპიურ მეთოდებს, ულტრაბგერით კვლევას და კლინიკური ბიოფსიური მასალის კვლევას მორფოლოგიური მეთოდებით.

კრონის დაავადების გართულებებს წარმოადგენდა გაუვალობა (34,78%), ნაწლავური პერფორაცია (26,09%), მწვავე აპენდიციტი მეზადენიტით (13,04%), მუცლის დრუს აბსცესები (8,7%), ნაწლავური სისხლდენა რექტალური ანთებადი პოლიპიდან (4,35%), პერიანუსური ფისტულები (13,04%). სტატიაში განხილულია ქირურგიული ჩარევების სპექტრი გართულების სახეობაზე დამოკიდებულებით. ყველაზე ხშირ ქირურგიულ ჩარევას წარმოადგენდა რეზექციული ოპერაციები ნაწლავური სტომების გამოტანით - 8 (38,09%) პაციენტი. რელაპარატომია ჩატარდა 5 (23,81%) პაციენტს ისეთი ოპერაციის შემდგომი გართულებების გამო, როგორცაა ანასტომოზის უკმარისობა (n=1), ნაწლავთა გაუვალობის რეციდივი (n=2), წვრილი ნაწლავის პერფორაციის რეციდივი (n=2). ლეტალური შემთხვევები არ აღნიშნულა.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორები დაასკვნა, რომ:

1. ბავშვებში კრონის დაავადების პროგრესირებადი მიმდინარეობის გათვალისწინებით, შენარჩუნებულია დაავადების მწვავე ქირურგიული გართულებების განვითარების ალბათობა. ჩატარებული კვლევის შედეგების მიხედვით, ურგენტული ქირურგიული გართულებები პაციენტების 47,83%-ში კრონის დაავადების პირველ გამოვლინებას წარმოადგენდა, რაც დიაგნოსტიკური და მორფოლოგიურად ვერიფიცირებული იყო მკურნალობის პროცესში და პოსტოპერაციულ პერიოდში.
2. ბავშვებში კრონის დაავადების ყველაზე ხშირ ქირურგიულ გართულებებს, რომლებიც გადაუდებელი ჩარევის ჩვენებას წარმოადგენდა, იყო ნაწლავთა გაუვალობა (34,78%) და ნაწლავის პერფორაცია (26,09%), ყველაზე ხშირ ქირურგიულ ჩარევას კი – რეზექციული ოპერაციები ნაწლავური სტომის გამოტანით.
3. გართულებული კრონის დაავადების ქირურგიული მკურნალობის თანამედროვე ტაქტიკა ბავშვებში გულისხმობს ნაწლავის ეკონომიურ რეზექციას და ორგანოშემანარჩუნებელ ოპერაციებს ნაწლავური სტომებით.
4. კრონის დაავადების განკურნება ერთი ქირურგიული ჩარევით შეუძლებელია. კრონის დაავადების დროს ბავშვებში ქირურგიული ჩარევა და მედიკამენტური თერაპია მკურნალობის ურთიერთშემავსებელ მეთოდებს უნდა წარმოადგენდეს.

ОПТИМИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОСОБЕННОСТИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ И МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Беш Л.В., Слюзар З.Л., Мацюра О.И.

Львовский национальный университет им. Данила Галицкого, Украина

Согласно существующим международным и отечественным согласовательным документам, наработанные общие подходы к лечению бронхиальной астмы предусматривают обучение пациентов, элиминацию триггерных факторов, аллерген-специфическую иммунотерапию, базисное и симптоматическое медикаментозное лечение [4]. В последние годы доказано, что фармакотерапия может эффективно контролировать симптомы бронхиальной астмы и влиять на воспалительный процесс, однако не влияет на специфический иммунный ответ. Единственным методом лечения, который модифицирует течение аллергической патологии и может изменить естественный ход аллергии является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Именно этот способ лечения позволяет уменьшить чувствительность организма ребенка к «виновному» аллергену и снизить активность хронического аллергического воспаления. Многолетний опыт применения АСИТ доказал ее высокую клиническую эффективность, которая проявляется длительным периодом ремиссии бронхиальной астмы, предупреждением трансформации легких вариантов заболевания в тяжелые, уменьшением объема базисного лечения [9,18]. Однако, несмотря на то, что АСИТ является высокоэффективным методом лечения, не все пациенты в достаточной степени реагируют на эту терапию.

Согласно данным современных исследований установлено, что АСИТ модифицирует течение аллергической патологии и вызывает стойкую иммунологическую и клиническую толерантность к причинному аллергену [1]. Однако, до конца расшифровать механизмы ее влияния на течение аллергических процессов по сей день не удалось. Такая ситуация порождает неиссякаемый интерес к методу АСИТ, что сопровождается постоянным поиском биомаркеров ее эффективности, их идентификации и оценки динамики во время лечения.

На основании проведенных многочисленных исследований и обзоров литературы, рабочая группа ЕААСИ проанализировала все кандидатные биомаркеры эффективности АСИТ [7], которые изучались на фоне применения этого метода лечения у пациентов, больных аллергическим ринитом с или без сопутствующей астмы. Все биомаркеры сгруппированы в семь подгрупп: IgE (общий IgE, специфический IgE (sIgE) и отношение уровня специфического IgE к уровню общего IgE), IgG-подклассы (sIgG1, sIgG4, включая соотношение SIgE/IgG4), активность ингибирования сыворотки IgE (IgE-FAB и IgE-BF); активация базофилов; цитокины и хемокины; клеточные маркеры (Т-регуляторные, В-регуляторные и дендритные клетки); биомаркеры *in vivo* (включая провокационный тест).

Считается, что «идеальные» биомаркеры эффективности АСИТ должны способствовать не только отбору и идентификации пациентов для этого способа лечения, но и прогнозировать клиническую и иммунологическую реакцию во время лечения и после его завершения.

Существуют данные о том, что лечебный эффект АСИТ в значительной степени достигается путем модификации соотношения Т-клеток. Доказано, что в случае аллергической патологии равновесие между субпопуляциями лимфоцитов

клеток смещено в сторону Th2 (Th1<Th2). Однако получены убедительные данные, позволяющие утверждать, что применение АСИТ способствует изменению этого соотношения в пользу Th1 (Th1>Th2) [1]. Одним из основных продуктов Th1 типа CD4 + клеток является интерферон-гамма (IFN γ), который стимулирует соответствующее направление иммунного ответа и ингибирует Th-2 клеточную популяцию, вследствие чего уменьшается выделение многих проаллергических цитокинов, в том числе и IL-13 [2]. Существуют данные о том, что у детей, больных бронхиальной астмой, регистрируются низкие уровни IFN γ . Более того, доказано, что полиморфизм гена IFN γ увеличивает восприимчивость детей к астме [5].

Основными биологическими эффектами IFN γ являются: потенцирование активности системы интерферонов I типа; активация презентации антигена молекулами МНС-I и МНС-II; поляризация клеточного иммунного ответа в направлении Th1; активация внутриклеточных противовирусных механизмов; контроль клеточного цикла; активация бактерицидных механизмов клетки; активация синтеза IgG В-лимфоцитами и плазматическими клетками, активация адгезивных свойств лейкоцитов [2].

Существуют убедительные данные о том, что одним из центральных фигур в патогенезе бронхиальной астмы является интерлейкин-13, который, по сути, является плейотропным цитокином Th-2. В сыворотке крови уровень IL-13 увеличивается при детской астме, поддерживая положительную корреляцию между тяжелой астмой и высоким уровнем IgE. Наиболее заметные эффекты IL-13 включают увеличение дифференциации бокаловидных клеток, активацию фибробластов, повышение бронхиальной гиперреактивности и переключение продукции В-лимфоцитов с IgM на IgE [17]. Более того, уже сейчас существуют доказательства эффективности лечения пациентов с плохо контролируемой астмой анти-IL-13 антителами [16].

В последние годы опубликованы данные серьезных научных исследований, которые доказывают, что эффективность АСИТ в значительной степени зависит от правильного отбора пациентов для ее проведения. С этой целью начали применять молекулярную (компонентную) аллергодиагностику. Одним из значимых преимуществ этого метода диагностики является возможность выявления не только первичных видоспецифических аллергенов, но и маркеров перекрестной реактивности. В частности, при наличии у пациента сенсибилизации только к первичным видоспецифическим (мажорным) аллергенам клещей домашней пыли (Der p1, Der p2), эффект от применения АСИТ достигает 85-90%. В то же время, выявление значительных титров специфических IgE (sIgE) к минорным аллергенам (Der p10) на фоне сенсибилизации к главному аллергену, является предиктором отсутствия эффекта АСИТ [7-9]. Согласно существующим литературным данным, аллергокомпоненты Der p1 и Der p2 являются основными компонентами аллергена клещей домашней пыли у детей. Пациенты, у которых результаты рпiс-тестирования на клещи домашней пыли являются положительными, в подавляющем большинстве показывают повышение уровня sIgE к Der p1 и Der p2. В то же время небольшое

количество пациентов показывает отрицательный результат.

Такую ситуацию объясняют наличием сенсибилизации к компоненту аллергенов клещей Der p23, который идентифицирован совсем недавно. Белок Der p23 вместе с Der p1 присутствует на частицах экскрементов клеща, которые встречаются в воздухе, а Der p2, в основном, обнаруживаются в теле клеща. Доказано, что у подавляющего большинства пациентов, сенсибилизированных к клещам домашней пыли, Der p23 одинаково связывает sIgE, как и Der p1 и Der p2 и обладает высокой активностью в тестах базофильной дегрануляции. Однако, существуют данные о том, что отдельные пациенты показали связывание sIgE с Der p23 без связывания Der p1 или Der p2. Более того, в отдельных исследованиях установлено, что среди пациентов с аллергией к клещам домашней пыли у 4-6% может наблюдаться моносенсибилизация к Der p23. Такая ситуация диктует необходимость определения sIgE к Der p23 у пациентов с отсутствием sIgE к Der p1 и Der p2. Таким образом, определение индивидуального профиля сенсибилизации пациента является значимым для определения оптимального лечения АСИТ. Значение молекулярной диагностики аллергии для оптимизации отбора пациентов для проведения АСИТ сегодня активно обсуждается и по сей день является неопределенным [14].

Лечебные экстракты клещей домашней пыли (HDM - House dust mites), которые сегодня доступны в Украине для проведения АСИТ, стандартизованы только для аллергенов Der p1 и Der p2 [11]. Недавно в отечественную педиатрическую практику внедрены стандартизированные аллергены HDM для сублингвального АСИТ, в которых соотношение Der p1 и Der p2 примерно 1:1 [13]. Наряду с этим продолжает активно применяться и лечение инъекционными отечественными аллергенами. Такая ситуация диктует необходимость проведения сравнительной оценки эффективности различных способов проведения АСИТ.

Таким образом, представленные выше данные показывают, что применение АСИТ может модифицировать естественное течение аллергической патологии путем изменения состава представительства цитокиновых маркеров, что связано с поляризацией иммунного ответа в сторону Th1. Однако, несмотря на многолетний опыт применения АСИТ, не все пациенты показывают хороший ответ на эту терапию. Поэтому по сей день продолжается совершенствование способа отбора пациентов для применения этого метода лечения и поиск новых биомаркеров его эффективности. Изложенная выше ситуация определила актуальность и цель проводимого исследования.

Целью исследования явилось оптимизировать способ отбора пациентов, больных бронхиальной астмой, для применения аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли и оценить ее эффективность.

Материал и методы. Исследования проводили на базе коммунального некоммерческого предприятия «Городская детская клиническая больница» г. Львов. В исследовании принимали участие 120 детей школьного возраста (от 6 до 17 лет) с бронхиальной астмой и сенсибилизацией к клещам домашней пыли.

Наличие сенсибилизации к клещам домашней пыли определяли с помощью кожного prick-тестирования. Положительным считался результат тестирования в случае размера папулы более 3 мм. Пациенты методом случайной выборки разделены на три группы. В первую (основную) группу включены 30 пациентов, которые наряду с базисным лечением, получали сублингвальную АСИТ (аллергены фирмы

«Diater», Испания); во вторую группу вошли 30 пациентов, у которых кроме базисного лечения применяли подкожную АСИТ (аллергены производства фирмы «Иммунолог», Украина). Группу сравнения составили 60 пациентов, получавших только базисную медикаментозную терапию. Все пациенты и их родители предоставили информированное согласие на участие в исследовании. На старте исследования и в динамике спустя 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения оценивали ход болезни на основании астма-контроль теста (АКТ), анализировали спирометрические показатели (объем форсированного выдоха за 1 с - ОФВ1, пиковую **объемную** скорость выдоха – ПОС) и качество жизни пациентов. Качество жизни оценивали на основании применения специального опросника (мини-анкета качества жизни, стандартизованная для детей с бронхиальной астмой - MiniPAQLQ).

Для углубленного исследования показаний к проведению АСИТ отобрана группа из 42 пациентов, которым провели молекулярную аллергодиагностику с применением метода ImmunoCAP с определением sIgE к компонентам аллергенов клещей домашней пыли Der p1, Der p2, Der p10. Уровень сенсибилизации, который составил выше 0,35 kUA/L, считался положительным. Такой подход позволил отобрать 40 пациентов для проведения АСИТ с углубленным динамическим изучением иммунологических показателей (уровни IL-13 и IFN γ): 20 детей, получавших АСИТ с применением сублингвального введения аллергенов, и 20 детей, которым аллергены вводили подкожным методом. Двое пациентов не приняли участие в следующем этапе исследования, так как высокий уровень сенсибилизации к клещам домашней пыли был не подтвержден.

Для определения равности распределения полученных данных использовали критерий Шапиро-Уилка и анализ гистограммы распределения коэффициентов асимметрии, эксцесса. Данные имели равное распределение и представлены в виде $M \pm SD$, где M - значение среднего арифметического, SD - стандартное отклонение. Дискретные и данные распределения, которые отличались от нормальных, представлены в формате Me [25%; 75%], где Me - медиана (50-й перцентиль), 25% - первый квартиль (25-й перцентиль), 75% - третий квартиль (75-й перцентиль). Для оценки достоверности разницы полученных данных с нормальным распределением использовали двусторонний t-критерий для независимых групп или для связанных групп, соответственно. Для оценки достоверности при сравнении данных больше, чем между двумя группами использовали ANOVA тест и критерий Тьюки для пост-хок анализа. Для выявления статистической достоверности разницы между дискретными данными, и данными, распределение которых отличалось от нормального, были использованы U-критерий Манна-Уитни для двух несвязанных групп, W-критерий знаковых рангов Уилкоксона (Манна-Уитни-Уилкоксона) для двух связанных групп, и непараметрический критерий Н Краскела-Уоллиса для трех и более групп с последующим пост-хок анализом с использованием теста Дана (Dunn's test). Относительные величины анализировали с помощью метода хи-квадрат.

Все статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения R Studio v. 1.1.442 и R Commander v.2.4-4. Для оформления таблиц и использовано электронные таблицы Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение. Согласно проведенному исследованию, из 120 детей школьного возраста с бронхиальной астмой и сенсибилизацией к клещам домашней пыли отобраны пациенты с интермиттирующей (I), персистирующей легкой (II) и персистирующей среднетяжелой (III)

Таблица 1. Распределение обследованных согласно тяжести течения бронхиальной астмы

Показатели	Группы			p групповое
	Сублингвальная АСИТ (1)	Подкожная АСИТ (2)	Сравнения (3)	
Тяжесть	I (23.3%), II (50.0%), III (26.7%)	I (16.7%), II (43.3%), III (40.0%)	I (28.3%), II (50.0%), III (21.7%)	0.175

бронхиальной астмой. Пациенты с IV степенью тяжести бронхиальной астмы в исследование не включались ввиду противопоказания к АСИТ. При групповом сравнении тяжести бронхиальной астмы у пациентов трех групп разницы не обнаружено (таблица 1). Попарное сравнение с помощью метода хи-квадрат различий также не установило.

На рис. 1 показано, что при проведении оценки динамики показателей астма-контроль теста в течение года (перед проведением лечения, на 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения) отмечается яркая положительная динамика прироста показателей АКТ у пациентов, которые получали АСИТ.

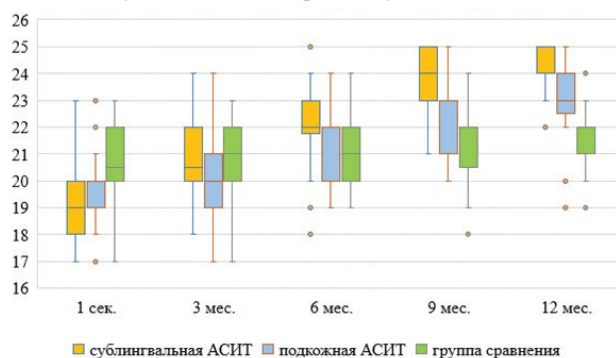


Рис. 1. Динамика показателей АКТ

Показатели астма-контроль теста во всех группах пациентов спустя год лечения достоверно повысились ($p < 0,01$). Однако, больше всего в группе пациентов, которая получала сублингвальную АСИТ с 19 баллов до 24 баллов (Me) на 26,32%, в группе пациентов с подкожной АСИТ повышение АКТ составило с 19 до 23 баллов (Me) - на 21,05%, и в группе сравнения повышение среднего уровня показателя АКТ произошло с 20,5 до 22 баллов (Me) на 7,32%.

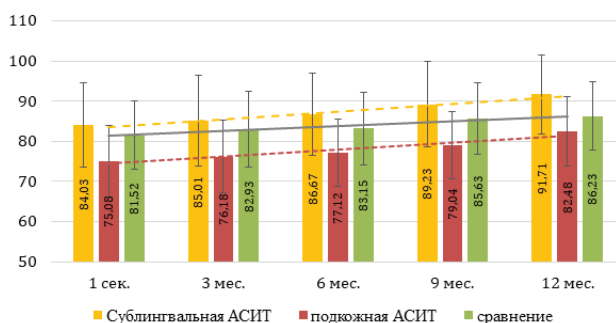


Рис. 2. Динамика показателей ОФВ1

На рис. 2 представлена динамика ОФВ1 в течение года (до лечения и спустя 3, 6, 9 и 12 месяцев). Отмечалось достоверное увеличение показателя ОФВ1 у пациентов всех трех групп ($p < 0,01$). В первой группе пациентов, получавших сублингвальную АСИТ, за год проведенного лечения средний показатель ОФВ1 (Me) повысился на 9,14% (с

84,03% до 91,71%), во второй группе - на 9,85% (с 75,08% до 82,48%), в группе сравнения на 5,79% (с 81,52% до 86,23%).

Показатели ПОС в течение года повысились в обеих группах пациентов, получавших АСИТ: в I группе произошел рост показателя с 81,86% до 89,9% (Me) - на 9,82%, во II группе с 71,6% до 76,8% - на 7,26%, а в группе сравнения наблюдался прирост с 78% до 80% (Me) - на 2,56%, что также было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Оценки качества жизни проводилась согласно опроснику MiniPAQLQ, который заполняли на первом и заключительном визитах в клинику. Оценка качества жизни включала наличие симптомов (кашель, свистящее дыхание, чувство стеснения в груди), эмоциональных функций (ощущение усталости, трудности с ночным сном, чувство грусти, испуга, ощущение нехватки воздуха) и ограничение активности пациентов.

Из рис. 3 явствует, что качество жизни пациентов по оценке симптомов достоверно улучшилось во всех группах пациентов, причем больше у пациентов, получавших сублингвальную АСИТ - на 28,7% (с 4,11 до 5,29 баллов). У пациентов, получавших АСИТ инъекционным методом, показатели увеличились на 25,42% (с 4,13 до 5,18 баллов), в группе сравнения - на 12,25% (с 4,16 до 4,67 баллов) ($p < 0,05$). Во всех трех группах пациентов достоверно возросла активность ($p < 0,01$), соответственно, на 23,16% (с 4,62 до 5,69 баллов) в I группе, на 21,84% (с 4,76 до 5,8) - во II и на 20,13% (с 4,57 до 5,49 баллов) - в группе сравнения. При оценке эмоциональной функции самый высокий прирост баллов за год лечения получен в группе пациентов, получавших подкожную АСИТ - на 29,31% (с 4,06 до 5,25 баллов). В группе пациентов, получавших сублингвальную АСИТ, показатели увеличились на 25,18% (с 4,09 до 5,12 баллов), у пациентов из группы сравнения - на 20,51% (с 4,24 до 5,11 баллов) ($p < 0,01$).

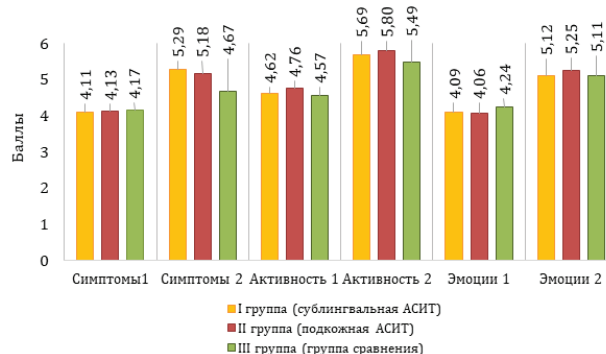


Рис. 3. Динамика показателей качества жизни

Для углубленного изучения показаний к проведению АСИТ отобрана группа из 42 пациентов, которым провели молекулярную алергодиагностику с применением метода ImmunoCAP с определением sIgE к компонентам аллергенов клещей домашней пыли rDer p1, rDer p2, rDer p10.

Повышенный уровень sIgE по отношению к мажорным аллергенам rDer p1 и rDer p2 и отсутствие сенсибилизации минорного аллергена rDer p10 зарегистрировано у 39 детей. У одного пациента обнаружен незначительно повышенный уровень sIgE минорного аллергена rDer p10, составивший 0,5 kUA/L и одновременно повышенный уровень rDer p1 - 24,9 kUA/L и rDer p2 - 92,0 kUA/L. Поскольку уровень минорного аллергена повышен незначительно (I класс), пациент был включен для проведения АСИТ. Одновременно проведена диетическая коррекция. Рекомендовано исключить из диеты морепродукты (ракообразные), поскольку известно, что у таких больных наблюдается перекрестная реактивность с морепродуктами, тараканами и нематодами [10]. Исследование на предмет выявления гельминтоза показало у данного пациента отрицательный результат.

У одной пациентки, несмотря на положительный результат prick-тестирования, (папула 6 мм к аллергенам *Dermatophagoides pteronissinus* и 8 мм до *Dermatophagoides farinae*) повышения уровня sIgE к rDer p1 - 0,01 kUA/L, rDer p2 - 0,01 kUA/L и rDer p10 - 0,01 kUA/L не обнаружено. Еще у одного пациента при положительных результатах prick-тестирования (папула 10 мм к аллергенам *Dermatophagoides pteronissinus* и 10 мм в *Dermatophagoides farinae*) обнаружено лишь незначительное повышение sIgE к rDer p1, что составило 1,93 kUA/L (II класс). Этим пациентам АСИТ не назначена, поскольку прогнозируемая эффективность такой терапии была бы низкой [5]. Таким образом, из 42 детей для проведения АСИТ с углубленным динамическим изучением иммунологических показателей (уровни IL-13 и IFN γ) нам удалось отобрать 40 пациентов: 20 детей, получавших АСИТ с применением сублинвального введения аллергенов и 20 детей, которым аллергены вводили подкожным методом.

Исследование иммунного статуса у этих детей продемонстрировало повышение уровней как IF γ так и IL-13. Анализ исходных уровней IF γ в крови всех 40 пациентов показал значение ниже нормы (диапазон 0-15 пг/мл). В то же время исходная концентрация IL-13 в крови обследованных детей, наоборот, была повышенной относительно нормы (диапазон 0,15-40 пг/мл). Такие показатели понятны и воспроизводят природу заболевания, а именно бронхиальной астмы.

В начале лечения значительной разницы в показателях IFN γ между двумя группами пациентов не обнаружено. Медиана (Me) уровня IFN γ у пациентов, получавших сублинвально АСИТ, составила 0,1 пг/мл, а спустя год лечения - 0,2 пг/мл. В то же время у пациентов, получавших подкожную АСИТ, изменений уровней IF γ не произошло, соответственно медиана данного показателя составила 0,1 в начале и спустя год лечения. Итак, на фоне сублинвального АСИТ значение показателя IFN γ в течение года увеличилось вдвое и стало выше значения этого показателя в группе пациентов, получавших подкожную АСИТ, разница статистически достоверна ($p=0,017$; Mann-Whitney U Test - z -3,191, $p<0,01$).

Динамика показателей уровня IL-13 в течение года лечения позволила зарегистрировать достоверное повышение у всех 40 пациентов, однако прирост показателей был выше среди пациентов, получавших подкожную АСИТ.

Средний уровень (рис. 4) показателя IL-13 (Me) у пациентов I группы в начале лечения составил 5,4 пг/мл, а спустя год увеличился до 14,75 пг/мл, что является статистически достоверным повышением ($p<0,01$ Wilcoxon Matched Pairs Test), у пациентов II группы также произошел прирост данного показателя с уровня 2,55 пг/мл до 15,15 пг/мл, что является статистически достоверным ($p<0,01$ Wilcoxon

Matched Pairs Test). При сублинвальной АСИТ уровень IL-13 в начале лечения составил 5,40 пг/мл (3,48; 6,83), а при подкожной АСИТ - 2,55 пг/мл (1,13; 3,58). Эта разница является статистически достоверной $p=0,041$.

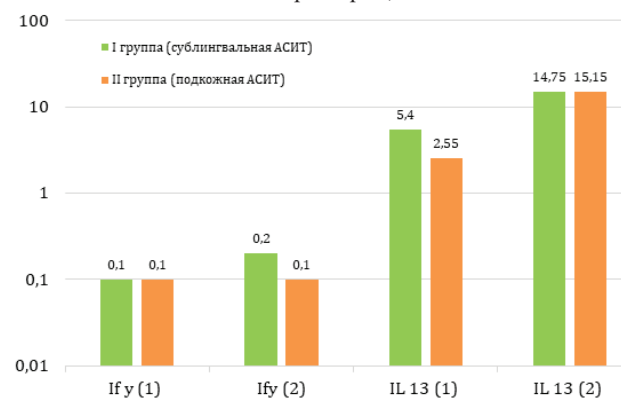


Рис. 4. Динамика уровней IFN γ и IL-13 у пациентов, получавших АСИТ

Таким образом, выявлено, что у пациентов, получавших подкожную АСИТ, произошел более стремительный рост уровня IL-13 ($p=0,002$).

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. Применение молекулярной аллергодиагностики с определением sIgE к компонентам аллергенов клещей домашней пыли rDer p1, rDer p2, rDer p10 позволяет оптимизировать отбор пациентов для проведения аллерген-специфической иммунотерапии.
2. Лечение бронхиальной астмы с привлечением АСИТ уже в течение первого года позволяет получить высокие показатели эффективности, которые проявляются в значительном улучшении показателей астма-контроль теста, функции внешнего дыхания и качества жизни.
3. Мониторинг иммунологических данных показал достоверный рост IF- γ , что следует расценивать как активацию процесса переключения иммунного ответа с Th-2 на Th-1, а значит иллюстрирует положительный результат воздействия АСИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гришило П.В. Виды аллерген-специфической иммунотерапии, показания к назначению, эффективность при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях. Астма и аллергия. 2016; (1):62-66.
2. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. Журнал Инфектология. 2015; 7(4): 10-22.
3. Макроносова М.А. Компонентная диагностика - новая эра в клинической аллергологии / М.А. Макроносова, Е.С. Коровкина // Терапевтический архив. 2013; (10):4-12.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 868 від 08 жовтня 2013 р. С. 36-46.
5. Просекова Е.В. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей/ Е.В. Просекова, М.С. Долгополов, В.А. Сабынич // РМЖ «Медицинское обозрение». 2020; (1):10-14.

6. Association of serum cytokines levels, interleukin 10 - 1082G/A and interferon- γ + 874T / A polymorphisms with atopic asthma children from Saudi Arabia / YM Hussein, SS Alzahrani, A Alharthi [et al.] // Cellular Immunology. 2014; 289 (1-2): 21-26.
7. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper/ MH Shamji, JH Kappen, M Akdis, E Jensen-Jarolim // Allergy. 2017; 72 (8): 1156-1173.
8. Crossreactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach / AB Santos, GM Rocha, C Oliver, VP Ferriani, RC Lima [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121 (4): 1040-1046.
9. EAACI Guideline on Allergen Immunotherapy - allergic asthma V 4.0 / +04 June 2017. 2.
10. Evaluation of sensitization to Der p1 and Der p2 in a pediatric population of the North of Portugal / S Peixoto, J Soares, T Monteiro, M Carvalho, M Santos, C Simões, M Quaresma // An Pediatr (Bars). 2018; 89 (3): 162-169.
11. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy / CA Akdis, IB Barlan, M Akdis // Allergy. 2006; 61 (81): 11-14.
12. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions / K Schroder [et al.] // J Leukoc Biol. 2004; 75(2): 163-89.
13. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens / CA Akdis, M Akdis // World Allergy Organ J. 2015; 14, 8 (1): 17.
14. Molecular diagnosis in house dust mite allergic patients suggests clinical relevance of Der p23 in asthmatic children / R Jiménez-Feijoo, M Pascal, R Moya, C Riggioni, O Domínguez, J Lózano, M Álvaro-Lozano, M Piquert [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol 2020; Vol. 30 (4)
15. Role of Cytokines and Chemokines in the Outcome of Children With Severe Asthma / Hatami H, Ghaffari N, Ghaffari J, Rafatpanah H // J. Pediatr. Rev. 2019; 7 (1): 17-28
16. Role of interleukin-13 in Asthma / J Corren // Curr Allergy Asthma Rep // 2013; 13 (5): 415-20.
17. Serum-specific IgE and Allergen Immunotherapy in Allergic Children / M. Tosca; M. Sivestri; A. Accogli; GA. Rossi; G. Ciprandi // Immunotherapy. 2014; 6(1):29-33.
18. Sublingual immunotherapy (SLIT) - indications, mechanism, and efficacy / M Jutel, M Bartkowiak-Emeryk, A Bręborowicz [et al.] // Ann Agric Environ Med (2016) 23: 44-53.
19. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis/E Compalati, G Passalacqua, GW Bonini // Allergy. 2009; 64 (11):1570-9.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA: SELECTION FEATURES, PATIENT MONITORING AND EFFICACY

Besh L., Slyuzar Z., Matsyura O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

The aim of the study was to optimize the method of selecting patients with bronchial asthma for the use of allergen-specific immunotherapy with allergens of house dust mites and to evaluate its effectiveness.

The research was carried out based on the Municipal Non-Commercial Enterprise «City Children's Clinical Hospital» in Lviv. The study included 120 school-age children (aged 6-17)

with bronchial asthma and sensitization to house dust mites. 60 patients were the main group of patients who received ASIT along with the basic treatment (30 sublingual sprays, 30 subcutaneous ASIT). The other 60 patients were in the comparison group and received only basic therapy for bronchial asthma. The presence of sensitization to house dust mites was proved based on skin prick testing. Optimization of patient selection consisted of molecular allergy diagnostics using the Immuno CAP method with the determination of sIgE to components of allergens of house dust mites rDer p1, rDer p2, rDer p10 to accurately assess patient sensitization for further use of ASIT. To assess the effectiveness of ASIT, asthma control test (ACT) indicators were analyzed, patients' quality of life was assessed, spirometric indicators were evaluated (FEV1 and PEF), and IFN γ and IL13 levels were assessed in patients with ASIT.

After one year of treatment, the average asthma control test among patients receiving sublingual ASIT increased the most - by 26.32% ($p < 0.01$). Also in this group of patients, there was the largest increase in PEF - by 9.82% ($p < 0.01$). Regarding the increase in FEV1, it was the highest in the group of patients receiving subcutaneous ASIT - by 9.85% ($p < 0.01$). The quality of life of patients in the assessment of symptoms increased the most in patients who received sublingual ASIT by 28.7%.

Based on our results, we can draw the following conclusions:

The application of molecular allergy diagnostics using the definition of sIgE to the components of allergens of house dust mites rDer p1, rDer p2, rDer p10 allows optimizing the selection of patients for allergen-specific immunotherapy.

Treatment of bronchial asthma with the involvement of ASIT during the first year allows obtaining higher efficiency indicators, which are manifested by a significant improvement in asthma control test, external respiration function and quality of life.

Monitoring of immunological parameters showed a significant increase in IFN γ , which can be regarded as the activation of the process of switching the immune response from Th-2 to Th-1 indirect, and thus illustrates the positive effect of ASIT.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, bronchial asthma, children.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ОСОБЕННОСТИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ И МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Беш Л.В., Слюзар З.Л., Матюра О.И.

Львовский национальный университет им. Данила Галицкого, Украина

Целью исследования явилось оптимизировать способ отбора пациентов, больных бронхиальной астмой, для применения аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли и оценить ее эффективность.

Исследования проводились на базе коммунального некоммерческого предприятия «Городская детская клиническая больница» г. Львов. В исследовании принимали участие 120 детей школьного возраста (от 6 до 17 лет) с бронхиальной астмой и сенсibilизацией к клещам домашней пыли. Основную группу составили 60 пациентов, получавших, наряду с базисным лечением, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) - 30 - сублингвальную, 30 - подкожную. 60

пациентов составили группу сравнения и получали только базисную терапию при бронхиальной астме. Наличие сенсibilизации к клещам домашней пыли подтверждалось результатами кожного prick-тестирования.

Оптимизация отбора пациентов заключалась в проведении молекулярной алергодиагностики с применением метода ImmunoCAP с определением sIgE к компонентам алергенов клещей домашней пыли rDer p1, rDer p2, rDer p10 с целью точной оценки сенсibilизации пациентов для дальнейшего применения АСИТ. Для определения эффективности АСИТ проводились анализ показателей астма-контроль теста, оценка качества жизни пациентов и спирометрических показателей (объем форсированного выдоха за 1 с - ОФВ1 и пиковая скорость выдоха - ПОС). У пациентов с АСИТ проводили также оценку уровней IFN γ и IL-13.

Спустя год лечения у пациентов, получавших АСИТ сублингвально, средний показатель астма-контроль теста повысился на 26,32% ($p < 0,01$) и произошел наибольший рост показателя ПОС - на 9,82% ($p < 0,01$). Прирост показателя ОФВ1 был самым высоким в группе пациентов, получав-

ших подкожную АСИТ - на 9,85% ($p < 0,01$). Оценка симптомов показала, что качество жизни улучшилось на 28,7% у пациентов, получавших АСИТ сублингвально.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Применение молекулярной алергодиагностики с определением sIgE к компонентам алергенов клещей домашней пыли rDer p1, rDer p2, rDer p10 позволяет оптимизировать отбор пациентов для проведения алерген-специфической иммунотерапии.

2. Лечение бронхиальной астмы с привлечением АСИТ уже в течение первого года позволяет получить высокие показатели эффективности, которые проявляются в достоверном улучшении показателей астма-контроль теста, функции внешнего дыхания и качества жизни.

3. Мониторинг иммунологических данных показал достоверный рост IFN γ , что следует расценивать как активацию процесса переключения иммунного ответа с Th-2 на Th-1, а значит иллюстрирует положительный результат воздействия АСИТ.

რეზიუმე

ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპიის ოპტიმიზება ბრონქული ასთმით დაავადებულ ბავშვებში: პაციენტების შერჩევის თავისებურებები და ეფექტურობის მონიტორინგი

ლ.ბეში, ზ.სლიუზარი, ო.მაციაურა

ღვთის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბრონქული ასთმით დაავადებული პაციენტების ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპიის ჩატარებისათვის შერჩევის ოპტიმიზება ოთახის მტერის ტიპის ალერგენებით და მისი ეფექტურობის შეფასება.

კვლევა ჩატარდა ქ. ღვთის ბავშვთა კლინიკურ საავადმყოფოში. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო სა-სკოლო ასაკის (6-17 წლის) 120 ბავშვმა ბრონქული ასთმით და სენსიბილიზაციით ოთახის მტერის ტიპისაგან. ძირითადი ჯგუფი შეადგინა 60-მა პაციენტმა, რომელთაც, ბაზისურ თერაპიასთან ერთად, უტარდებოდა ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპია (30 – სუბლინგვურად, 30 – კანქეში); დანარჩენმა 60 პაციენტმა შეადგინა შედარების ჯგუფი; ისინი იღებდნენ მხოლოდ ბაზისურ თერაპიას ბრონქული ასთმის დროს. სენსიბილიზაცია ოთახის მტერის ტიპის მიმართ დასტურდებოდა კანის prick-ტესტირების შედეგების მიხედვით.

პაციენტების შერჩევის ოპტიმიზება გამოიხატებოდა მოლეკულურ ალერგოლიაგნოსტიკაში ImmunoCAP მეთოდის გამოყენებით sIgE-ს განსაზღვრით ოთახის მტერის ტიპების rDer p1, rDer p2, rDer p10 კომპონენტების ალერგენების მიმართ, ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპიის შემდგომი გამოყენებისათვის პაციენტების სენსიბილიზაციის ზუსტი შეფასების მიზნით. ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპიის ეფექტურობის განსაზღვრისათვის ტარდებოდა ასთმა-კონტროლის ტესტის მაჩვენებლების ანალიზი, შეფასდა პაციენტების სიცოცხლის ხარისხი და სპირომეტრული მაჩვენებლები (ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა-1 (წამში) და ამოსუნთქვის პიკური სიჩქარე). პაციენტებში ალერგენ-

სპეციფიკური იმუნოთერაპიით, ასევე, შეფასდა IFN γ -ის და IL-13-ის დონე. ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპიის სუბლინგვურად ჩატარების 1 წლის შემდეგ ასთმა-კონტროლის ტესტის მაჩვენებლები გაიზარდა 26,32%-ით ($p < 0,01$) და აღინიშნა ამოსუნთქვის პიკური სიჩქარის მაქსიმალური ზრდა - 9,82%-ით ($p < 0,01$). ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობა-1 ყველაზე მაღალი იყო პაციენტების ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ ალერგენ-სპეციფიკურ იმუნოთერაპიას კანქეში (28,7%-ით).

კვლევის შედეგების მიხედვით ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნები, რომ:

1. მოლეკულური ალერგოლიაგნოსტიკა sIgE-ს განსაზღვრით ოთახის მტერის ტიპების rDer p1, rDer p2, rDer p10 კომპონენტების ალერგენების მიმართ იძლევა პაციენტების შერჩევის ოპტიმიზების საშუალებას ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპიის ჩატარებისათვის.

2. ბრონქული ასთმის მკურნალობა ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპიის ჩართვით პირველივე წლის განმავლობაში იძლევა ეფექტურობის მაღალი მაჩვენებლების მიღწევის საშუალებას, რაც გამოიხატება ასთმა-კონტროლის ტესტის მაჩვენებლების, გარეგანი სუნთქვის ფუნქციის და სიცოცხლის ხარისხის სარწმუნო გაუმჯობესებაში.

3. იმუნოლოგიური მონაცემების მონიტორინგმა აჩვენა IFN γ სარწმუნო მატება, რაც განიხილება როგორც Th-2-დან Th-1-ზე იმუნური პასუხის გადართვის პროცესის აქტივაცია და მიუთითებს ზემოქმედების ალერგენ-სპეციფიკური იმუნოთერაპიის დადებით შედეგზე.

THE EFFICACY OF ENDOBRONCHIAL VALVE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF BRONCHO-PLEURAL FISTULAS

Tchkonia D., Vacharadze K., Mskhaladze T.

National Center for Tuberculosis and Lung Diseases, Tbilisi, Georgia

Lung diseases represent the leading causes of mortality as well in Europe as in the whole world [1]. Pneumonia, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) accounted for 9.5 mln deaths worldwide (1/6 of global total) [2]. Broncho-pleural fistulas (BPF) are among severe complications of respiratory system diseases [3]. BPF is associated with high mortality rates – from 25% to 67% [28]. The data of study series carried out from 2000 showed that BPF is observed in approximately 5-7% of patients after surgery (for TB, lung cancer, etc.). Treatment of choice for these complications generally are: conservative therapy (thoracentesis, chest tube insertion) and (or) surgery. However, after prolonged infection empyema develops, which significantly complicates surgical treatment and worsens its effectiveness. There are a few data about alternative methods of treatment BPF in modern literature, the implementation of bronchoscopy methods (namely the use of endobronchial valve- EBV) is becoming most popular in the complex treatment of these complications during the last decade [8]. Despite increasing popularity, bronchoscopic methods does not meet yet evidence-based scientific standard. There are also scarce and in most cases controversial data about the efficacy of these treatment methods. Therefore, the aim of our investigation was the assessment of the efficacy of endobronchial valve (EBV) therapy in the complex treatment BPF.

Material and methods. The presented study has been carried out in several centers of Georgia (basically in the National Center for Tuberculosis and Lung Diseases).

The study group was selected according to the following criteria - Inclusion criteria. Patients with BPF, who underwent endobronchial valve therapy only and signed the informed consent to participate in the study. Exclusion criteria: Severe and urgent cardiovascular conditions, prescription of anticoagulation therapy during 5 days before the intervention, refusal to participate in the study. According to these criteria, 30 patients were included in the study group: the mean age was 38.0 (Standard deviation (SD) -13.8 years, male patients were 28 (93.3%), female - 2 (6.7%).

The corresponding control group was selected according to the following criteria - Inclusion criteria. Patients with BPF, who underwent conservative therapy by multiple thoracentesis, chest tube insertion and also surgery, and signed the informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were the same as in the study group. According to these criteria 28 patients were included in the – control group: mean age - 50.4 (SD-12.0) years, male patients were 25 (89.29%), female - 3 (10.71%). EBV therapy has been carried out by combined using the rigid (Friedel) and flexible (Olympus and Pentax) bronchoscopes. The intervention was performed in the surgery unit under general anesthesia. The patients were intubated by rigid (Friedel) bronchoscope by tubes of various sizes (usually: N11, N12, and N13). EBV therapy has been performed by valves of Medlung Ltd [9]. After EBV therapy patient stayed in the intensive care unit (ICU) for 24 hours. The quality of life in study and control groups has been studied by the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) [10]. The SGRQ consists of three domains: Symptoms – effects of respiratory symptoms; Activi-

ties – activities caused or reduced by breath problems; addresses the patient's current state (i.e. how they are these days). The activity score measures disturbances to daily physical activity. Effects - The impacts score covers a range of disturbances of psycho-social function. A Total score summarizes the impact of the disease on overall health status. Scores are expressed as a percentage of overall impairment where 100 represents the worst possible health status and 0 indicates the best possible health status. Statistical Analysis performed by software SPSS 22.0. T- and χ^2 -tests have been used for continuous and categorical variables. The criterion of the rejection of the null hypothesis was – $p < 0.05$.

Results and discussion. As was mentioned above, 30 patients were included in the study group. Non-TB pyothorax with BPF was diagnosed in 12 (40%) cases, TB was in remained 18 (60%) cases. BPF in the left lung was identified in 16 (53.3%) cases and in the right lung - in 14 (46.7%) cases. Comorbidities (hepatitis B and C, HIV, diabetes mellitus type 2) were reported in 3 cases (10.0%). In 16 (53.33%) patients BPF was developed after surgery, while in 6 (20.0%) patients - after chest tube insertion and/or multiple thoracentesis. 28 patients were included in the control group. Non-TB Pyothorax with BPF was diagnosed in 6 s (21.43%) cases, TB was in remained 22 (78.57%) cases. BPF in the left lung was identified in 13 (46.43%) cases, and in the right lung in 14 (53.57%) cases. Comorbidities (hepatitis B and C, HIV, diabetes mellitus type 2) were reported in 2 (7.14%) cases. In 10 (35.71%) patients BPF was developed after surgery, while in 7 (25%) patients - after chest tube insertion and/or multiple thoracentesis. BPF closure after EBV intervention in the study group was in 28 cases from 30 and in 19 cases from 28 in the control group. Respectively the relapse cases after EBV intervention or surgery showed that 2 (6.7%) cases were identified in the study group and 9 (32.14%) cases – in the control group. Difference between groups was statistically significant ($\chi^2 = 6.1163$; $p = 0.0134$, Fig. 1). The duration of the pre-surgery period in the study group was significantly lower, 0.89 (SD - 1.45) days compared to the control group, 11.04 (SD -17.0) days. The mean value of hospital delay after EBV intervention was 8.0 (SD - 14.1) days, the corresponding value in the control group was 36.9 (SD - 47.4) days (the difference was significant $p = 0.0023$, Fig. 2). The mean duration of the chest tube insertion in the study group after EBV therapy - 2.6 (SD - 1.7) days. Analogous values in control group was 18.4 (SD - 20.2) days ($p = 0.0001$).

The assessment of the quality of life by SGRQ in study and control groups showed that the total SGRQ score was decreased significantly during 6 months from 65.38 to 42.26 ($p < 0.001$), i.e. by 23.12. The total SGRQ score in the control group was not decreased significantly during 6 months (from 63.6 to 58.4, $p = NS$). The dynamics for symptom domain was also significant - 27.6 ($p = 0.008$), for activity domain - 31.5 ($p < 0.001$), for impact domain - 17.0 ($p = 0.011$).

BPF still remains one of the hazardous complications of respiratory diseases [11]. The two critically important components (points) for treatment tactics are the time of BPF onset and the defect size. Large bronchial defects are caused massive isch-

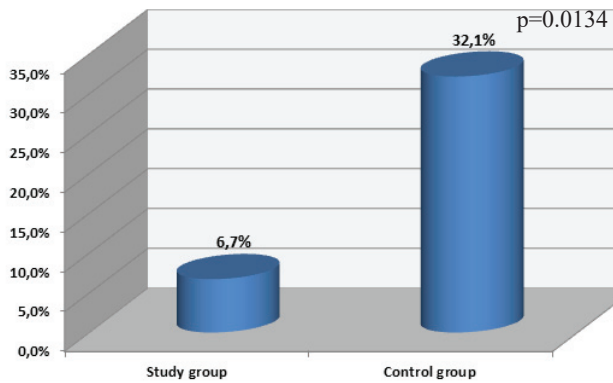


Fig. 1. Percentages of relapse cases in the study (n=30) and the control (n=28) groups

emic bronchial necrosis and may represent the condition harmful for life [12]. They require wide surgical intervention due to the weakness of tissues. Smaller bronchial damages are better managed by conservative and endoscopic methods. They can be considered as an alternative to surgery. Sometimes, the clinical conditions of patients with BPF are not favorable for surgical intervention. In other words, patients with “late” identified BPF became severe due to prolonged infection, empyema develops, which significantly complicates surgical treatment and worsens its effectiveness. It is the reason for the attempts to carry out endoscopic methods for BPF closure. However, we have not significant evidence and yet EBV therapy is considered as supporting. The BPF closure does not mean healing from empyema and it requires the specific treatment. The latter is better managed in the conditions without microbial contamination. Literature data confirm that EBV therapy is one of these methods. Our results enrich the existing data and indicate the necessity of further investigation.

Conclusion. EBV therapy revealed high efficacy in the treatment of BPF. Compared to traditional methods, such as conservative therapy (thoracentesis, chest tube insertion) and surgery it was expressed by significantly lower frequency of relapses, lower duration of chest tube insertion, and lower duration of hospital delay.

REFERENCES

1. WHO. Tuberculosis – Key Facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Assessed October 17, 2019.
2. Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffield, European Respiratory Society, 2017. Available from: <https://www.fi-rsnet.org/>
3. Magee MJ, Salindri AD, Gujral UP, Auld SC, Bao J, Haw JS, Lin HH, Kornfeld H. Convergence of non-communicable diseases and tuberculosis: a two-way street? // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(11):1258-1268.
4. Molnar TF. Tuberculosis: mother of thoracic surgery then and now, past and prospectives: a review. // *J Thorac Dis.* 2018; 10(Suppl 22):S2628-S2642.
5. Ma Y, Pang Y, Du J, Liu Y, Li L, Gao W. Clinical outcomes for multi- and extensively drug resistant tuberculosis patients with adjunctive resectional lung surgery in Beijing, China. // *J Thorac Dis.* 2017;9(3):841-845.
6. Vashakidze S, Gogishvili S, Nikolaishvili K, Dzidzikashvili N,

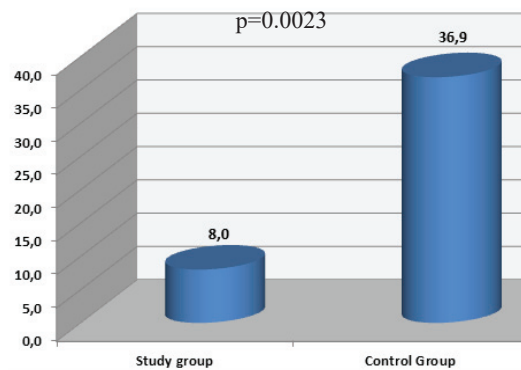


Fig. 2. The mean values of hospital delay after EBV intervention (Study group) and surgery (Control group)

- Tukvadze N, Blumberg HM, Kempker RR. Favorable outcomes for multidrug and extensively drug resistant tuberculosis patients undergoing surgery. // *Ann Thorac Surg.* 2013;95(6):1892-1898.
7. Doods CA, Decaluwe H, Yserbyt J, et al. Bronchial valve treatment for pulmonary air leak after anatomical lung resection for cancer. // *Eur Respir J.* 2014;43:1142-1148.
 8. Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistulas. An overview of the problem with a special focus on endoscopic management. // *Chest* 2005; 128:3955-3965.
 9. Levin A, Sklyuev S, Felker I, Tceymach E, Krasnov D. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug-resistant tuberculosis. // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20(11):1539–1545.
 10. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9:481–491.
 11. Di Maio M, Perrone F, Deschamps C, et al. A meta-analysis of the impact of bronchial stump coverage on the risk of bronchopleural fistula after pneumonectomy. // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48:196-200.
 12. Ponn RB. Complications of Pulmonary Resection. In: Shields TW, Locicero J 3rd, Ponn RB, et al. editors. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:554-86.

SUMMARY

THE EFFICACY OF ENDOBRONCHIAL VALVE THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF BRONCHO-PLEURAL FISTULAS

Tchkonია D., Vacharadze K., Mskhaladze T.

National Center for Tuberculosis and Lung Diseases, Tbilisi, Georgia

The aim of our investigation was the assessment of the efficacy of endobronchial valve (EBV) therapy in the complex treatment BPF.

The presented study has been carried out in several centers of Georgia (basically in the National Center for Tuberculosis and Lung Diseases). The study group was selected from 30 patients with BPF, who underwent endobronchial valve therapy and signed the informed consent to participate in the study. The corresponding control group was selected from 28 patients with BPF, who underwent conservative therapy by multiple thoracentesis, chest tube insertion and also surgery and signed the informed consent to participate in the study. EBV therapy has been

carried out by combined using the rigid (Friedel) and flexible (Olympus and Pentax) bronchoscopes. EBV therapy has been performed by valves of Medlung Ltd. The quality of life in study and control groups has been studied by the Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Statistical analysis performed by software SPSS 22.0.

BPF closure after EBV intervention in the study group was in 28 cases from 30 and in 19 cases from 28 in the control group. Respectively the relapse cases after EBV intervention or surgery showed that 2 cases (6.7%) were identified in the study group and 9 cases (32.14%) – in the control group. Difference between groups was statistically significant ($\chi^2=6.1163$; $p=0.0134$).

The duration of the pre-surgery period in the study group was significantly lower, 0.89 (SD - 1.45) days compared to the control group, 11.04 (SD -17.0) days. The mean value of hospital delay after EBV intervention was 8.0 (SD - 14.1) days, the corresponding value in the control group was 36.9 (SD - 47.4) days (the difference was significant $p=0.0023$).

The mean duration of the chest tube insertion in the study group after EBV therapy - 2.6 (SD - 1.7) days. Analogous values in control group was 18.4 (SD - 20.2) days ($p=0.0001$).

The assessment of the quality of life by SGRQ in study and control groups showed that the total SGRQ score was decreased significantly during 6 months from 65.4 to 42.3 ($p<0.001$), i.e. by 23.1. The total SGRQ score in the control group was not decreased significantly during 6 months (from 63.6 to 58.4, $p=NS$). The dynamics for symptom domain was also significant -27.6 ($p=0.008$), for activity domain -31.5 ($p<0.001$), for impact domain -17.0 ($p=0.011$).

EBV therapy revealed high efficacy in the treatment of BPF. Compared to traditional methods, such as conservative therapy (thoracentesis, chest tube insertion) and surgery it was expressed by significantly lower frequency of relapses, lower duration of chest tube insertion, and lower duration of hospital delay.

Keywords: Broncho-pleural fistula, Endobronchial valve, Saint George Respiratory Questionnaire.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХОПЛЕВРАЛЬНОЙ ФИСТУЛЫ

Чкония Д.Д., Вачарадзе К.В., Мсхаладзе Т.Н.

Национальный центр туберкулеза и легочных заболеваний, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилась оценка эффективности эндобронхиальной клапанной терапии в комплексном лечении бронхоплевральной фистулы. Исследование проводилось в Национальном центре туберкулеза и легочных заболеваний. Наблюдались 30 пациентов с бронхоплевральной фистулой (БПФ), которым проведена клапанная бронхоблокация. Средний возраст больных составил $38,0 \pm 13,8$ г., пациентов мужского пола было 28 (93,3%), женщин - 2 (6,7%). Контрольную группу составили 28 пациентов с БПФ, которым проводилась консервативная терапия с дренированием плевральной полости и хирургическое лечение. Обследованные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Эндобронхиальная клапанная (ЭКБ) терапия проведена комбинированным применением жесткого (Friedel) и гибких (Olympus и Pentax) бронхоскопов

и клапанами компании Medlung Ltd. Качество жизни оценивалось посредством опросника Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Закрытие бронхо-плевральной фистулы в исследуемой группе произошло в 28 случаях из 30, в контрольной группе в 19 случаях из 28. Соответственно, рецидив после интервенции в исследуемой группе проявился в 2 (6.7%) случаях и в 9 (32.1%) – в контрольной группе. Разница между группами статистически достоверна ($\chi^2=6.1163$; $p=0.0134$). Продолжительность предоперационного периода в контрольной группе составила 11.0 (SD -17.0) дней. Показатель преинтервенционного периода был достоверно ниже в исследуемой группе - 0.9 (SD 1.5) дней ($p<0.001$). Средняя величина срока госпитализации в исследуемой группе составила 8.0 (SD- 14.1) дней, соответствующая величина в контрольной группе - 36.9 (SD47.4) дней (разница достоверна $p=0.0023$). Средняя продолжительность дренирования плевральной полости в исследуемой группе после ЭКБ терапии составила 2.6 (SD1.7) дней, в контрольной группе - 18.4 (SD20.2) дней ($p=0.0001$). Исследование качества жизни по опроснику SGRQ показало, что суммарный показатель SGRQ в исследуемой группе в течение 6 месяцев достоверно уменьшился с 65.38 до 42.3 ($p<0.001$), т.е. на 23.1, в контрольной группе - недостоверно уменьшился с 63.6 до 58.4 ($p=NS$). Динамика для домена симптомов была достоверной - 27.6 ($p=0.008$), для домена активностей - 31.5 ($p<0.001$), для домена влияний - 17.0 ($p=0.011$). ЭКБ терапия выявила высокую эффективность в лечении бронхоплевральной фистулы в сравнении с традиционными методами, т.е. консервативным лечением (пункцирование и дренирование плевральной полости) и хирургическим вмешательством, что выразилось в достоверном снижении: частоты рецидивов, продолжительности дренирования плевральной полости и сроков госпитализации.

რეზიუმე

სარქველოვანი ბრონქოპლევრალური ფიშტულის მკურნალობა ბრონქოპლევრული მარგულის კომპლექსურ მკურნალობაში

დ.ჭყონია, კვაჭარაძე, თ.მსხალაძე

ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სარქველოვანი ბრონქოპლევრალური ფიშტულის მკურნალობის შედეგების შეფასება ბრონქოპლევრული მარგულის კომპლექსურ მკურნალობაში.

კვლევა ჩატარდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრის ბაზაზე. საკვლევი ჯგუფი შედგა 30 პაციენტიდან ბრონქოპლევრული მარგულით, რომელთაც ჩატარდა სარქველოვანი ბრონქოპლევრალური მარგულის მკურნალობა (სბ). პაციენტების საშუალო ასაკი - $38,0 \pm 13,8$ წ., მათ შორის მამაკაცი იყო 28 (93,3%), ქალი - 2 (6,7%). საკონტროლო ჯგუფი შედგებოდა 28 პაციენტიდან, რომელთაც ჩატარდა კონსერვატიული მკურნალობა მრავალჯერადი პლევრის დრენაჟით (თორაკოცენტეზი), პლევრული დრენაჟით და ქირურგიული ჩარევით. პაციენტებისგან მიღებული იყო ინფორმირებული თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე. სბ ჩატარდა რიგდული (Friedel) და დრეკალი (Olympus და Pentax) ბრონქოსკოპების კომ-

ბინირებული გამოყენებით და Medlung Ltd ენდობრონ-ქული სარქველებით. ცხოვრების ხარისხი შეფასდა სენტ ჯორჯის რესპირაციული (Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) კითხვარით.

ბრონქოპლევრული მარგული საკვლევე ჯგუფში დაიხურა 30-დან 28 შემთხვევაში, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 28-დან 19 შემთხვევაში. შესაბამისად, რეციდივების რაოდენობამ საკვლევე ჯგუფში შეადგინა 2 (6.7%), ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 9 (32.1%). ჯგუფებს შორის განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა ($\chi^2=6.1163$; $p=0.0134$). წინასაოპერაციო პერიოდის ხანგრძლივობამ საკონტროლო ჯგუფში შეადგინა 11.4 (SD17.0) დღე. წინა-სპ პერიოდის ხანგრძლივობა სარწმუნოდ მცირე იყო საკვლევე ჯგუფში - 0.9 (SD1.5) დღე ($p<0.001$); სტაციონარში დაყოვნების საშუალო მანძილებელმა საკვლევე ჯგუფში შეადგინა 8.0 (SD 14.1) დღე, შესაბამისმა მანძილებელმა საკონტროლო ჯგუფში შეადგინა 36.9 (SD 47.4) დღე (განსხვავება სარწმუნოა $p=0.0023$). პოსტინტერვენციული პლევრის დრუს დრენირების საშუალო ხანგრძლივო-

ბა საკვლევე ჯგუფში სპ-ის თერაპიის შემდგომ იყო - 2.6 (SD 1.7) დღე. საკონტროლო ჯგუფში კი 18.4 (SD 20.2) დღე ($p=0.0001$). ცხოვრების ხარისხის კვლევამ SGRQ კითხვარით აჩვენა, რომ ჯამური SGRQ ქულა საკვლევე ჯგუფში ინტერვენციის ჩატარებიდან 6 თვის შემდეგ სარწმუნოდ შემცირდა 65.4-დან 42.3-მდე ($p<0.001$), ე.ი. 23.1-ით. ჯამური SGRQ ქულა საკონტროლო ჯგუფში არასარწმუნოდ შემცირდა 63.6-დან 58.4-მდე ($p=NS$). სიმპტომების დომენის დინამიკა იყო სარწმუნოდ -27.6 ($p=0.008$), აქტივობების დომენის -31.5 ($p<0.001$) და გავლენების დომენის -17.0 ($p=0.011$).

სპ თერაპიამ გამოავლინა მაღალი ეფექტურობა ბრონქოპლევრული მარგულის კომპლექსურ მკურნალობაში ტრადიციულ მეთოდებთან (პლევრის დრუს პუნქცია და დრენირება) და ქირურგიულ მკურნალობასთან შედარებით, რაც გამოიხატა რეციდივების სიხშირის, პლევრული დრუს დრენირების ხანგრძლივობისა და პოსტპიტალში დაყოვნების სარწმუნოდ შემცირებაში.

DIRECT-ACTING ANTIVIRALS FOR HEPATITIS C DO NOT AFFECT THE RISK OF DEVELOPMENT OR THE OUTCOME OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

¹Gogichaishvili L., ¹Lobjanidze G., ²Tsertsvadze T., ³Chkhartishvili N., ³Jangavadze M.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine; ²Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, Tbilisi; ³Aleksandre Natishvili Institute of Morphology, TSU, Tbilisi, Georgia

HCV infection and its complications (hepatocellular carcinoma, decompensate cirrhosis) is a substantial public health burden. According WHO's Global Hepatitis Report [17], there are 1.7 million newly register cases every year and 400 000 death by related complications. Among them 137000 is a liver cancer patients, developed secondary after HCV infection [25]. Hepatocellular carcinoma (HCC) is an aggressive disease. It is the sixth most commonly diagnosed tumor and the fourth leading cause of cancer death in the world (841,000 new cases, 782,000 deaths annually). Incidence of liver cancer in male is 3 times higher. Therefore, it ranks second in terms of cancer deaths for males [1].

One of the main causes of the hepatocellular carcinoma (HCC) is a chronic hepatitis C induced liver cirrhosis. Effects of the different anti-hepatitis C virus treatment options on the epidemiology of HCC and its prognosis is conflicting and not fully understood [23]. Several author reports reduced risk of HCC during viral eradication therapy by Interferon (IFN)-based regimens, but some researchers show increasing incidence of the HCC recurrence after direct-acting antiviral (DAA) treatment, however these controversies based on different treatment options, measured parameters and observed groups and mainly derived from small series and observational studies [9,12,15,16,21,22].

In 2015 "Nationwide hepatitis C elimination program" was launched in Georgia. According the protocol, patients with HCC also receives antiviral treatment [8,13]. Based on this 5-year experience, we study effect of the different DAA therapy regimens on the incidence or recurrence of HCC and its prognosis.

Material and methods. Research [# Phd_F_17_33] has been

supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSFG). The protocol had obtained approval from the Ethics Committee of TSU Aleksandre Natishvili Institute of Morphology and complied with the ethical guidelines of the 2013 Declaration of Helsinki (WMA - declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects). All patients gave their written informed consent to participate in the study.

Overall, 408 patients were recruited in Georgian-French Joint Hepatology Clinic HEPA between April 2015-March 2016. The selection criteria were as follows: 1. age 50-65 years; 2. liver fibrosis level F3-F4 or cirrhosis at least 15 years of disease history; 3. HCV positive diagnosed by PCR method, whatever the level of viral load and genotype; 4. absence of previous complications of cirrhosis (ascites, gastrointestinal bleeding or HCC); 5. Child-Pugh class A or B; and 6. absence of severe extrahepatic disease. Their past medical history, essential clinical and biological parameters were recorded.

Clinical monitoring and management of adverse events were performed at regular base. The patients were seen by physicians every 6 months, and the essential clinical and biological data were recorded. Ultrasound examinations with Doppler were performed every 6 months. If mass lesions were detected by ultrasound, a diagnostic procedure using contrast-enhanced imaging (computed tomography scan or magnetic resonance imaging) and/or guided biopsy was performed according to the 2011 American Association for the Study of Liver Diseases

Guidelines [2]. A diagnosis of HCC was thus established by either histological examination or based on noninvasive crite-

ria (dynamic imaging revealing early arterial hypervascularization and portal washout) according to the different time periods. Treatment of HCC was determined using a multidisciplinary approach according to the European Association for the Study of the Liver–European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for HCC [6].

All patients included in the study received anti-HCV treatment with direct-acting antivirals (DAAs) within the national hepatitis C elimination program in accordance with national protocols [24]. During April 2015–March 2016 treatment was provided with sofosbuvir (SOF) in combination with ribavirin (RBV), with or without pegylated interferon (IFN). Since March 2016, ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) was prescribed to all patients with or without RBV depending on the HCV genotype, level of fibrosis and previous treatment experience.

Outcomes of interest included 1) incidence of HCC and 2) mortality from HCC. To assess the incidence of HCC patients were followed since the date of enrollment in national hepatitis C elimination program until December 31, 2019 or date of HCC diagnosis whichever occurred first. Analysis of HCC incidence included patients who developed HCC after completing HCV treatment. In sensitivity analysis we further excluded patients who developed HCC within 12 months of starting anti-HCV treatment, because of high probability that these patients had already had undiagnosed HCC at the time of treatment initiation. To assess the mortality rate from HCC patients were followed since the date of HCC diagnosis until December 31, 2019 or death whichever occurred first. Incidence and mortality rates per 100 person-years (PY) of follow-up were calculated as number of events divided by

the total person-years of observation multiplied by 100. Bivariate comparisons were tested by Pearson’s chi-square or Fisher exact test as appropriate. Factors associated with the occurrence of HCC were evaluated in Cox proportional hazards regression model. All analyses were conducted using SAS v9.4. P values of <0.05 were considered statistically significant.

Results and discussion. Study included 408 HCV patients with advanced liver fibrosis defined as $\geq F3$ score by Metavir. The median age was 55 (interquartile range [IQR]: 52–59) years and 77.9% were men. All patients cured HCV infection with DAA treatment, 53.9% were treated with LDV/SOF \pm RBV (Table 1).

Overall, 54 (13.2%) patients had ever been diagnosed with HCC, including 7 persons who had been diagnosed before start of the HCV treatment. People with HCC were older (median 57 vs. 55 years old, $p=0.01$). No statistically significant differences were observed in terms of gender, HCV treatment regimen and duration (Table 1).

The incidence of HCC was quantified among 401 patients, who did not have HCC at the time of HCV treatment initiation. Patients were followed for the median 3.8 (IQR: 2.9–4.2) years contributing to 1393 PY of observation. A total 47 (11.2%) persons developed HCC at incidence rate of 3.37 per 100 PY (95% CI: 2.48–4.49). No statistically significant differences were found in the incidence rates by gender, HCV treatment regimen and duration (Fig. 1). In sensitivity analysis, which excluded persons who were diagnosed with HCC ($n=396$), the overall incidence was 3.02 per 100 PY (95% CI: 2.18–4.08), with no statistically significant differences found between the various groups (Fig. 2).

Table 1. Characteristics of study population ($n=408$)

	All ($n=408$)	No HCC ($n=354$)	HCC ($n=54$)	p value
Age, median years (IQR)	55 (52–59)	55 (52–58)	57 (53–62)	0.01
Sex, n (%)				
Men	318 (77.9)	76 (84.4)	14 (15.6)	0.46
Women	90 (22.1)	278 (87.4)	40 (12.6)	
HCV treatment regimen, n (%)				
LDV/SOF \pm RBV	220 (53.9)	190 (86.4)	30 (13.6)	0.94
SOF/RBV	114 (27.9)	100 (87.7)	14 (12.3)	
SOF/RBV + IFN	74 (18.1)	64 (86.5)	10 (13.5)	
HCV treatment duration, n (%)				
12 weeks	215 (52.7)	188 (87.4)	27 (12.6)	0.81
20 weeks	24 (5.9)	21 (87.5)	3 (12.5)	
24 weeks	153 (37.5)	130 (85.0)	23 (15.0)	
48 weeks	16 (3.9)	15 (93.7)	1 (6.3)	

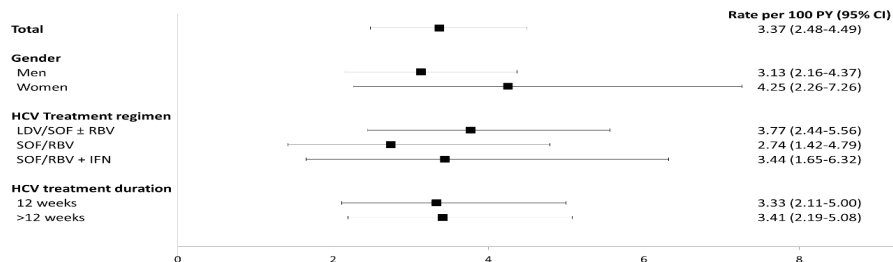


Fig. 1. Incidence of HCC among patients diagnosed any time after starting DAAs ($n=401$)

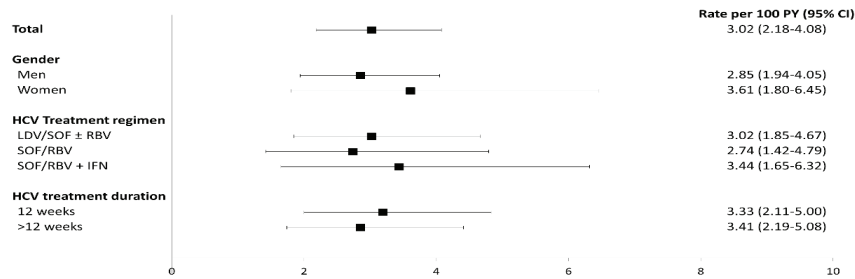


Fig. 2. Incidence of HCC among patients diagnosed at least 12 months after starting DAAs (n=396)

Table 2. Factors associated with HCC diagnosis in multivariate analysis

	Multivariate analysis among patients diagnosed with HCC any time after starting DAAs (n=401)				Multivariate analysis among patients diagnosed with HCC ≥12 months after starting DAAs (n=401)			
	All (n=401)	HCC (n=47)	HR (95% CI)	p value	All (n=396)	HCC (n=42)	HR (95% CI)	p value
Age, median years (IQR)	55 (52-59)	56 (53-61)	1.08 (1.01-1.15)	0.03	55 (52-59)	55 (52-58)	1.08 (1.01-1.16)	0.03
Sex, n (%)								
Women	89 (22.2)	13 (14.6)	1		87 (22.0)	11 (12.6)	1	
Men	312 (77.8)	34 (10.9)	0.87 (0.45-1.68)	0.67	309 (78.0)	31 (10.0)	0.94 (0.46-1.93)	0.87
HCV treatment regimen, n (%)								
LDV/SOF ± RBV	215 (53.6)	25 (11.6)	1		210 (53.0)	20 (9.5)	1	
SOF/RBV	112 (27.9)	12 (10.7)	0.58 (0.27-1.26)	0.17	112 (28.3)	12 (10.7)	0.81 (0.35-1.84)	0.61
SOF/RBV + IFN	74 (18.5)	10 (13.5)	1.08 (0.49-2.49)	0.86	74 (18.7)	10 (13.5)	1.14 (0.48-2.68)	0.77
HCV treatment duration, n (%)								
12 weeks	211 (52.6)	23 (10.9)	1		210 (53.0)	22 (10.5)	1	
>12 weeks	190 (47.4)	24 (12.6)	1.31 (0.62-2.80)	0.48	186 (47.0)	20 (10.8)	0.98 (0.43-2.24)	0.96

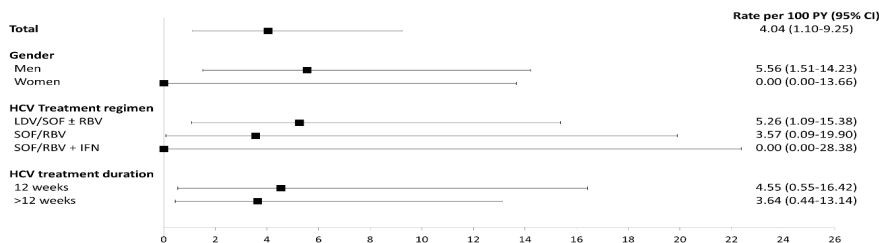


Fig. 3. Mortality rates among patients with HCC (n=54)

In multivariate model, age per year increase was the only factor associated with the diagnosis of HCC: hazard ratio (HR) 1.08 (95% CI: 1.01-1.15, p=0.03). Similar results were obtained in sensitivity analysis (Table 2).

Mortality was assessed among 54 persons with diagnosed HCC. They were followed for the median 1.6 (IQR: 1.0-4.2) years contributing to 99 PY of observation. A total of 4 (7.4%) with mortality rate of 4.04 per 100 PY (95% CI: 1.10-9.25). All deceased patients were men, however no statistically significant differences were observed neither by gender nor by HCV treatment regimen and duration (Fig. 3).

Mortality was assessed among 54 persons with diagnosed HCC. They were followed for the median 1.6 (IQR: 1.0-4.2) years contributing to 99 PY of observation. A total of 4 (7.4%) with mortality rate of 4.04 per 100 PY (95% CI: 1.10-9.25). All deceased patients were men, however no statistically significant differences were observed neither by gender not by HCV treatment regimen and duration (Fig. 3).

After successful implementation of “Nationwide hepatitis C elimination program” in Georgia, main treatment modality

for HCV patients became DAA therapy. Sustained viral response (SVR) rate after DAA antiviral treatment is significant and reaches 98% of patients with compensated liver disease, however, patients with decompensated cirrhosis and patients with HCV genotype 3 infection SVR rates are 85% to 95% [4]. It is well established that, SVR is associated with a 71% reduction of HCC risk [10]. Despite this advantages, there are number of papers which indicates increased risk of HCC after DAA treatment with comparison of other treatment modalities [3, 18, 20, 26]. All such research had their limitations therefore it is highly important to accumulate more evidence in this field. Possible mechanisms of increasing of HCC risk after use of DAA was suggested not only direct cancerogenic effect of this drugs, but also impairment of immune tumor surveillance [14, 19]. However, this hypothesis is rejected by recent studies, which showed pre-treatment modification of the Cytokines and suggesting that immune-modulation by DAA does not trigger HCC development [5]. These findings correlates with serum miRNA levels in HCC patients (our unpublished data).

Our study was limited by relatively small number of patients and short follow-up time. Also, some treatment groups were limited because of their rarity in practice. We use targeted patient groups, with high risk of HCC, to revile changes in study parameters after DAA treatment. We selected patients with higher risk of HCC (age 50-65 and liver fibrosis level F3-F4), which gave us more chance to identify difference between groups.

We found no statistically significant differences between treatment groups. They equally affect HCC development risk and mortality due cancer in short- and medium-term prognosis. Also, treatment duration did not change HCC risk. This findings correlates with other studies which includes larger but more varied populations [14]. However, based on our data, we cannot exclude the possibility that DAA can change HCC risk and cancer mortality in long-term prognosis [7]. We need more follow-up time to identify this probability.

Our study couldn't directly answer question, whether DAA treatment changes the HCC risk relatively with NO- or interferon-based regimen treated patients. Study design with "no treatment" patients would be unethical. Also, DAA treatment shows superiority with interferon-based regimens, and thus IFN cannot be given as a single medication for HCV treatment. Moreover, large retrospective cohort studies show no difference in HCC incidence rates between DAA and IFN-only treatment regimens [10,11].

In conclusion, we find that neither different DAA regimens nor different treatment duration affects HCC risk after antiviral treatment. Moreover, there is not significant changes in mortality rate due to HCC in this groups. It can be concluded therefore, that HCC status is not contraindication for DAA treatment, spatially at early stages of cancer, when tumor is curative. Our results show, that also long duration DAA treatment can be safely used.

Acknowledgements. This research has been supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRN-SFG) - (Grant N [# PhD_F_17_33] - Outcome, risk of development and new highly sensitive blood circulating tumour markers of a Hepatocellular Carcinoma in the course of Ledipasvir/Sofosbuvir treatment of HCV infected patients.) Authors are grateful to Georgian-French Joint Hepatology Clinic HEPA team for great support in clinical investigation.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. // *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
3. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. // *J Hepatol* 2016;65:727-733.
4. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Finkel JM, Reddy KR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. // *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.
5. Debes JD, van Tilborg M, Groothuisink ZMA, Hansen BE, Schulze Zur Wiesch J, von Felden J, de Knegt RJ, et al. Levels of Cytokines in Serum Associate With Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV Infection Treated With Direct-Acting Antivirals. // *Gastroenterology* 2018;154:515-517 e513.
6. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. // *J Hepatol* 2010;53:397-417.
7. Gogichaishvili L, Lobzhanidze G, Goishvili N, Jangavadze M. Regression of hepatocellular carcinoma And Increase Overall Survival in patients treated with ledipasvir/sofosbuvir for hepatitis C virus infection: Real-life single-center experience. // *J. Translational Clinical Medicine-Georgian Medical Journal* 2018;3:31-34.
8. Gvinjilia L. National Progress Toward Hepatitis C Elimination—Georgia, 2015–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 2016;65.
9. Huang JF, Yeh ML, Yu ML, Dai CY, Huang CF, Huang CI, Tsai PC, et al. The tertiary prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. // *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1768-1774.
10. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. // *J Hepatol* 2017.
11. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, 3rd, Simon T, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. // *Hepatology* 2018;67:2244-2253.
12. Lusivika-Nzinga C, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Pol S, Carrat F, group AAHs. The dynamic effect of direct-acting antiviral treatments on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. // *J Viral Hepat* 2019;26:1489-1492.
13. Mitruka K, Tsertsvadze T, Butsashvili M, Gamkrelidze A, Sabelashvili P, Adamia E, Chokheli M, et al. Launch of a nationwide hepatitis C elimination program—Georgia, April 2015. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:753-757.
14. Mun EJ, Green P, Berry K, Ioannou GN. No difference between direct-acting antivirals for hepatitis C in hepatocellular carcinoma risk. // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:47-52.
15. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. // *Gastroenterology* 2017;152:142-156 e142.
16. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: Controversy after the revolution. // *J Hepatol* 2016;65:663-665.
17. Organization WH. Global hepatitis report 2017: World Health Organization, 2017.
18. Ravi S, Axley P, Jones D, Kodali S, Simpson H, McGuire BM, Singal AK. Unusually High Rates of Hepatocellular Carcinoma After Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Related Cirrhosis. // *Gastroenterology* 2017;152:911-912.
19. Reig M, Boix L, Marino Z, Torres F, Forn X, Bruix J. Liver Cancer Emergence Associated with Antiviral Treatment: An Immune Surveillance Failure? // *Semin Liver Dis* 2017;37:109-118.
20. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Diaz A, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. // *J Hepatol* 2016;65:719-726.
21. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. // *Liver Int* 2018;38 Suppl 1:139-145.

22. Singh S, Nautiyal A, Loke YK. Oral direct-acting antivirals and the incidence or recurrence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. // *Frontline Gastroenterol* 2018;9:262-270.
23. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). // *J Hepatol* 2016;65:734-740.
24. Tsertsvadze T, Gamkrelidze A, Chkhartishvili N, et al. Three years of progress towards achieving hepatitis C elimination in the country of Georgia, April 2015 - March 2018. *Clin Infect Dis* 2019.
25. WHO. WHO - Global Health Estimates. In: WHO; 2016.
26. Yang JD, Aql BA, Pungpapong S, Gores GJ, Roberts LR, Leise MD. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. // *J Hepatol* 2016;65:859-860.

SUMMARY

DIRECT-ACTING ANTIVIRALS FOR HEPATITIS C DO NOT AFFECT THE RISK OF DEVELOPMENT OR THE OUTCOME OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

¹Gogichaishvili L., ¹Lobjanidze G., ²Tsertsvadze T., ²Chkhartishvili N., ³Jangavadze M.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine; ²Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center, Tbilisi; ³Aleksandre Natishvili Institute of Morphology, TSU, Tbilisi, Georgia

HCV infection and its complications, especially hepatocellular carcinoma, is a substantial public health burden. In 2015 “Nationwide hepatitis C elimination program” was launched in Georgia. According to the protocol, patients with HCC also receive DAA antiviral treatment. We study the effect of the different DAA therapy regimens on the incidence or recurrence of HCC and its prognosis.

Overall, 408 patients were recruited in Georgian-French Joint Hepatology Clinic HEPA between April 2015-March 2016. The selection criteria were as follows: 1 - age 50-65 years; 2. Liver fibrosis level F3-F4 or cirrhosis at least 15 years of disease history; 3. HCV positive diagnosed by PCR method, whatever the level of viral load and genotype; 4. absence of previous complications of cirrhosis (ascites, gastrointestinal bleeding or HCC); 5. Child-Pugh class A or B; and 6. absence of severe extrahepatic disease. Essential clinical and biological parameters were recorded. Clinical monitoring and management of adverse events were performed on a regular base. HCV All patients included in the study received anti-HCV treatment with direct-acting antivirals (DAAs) within the national hepatitis C elimination program in accordance with national protocols. During April 2015-March 2016 treatment was provided with sofosbuvir (SOF) in combination with ribavirin (RBV), with or without pegylated interferon (IFN). Since March 2016, ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) was prescribed to all patients with or without RBV depending on the HCV genotype, level of fibrosis, and previous treatment experience.

In conclusion, we find that neither different DAA regimens

nor different treatment duration affects HCC risk after antiviral treatment. Moreover, there are no significant changes in mortality rate due to HCC in these groups. Therefore, it can be concluded, that HCC status is not a contraindication for DAA treatment, especially at the early stages of cancer, when a tumor is curative.

Keywords: Direct-acting antiviral, hepatitis C, hepatocellular carcinoma.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ НА РИСК РАЗВИТИЯ И ИСХОД ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ ГЕПАТИТЕ С

¹Гогичаишвили Л.Т., ¹Лобжанидзе Г.В., ²Цертсвадзе Т.Н., ²Чхартишвили Н.И., ³Джангавадзе М.Б.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет; ²Научно-исследовательский центр по инфекционным болезням, СПИДа и клинической иммунологии; ³Институт морфологии им. А. Нативили, Тбилисский государственный университет, им. И. Джавахишвили Грузия

Вирусная инфекция гепатита С (ВГС) и ее осложнения, особенно гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), являются актуальной проблемой общественного здравоохранения. В 2015 г. в Грузии запущена «Общенациональная программа элиминации ВГС». Согласно протоколу, пациенты с ГЦК получают противовирусное лечение прямого антивирусного действия (ПАД). Нами изучено влияние различных режимов ПАД-терапии на частоту и/или рецидив ГЦК и его прогноз.

В период с апреля 2015 г. по март 2016 г. в Грузино-французской совместной гепатологической клинике HEPA наблюдались 408 пациентов. Критериями включения в исследование явились: возраст 50-65 лет; уровень фиброза печени F3-F4 или цирроз печени в течение не менее 15 лет; ВГС-положительный диагноз методом полимеразной цепной реакции; отсутствие осложнений цирроза печени (асцит, желудочно-кишечные кровотечения или ГЦК); класс А или В по шкале Чайлд-Пью; отсутствие тяжелых внепеченочных заболеваний. Зарегистрированы основные клинические и биологические параметры. Все пациенты, включенные в исследование, получали противовирусное лечение ВГС ПАД-ом в рамках Национальной программы элиминации вируса гепатита С в соответствии с национальным протоколом - софосбувир (SOF) в комбинации с рибавирином (RBV), с или без пегилированного интерферона (IFN). С марта 2016 г. ледипасвир/софосбувир (LDV/SOF) назначается всем пациентам с или без RBV с учетом генотипа ВГС, уровня фиброза и предыдущей тактики лечения.

Проведенные исследования показали, что ни схема, ни продолжительность лечения ПАД не влияют на риск развития ГЦК после противовирусного лечения. Более того, в исследуемых группах статистически значимых изменений уровня смертности от ГЦК не выявлено. Таким образом, следует заключить, что статус ГЦК не является противопоказанием для лечения ПАД, особенно на ранних стадиях рака, когда опухоль излечима.

რეზიუმე

ჰეპატიტ C ვირუსის საწინააღმდეგო პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატების გავლენის განსაზღვრა ჰეპატოცელულური კარცინომის განვითარების რისკსა და გამოსავალზე

¹ლ.გოგიანიშვილი, ¹გ.ლობუანიძე, ²თ.ცერცვაძე, ²ნ.ხარტიშვილი, ³მ.ჯანგაგაძე

¹ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი; ²ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი; ³ა. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

C-ჰეპატიტის ვირუსით ინფექცია (HCV) და მისი გართულებები, განსაკუთრებით ჰეპატოცელულური კარცინომა (HCC), წარმოადგენენ საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მნიშვნელოვან ტვირთს. საქართველოში 2015 წლიდან დაიწყო HCV ელიმინაციის ეროვნული პროგრამა. პროტოკოლის თანახმად, დღეისათვის HCC-ით დაავადებულ პაციენტებსაც უტარდებათ პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატებით (DAA) მკურნალობა. ჩვენს მიერ შესწავლილია სხვადასხვა DAA მკურნალობის რეჟიმების ზემოქმედება HCC-ს ინციდენტობაზე, რეციდივსა და პროგნოზზე.

კვლევისათვის შერჩეული იყო 408 პაციენტი (ქართულ-ფრანგული ერთობლივი ჰეპატოლოგიური კლინიკა „ჰეპა“) 2015 წლის აპრილიდან 2016 წლის

მარტის ჩათვლით. შერჩევის კრიტერიუმები იყო: ასაკი 50-65 წელი; დეიდლის ფიბროზის დონე F3-F4 ან ციროზი მინიმუმ I5 წლის ხანდაზმულობით; HCV დადებითი PCR მეთოდით, ვირუსის ნებისმიერი რაოდენობით და/ან გენოტიპით; წინა პერიოდში ციროზის გართულებების არარსებობა (ასციტი, გასტროინტესტინური სისხლდენა და/ან HCC); Child-Pugh შკალით A და/ან B კატეგორია; მძიმე ექსტრაჰეპატური დაავადებების არარსებობა. პაციენტებს რეგულარულად უტარდებოდათ მონიტორინგი და კლინიკური მართვა. კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტს ანტი HCV მკურნალობა უტარდებოდა პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული პრეპარატებით (DAA) C ვირუსული ჰეპატიტის ელიმინაციის ეროვნული პროგრამის ფარგლებში ნაციონალური პროტოკოლის მიხედვით: 2015 წლის აპრილიდან 2016 წლის მარტის ჩათვლით პაციენტებს მკურნალობა უტარდებოდათ სოფოსბუვირით (SOF) კომბინაციაში რიბავირინთან (RBV), პეგილირებულ ინტერფერონთან (IFN) ან მის გარეშე. 2016 წლის მარტიდან ყველა პაციენტს დაენიშნა ლედიპასვირი/სოფოსბუვირი (LDV/SOF) RBV-სთან ერთად ან მის გარეშე. გენოტიპის, ფიბროზის ხარისხისა და მანამდე არსებული მკურნალობის გამოცდილების გათვალისწინებით.

კვლევამ აჩვენა, რომ DAA-ს გამოყენებული რეჟიმები და ხანგრძლივობა არ იწვევს HCC-ი

ს რისკის მატებას. მეტიც, აღნიშნულ ჯგუფში HCC-ს გამო სიკვდილობის მატების სარწმუნო ცვლილება არ შეინიშნება. შესაბამისად, HCC-ას არსებობა DAA-ით მკურნალობისას არ წარმოადგენს წინააღმდეგგვენებას, განსაკუთრებით სიმსივნის ადრეულ სტადიაზე, სანამ სიმსივნე ითვლება განკურნებადად.

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

^{1,3}Грек И.И., ^{1,3}Рогожин А.В., ¹Кушнир В.Б., ²Колесникова Е.Н., ¹Кочуева М.Н.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. в мире зарегистрировано более 10,4 млн. случаев заболевания туберкулёзом (ТБ) и около 1,6 млн. смертей вследствие этой инфекционной патологии [22]. Известно, что потребление алкоголя является одним из основных факторов риска развития ТБ и ухудшения прогноза терапии [5,9,17,22]. От 10% до 20% всех случаев смерти от ТБ во всем мире ассоциированы с употреблением алкоголя [9,23]. В 2017 г. одной из целевых задач ВОЗ являлась профилактика и лечение расстройств, связанных с потреблением алкоголя, как ключ к снижению глобальной заболеваемости и смертности от ТБ [22]. Распространенность расстройств, связанных с потреблением алкоголя, или злоупотреблением алкоголем среди пациентов с ТБ во всем мире колеблется от 15% до 70%. [10,13,16,19,20]. Лица, потребляющие алкоголь, имеют более неблагоприятные результаты лечения из-за влияния поведенческих (низкая мотивация и случаи уклонения от лечения [3,8,11]) и биологических механизмов (негативное влияние алкоголя на врожденные и адаптивные

иммунные реакции, защитную барьерную функцию легких, гепатобилиарную систему, абсорбцию и метаболизм лекарственных препаратов, направленных на терапию ТБ и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [7,12,14,15].

Несмотря на распространенные данные об отрицательном влиянии злоупотребления алкоголем на течение туберкулёзного процесса, по сей день не имеется информации о клеточно-молекулярных механизмах действия алкоголя на больных ТБ и данных об изменениях клинико-лабораторного, иммунного и окислительного статусов в зависимости от уровня употребления алкоголя.

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения после интенсивной фазы терапии у больных с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких в зависимости от уровня потребления алкоголя и разработка метода прогнозирования эффективности лечения.

Материал и методы. Обследованы 109 мужчин с инфильтративной формой впервые диагностированным туберкулёзом лёгких (ВДТБЛ) в возрасте от 20 до 50 лет. Медиа-

на возраста составила 37,00 лет. Всем пациентам проведено общеклиническое, инструментальное и лабораторное обследование: сбор анамнеза, определение антропометрических характеристик и объективного статуса, исследование мокроты (микроскопическое, молекулярно-генетическое и культуральное), рентгенологическое обследование, оценка уровня потребления алкоголя и качества жизни (КЖ), клинические, биохимические и иммунологические исследования крови, определение параметров системы «оксидативный стресс - антиоксидантная защита», оценка фагоцитарной активности нейтрофилов.

Диагноз ВДТБЛ верифицирован согласно рекомендациям приказа МЗ Украины от 25.02.2020 № 530 «Об утверждении стандартов здравоохранения при туберкулезе» [1]. Для оценки КЖ использован общий опросник здоровья MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) [21]. Для оценки уровня потребления алкоголя использовался тест The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [2].

Все исследования проводились с соблюдением принципов Хельсинской декларации. В отношении пациентов соблюдался принцип добровольного участия в исследовании, пациенты проинформированы об их праве отказа от сотрудничества. В случае получения информированного согласия от участников исследования им была гарантирована полная анонимность.

Критериями исключения из исследования являлись наличие в анамнезе истории потребления наркотических веществ, хронические заболевания - ВИЧ, гепатиты, бронхиальная астма, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), сахарный диабет, системные, аутоиммунные, онкологические, психические заболевания.

Среди обследованных больных в зависимости от уровня потребления алкоголя сформировано 3 группы пациентов. Первая группа включала 34 пациента с ВДТБЛ и низким уровнем потребления алкоголя (0-7 баллов по тесту AUDIT), вторую группу составили пациенты, которые потребляли алкоголь с угрозой для здоровья (8-15 баллов). К третьей группе принадлежали пациенты, которые злоупотребляли алкоголем или имели возможную алкогольную зависимость (≥ 16 баллов). Группу контроля составили 20 условно здоровых лиц не потреблявших алкоголь или набравших по результатам теста AUDIT 5 и менее баллов. Все группы были сопоставимы по возрасту.

При оценке эффективности лечения разными схемами терапии, согласно дизайну исследования, больные каждой из групп (I, II, III) были разделены на две подгруппы в зависимости от схемы лечения (Л1 и Л2), которую они получали в течение 2 месяцев интенсивной фазы (ИФ) противотуберкулезной терапии. К подгруппе Л1 принадлежали пациенты, которые получали стандартную четырехкомпонентную терапию (изониазид + рифампицин + пирразинамид + этамбутол). Пациенты подгруппы Л2 в дополнение к стандартной терапии получали антиоксидантные препараты по разработанной схеме: препараты селена и витамина Е в дозах 250 мг и 200 мг, соответственно, 1 раз в сутки вместе с приемом противотуберкулезных препаратов.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и STATISTICA. Используются методы параметрической и непараметрической статистики. Нормальность распределения количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Исходные

данные представлены в виде медиан показателей. Оценка эффективности лечения проводилась посредством сравнительного анализа медиан процента динамики показателей до и после лечения в каждой группе. Для сравнения центральных параметров групп использовался критерий Манна-Уитни. Для определения предикторного значения исследуемых факторов в оценке эффективности лечения использовали метод логистической регрессии. С целью идентификации оптимального уровня исследуемых факторов с высокой предполагаемой предикторной ценностью использован ROC-анализ. При построении уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжировал признаки в соответствии с их вкладом в модель. Для всех видов анализа критический уровень значимости составил 0,05.

Результаты и обсуждение. Анализ исходных показателей выявил, что у больных ВДТБЛ при нарастании уровня потребления алкоголя наблюдалось увеличение в крови уровней СРБ и показателя СОЭ ($p < 0,05$), максимальные значения указанных параметров выявлены в группе больных, злоупотребляющих алкоголем. Эти результаты подтвердили имеющиеся данные об усилении провоспалительных эффектов при алкоголизации у больных туберкулезом [4, 6, 18].

Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, в сравнении с больными первых двух групп имели более выраженное угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявлялось в снижении количества нейтрофилов, принимающих участие в процессах фагоцитоза (показатель ФИ, $p < 0,05$). В третьей группе в сравнении с остальными группами наблюдалось более выраженное снижение интенсивности спонтанных энергетических процессов ферментативных систем фагоцитирующих клеток (показатель СЦКсп, $p < 0,05$) (таблица 1).

После ИФ терапии среди групп сравнения наблюдалась максимальная величина процента динамики снижения показателя СОЭ в III группе ($p < 0,01$). Динамика снижения уровня СРБ достоверно нарастала по мере уменьшения уровня потребления алкоголя ($p < 0,05$). Установлена более выраженная динамика снижения уровня CD8⁺ в крови у пациентов первых двух групп в сравнении с III группой ($p < 0,05$) (таблица 1).

Анализ исходных параметров окислительного статуса в группах сравнения выявил следующие особенности: с увеличением потребления алкоголя определялось снижение уровня глутатионпероксидазы и нарастание содержания нитритов и нитратов в сыворотке крови ($p < 0,05$). Группа злоупотребляющих алкоголем пациентов в сравнении с больными, потребляющими алкоголь в меньших количествах, характеризовалась достоверно более низкими показателями антиоксидантной системы (церулоплазмин, каталаза, супероксиддисмутаза, общая антиоксидантная активность крови) и более высокими уровнями показателей оксидативного стресса (диеновые конъюгаты, активные продукты тиобарбитуровой кислоты), $p < 0,01$, таблица 2.

Оценка интенсивности процента динамики окислительного статуса после ИФ терапии в группах сравнения определила общую положительную тенденцию к снижению показателей оксидативного стресса и повышению индикаторов антиоксидантной защиты, однако достоверно значимых различий в процентах динамики показателей среди групп наблюдения не выявлено (таблица 2).

Таблица 1. Исходные данные и динамика показателей иммуновоспалительного статуса в группах сравнения

Показатель	Группа 1 (n=34)		Группа 2 (n=44)		Группа 3 (n=31)		p (%Д)
	Исход	%Д	Исход	%Д	Исход	%Д	
Нейтрофилы, %	61,50	1,18	58,00	1,21	60,00	1,40	¹⁻² =0,93 ¹⁻³ =0,42 ²⁻³ =0,42
Лимфоциты, %	30,00	2,44	31,50	2,16	28,00	3,03	¹⁻² =0,37 ¹⁻³ =0,35 ²⁻³ =0,26
Моноциты, %	6,00	-26,79	7,00	-30,95	8,00	-37,50	¹⁻² =0,51 ¹⁻³ =0,22 ²⁻³ =0,44
СОЭ, мм/час	15,00	-50,00	18,00	-56,07	26,00	-71,88	¹⁻² =0,34 ¹⁻³ <0,01 ²⁻³ <0,01
СРБ, мг/л	12,55	-10,35	15,65	-9,30	22,50	-7,14	¹⁻² =0,03 ¹⁻³ <0,01 ²⁻³ <0,01
CD4+, абс.	445,00	5,09	475,00	3,96	390,00	3,85	¹⁻² =0,04 ¹⁻³ =0,16 ²⁻³ =0,99
CD8+, абс.	275,00	-5,06	315,00	-4,26	240,00	-3,70	¹⁻² =0,69 ¹⁻³ <0,01 ²⁻³ =0,04
ЦИК, ед	130,00	-2,98	188,50	-4,16	223,00	-3,67	¹⁻² =0,02 ¹⁻³ =0,97 ²⁻³ =0,03
ПСММ, усл. ед	0,36	-6,64	0,31	-6,25	0,39	-5,80	¹⁻² =0,73 ¹⁻³ =0,22 ²⁻³ =0,44
ФИ, %	86,00	1,86	84,00	1,91	72,00	1,21	¹⁻² =0,76 ¹⁻³ =0,34 ²⁻³ =0,51
ФЧ, усл. ед	4,87	2,39	4,03	2,51	4,17	2,97	¹⁻² =0,63 ¹⁻³ =0,21 ²⁻³ =0,37
ИЗФ, усл. ед	0,98	7,12	0,96	6,55	0,90	5,82	¹⁻² =0,32 ¹⁻³ =0,34 ²⁻³ =0,88
СЦКсп, усл. ед	1,48	6,92	1,46	7,67	1,07	5,87	¹⁻² =0,02 ¹⁻³ =0,24 ²⁻³ <0,01
СЦКст, усл. ед	1,12	5,67	0,95	6,86	0,95	5,67	¹⁻² =0,01 ¹⁻³ =0,31 ²⁻³ =0,24
ИС, усл. ед	1,60	0,71	1,37	0,43	1,20	0,76	¹⁻² =0,28 ¹⁻³ =0,31 ²⁻³ =0,98

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

%Д – медиана процента динамики показателя, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы,
 ПСММ – пептиды средней молекулярной массы, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число,
 ИЗФ – индекс завершенности фагоцитоза, СЦКсп (ст) – средний цитохимический коэффициент спонтанный
 (стимулированный), ИС – индекс стимуляции

Таблица 2. Исходные данные и динамика показателей окислительного статуса в группах сравнения

Показатель	Группа 1 (n=34)		Группа 2 (n=44)		Группа 3 (n=31)		p (%Д)
	Исход	%Д	Исход	%Д	Исход	%Д	
Церулоплазмин, мг/л	311,45	3,15	298,60	3,48	268,10	2,72	¹⁻² =0,84 ¹⁻³ =0,27 ²⁻³ =0,32
Каталаза, ед./л	3,10	3,52	3,04	2,51	2,67	2,00	¹⁻² =0,67 ¹⁻³ =0,06 ²⁻³ =0,06
СОД, ед./л	4,95	3,45	4,51	2,53	4,18	1,95	¹⁻² =0,06 ¹⁻³ =0,09 ²⁻³ =0,91
ГПО, ед./л	6,73	2,61	6,58	2,65	5,97	2,29	¹⁻² =0,94 ¹⁻³ =0,25 ²⁻³ =0,22
ОАК, %	71,50	3,15	67,94	2,87	55,10	2,34	¹⁻² =0,49 ¹⁻³ =0,08 ²⁻³ =0,23
ДК, ммоль/л	26,44	-5,68	30,13	-5,78	38,67	-6,17	¹⁻² =0,69 ¹⁻³ =0,91 ²⁻³ =0,65
ТБК-АП, мкмоль/л	4,73	-4,99	5,06	-6,54	7,28	-7,00	¹⁻² =0,32 ¹⁻³ =0,22 ²⁻³ =0,87
NO ₂ , мкмоль/л	4,99	-5,66	5,62	-6,37	5,82	-6,35	¹⁻² =0,85 ¹⁻³ =0,82 ²⁻³ =0,99
NO ₃ , мкмоль/л	39,82	-4,78	42,62	-5,92	48,68	-6,26	¹⁻² =0,45 ¹⁻³ =0,29 ²⁻³ =0,97

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

%Д – медиана процента динамики показателя, СОД – супероксиддисмутаза, ГПО – глутатионпероксидаза,

ОАК – общая антиоксидантная активность крови, ДК – диеновые конъюгаты,

ТБК-АП – активные продукты тиобарбитуровой кислоты, NO₂ – нитриты, NO₃ – нитраты

Для разработки метода прогнозирования эффективности лечения каждая из групп сравнения разделена на две подгруппы в зависимости от получаемой схемы лечения. Несмотря на однородность получаемой терапии в каждой подгруппе лечения наблюдалась разная степень положительной динамики. Так как во всех наблюдаемых случаях прекращение бактериовыделения микроскопически связано с закрытием полостей распада на рентгенограмме, однако при этом наличие полостей деструкции не всегда сопровождалось бактериовыделением по данным мазка, принято решение, для проведения анализа логистической регрессии, в качестве общей конечной точки эффективности лечения, использовать показатель процента динамики закрытия полостей распада.

Для определения показателей, исходные уровни которых могут играть роль в прогнозировании и создании модели прогнозирования эффективности лечения, использовалась методика логистической регрессии. Для подтверждения созданной модели использован аппарат ROC-кривых, позволяющий продемонстрировать чувствительность и специфичность каждого показателя с целью определения величины, разделяющей больных на группы с большим или меньшим

положительным ответом на терапию. Использование полученной модели на исходной выборке позволило установить граничные значения указанных показателей (предикторов).

В группе стандартной терапии предикторами эффективности лечения являлись показатель исходного уровня потребления алкоголя по тесту AUDIT (AUC (площадь под кривой)=0,93; чувствительность=62,5, специфичность=92,3), показатель ФИ (AUC=0,70, чувствительность=66,7, специфичность=100) и уровень лимфоцитов в крови (AUC=0,84, чувствительность=62,5, специфичность=69,2), рис. 1.

Модель, по которой возможно прогнозировать уровень положительной динамики лечения в группе пациентов, получающих стандартную терапию, имела следующий вид:

$$Y = \exp(-10,77 - 0,14 \times \text{AUDIT} - 0,27 \times \text{ЛФ} + 0,31 \times \text{ФИ}) / (1 + \exp(-10,77 - 0,14 \times \text{AUDIT} - 0,27 \times \text{ЛФ} + 0,31 \times \text{ФИ})),$$

где ЛФ - уровень лимфоцитов в крови.

У пациентов, которые дополнительно получали антиоксиданты, предикторами эффективности лечения определились исходные показатели уровня потребления алкоголя (AUC = 0,93, чувствительность = 81,4, специфичность = 100) и показатель ФЧ (AUC = 0,86, чувствительность = 74,4, специфичность = 80) (рис. 2).

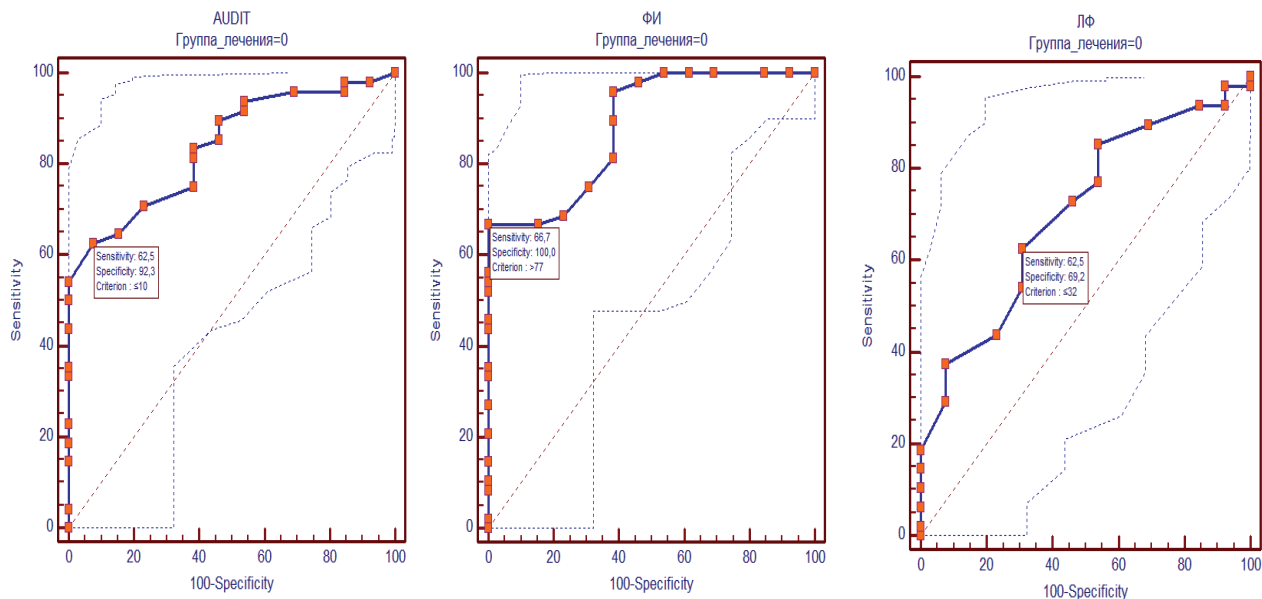


Рис. 1. Фрагменты протоколов результата ROC-анализа предикторов эффективности лечения при стандартной терапии

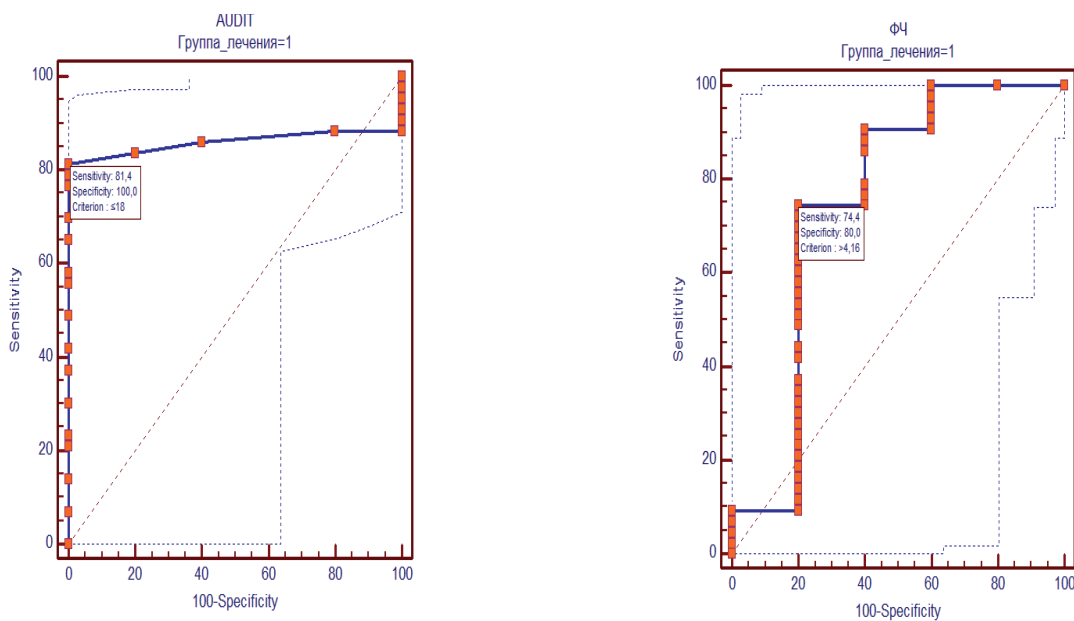


Рис. 2. Фрагменты протоколов результата ROC-анализа предикторов эффективности лечения при стандартной терапии с дополнительным включением антиоксидантов

Формула, по которой возможно прогнозировать уровень положительной динамики лечения пациентов, дополнительно получавших антиоксиданты, имеет следующий вид:

$$Y = \exp(0,39 - 0,28 \times \text{AUDIT} + 1,58 \times \text{ФЧ}) / (1 + \exp(0,39 - 0,28 \times \text{AUDIT} + 1,58 \times \text{ФЧ}))$$

Используя вышеприведенные формулы, можно определить степень ожидаемого положительного эффекта лечения, т.е. у больных, имеющих по результатам расчетов показатель от 0,5 до 1,0, эффект от лечения лучший.

Анализируя полученные формулы следует заключить, что на положительный эффект лечения, независимо от схемы терапии, в первую очередь, влияет исходный уровень потребления алкоголя: для группы Л1 предельное значение этого показателя, ассоциированное с лучшей эффективностью лечения, находилось на уровне ≤ 10 баллов; для груп-

пы Л2 разделительный уровень этого показателя составил ≤ 18 баллов. На результат лечения влияли также исходные значения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов: в группе Л1 - это значение ФИ (разделительный уровень $>77\%$), а в группе Л2 - показатель ФЧ (разделительное значение $>4,16$ у.е.). На эффективность лечения в группе Л1 оказывало влияние количество лимфоцитов в крови: согласно ROC-анализу, его разделительный уровень составил $\leq 32\%$.

Выводы. Предикторами эффективности лечения больных ВДТБЛ, потребляющих алкоголь, в условиях стандартной терапии являются исходные показатели уровня потребления алкоголя, величина фагоцитарного индекса и количество лимфоцитов в крови ($p < 0,05$). При назначении антиоксидантов к стандартной схеме терапии предикторами эффек-

тивности лечения являются исходные показатели уровня потребления алкоголя и фагоцитарного числа ($p=0,02$). Степень потребления алкоголя является общей детерминантой эффективности лечения независимо от схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 25.02.2020 № 530 «Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі»
2. Babor, T. (2001). Audit, the alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. Geneva: World Health Organization.
3. de Albuquerque M d F M, Ximenes R A d A, Lucena-Silva N, et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007; 23(7): 1573–1582.
4. González-Reimers, E. (2014). Alcoholism: A systemic pro-inflammatory condition. *World Journal of Gastroenterology*, 20 (40), 14660. doi: <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14660>
5. Imtiaz S, Shield K D, Roerecke M, Samokhvalov A V, Lonroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700216.
6. Kalejaiye, O., Getachew, B., Ferguson, C. L., Taylor, R. E., Tizabi, Y. (2017). Alcohol-Induced Increases in Inflammatory Cytokines Are Attenuated by Nicotine in Region-Selective Manner in Male Rats. *Journal of Drug and Alcohol Research*, 6, 1–6. doi: <http://doi.org/10.4303/jdar/236036>
7. Koriakin V, Sokolova G, Grinchar N, Iurchenko L. Pharmacokinetics of isoniazid in patients with pulmonary tuberculosis and alcoholism. *Probl Tuberk* 1986; 12: 43–46
8. Kurbatova E V, Taylor A, Gammino V M, et al. Predictors of poor outcomes among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis at DOTS-plus projects. *Tuberculosis* 2012; 92(5):397–403.
9. Kyu H H, Maddison E R, Henry N J, et al. The global burden of tuberculosis: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(3): 261–284.
10. Laprawat S, Peltzer K, Pansila W, Tansakul C. Alcohol use

- disorder and tuberculosis treatment: A longitudinal mixed method study in Thailand. *S Afr J Psychiatry* 2017; 23(1): 1074.
11. Miller A C, Gelmanova I Y, Keshavjee S, et al. Alcohol use and the management of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russian Federation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(7): 891–896.
 12. Molina P E, Happel K I, Zhang P, Kolls J K, Nelson S. Focus on: alcohol and the immune system. *Alcohol Res Health* 2010; 33(1–2): 97–108.
 13. Peltzer K, Louw J, McHunu G, Naidoo P, Matseke G, Tutshana B. Hazardous and harmful alcohol use and associated factors in tuberculosis public primary care patients in South Africa. *Int J Environ Res Public Health* 2012; 9(9): 3245–3257.
 14. Quintero D, Guidot D M. Focus on the lung. *Alcohol Res Health* 2010; 33(3): 219.
 15. Saukkonen J J, Cohn D L, Jasmer R M, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8): 935–952.
 16. Shin S S, Mathew T A, Yanova G V, et al. Alcohol consumption among men and women with tuberculosis in Tomsk, Russia. *Cent Eur J Public Health* 2010; 18(3): 132.
 17. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol consumption and risk of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22(11): 1277–1285.
 18. Szabo, G., Saha, B. (2015). Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol research: current reviews*, 37 (2), 159–170.
 19. Veerakumar A M, Sahu S K, Sarkar S, Kattimani S, Govindarajan S. Alcohol use disorders among pulmonary Alcohol and TB treatment outcomes 81 tuberculosis patients under RNTCP in urban Pondicherry, India. *Indian J Tuberc* 2015; 62(3): 171–177.
 20. Volkmann T, Moonan P K, Miramontes R, Oeltmann J E. Tuberculosis and excess alcohol use in the United States, 1997–2012. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 19(1): 111–119.
 21. Ware, J. E., Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). *Medical Care*, 30 (6), 473–483. doi: <http://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>
 22. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2019. WHO/CDS/TB/2019.20. Geneva, Switzerland: WHO, 2019.
 23. World Health Organization. Global status report on alcohol and health, 2018. Geneva, Switzerland: WHO, 2018.

SUMMARY

INFLUENCE OF ALCOHOL CONSUMPTION TO THE FIRSTLY DIAGNOSED LUNG TUBERCULOSIS AND TREATMENT EFFICIENCY

^{1,3}Hrek I., ^{1,3}Rohozhyn A., ^{1,3}Kushnir V., ²Kolesnikova O., ¹Kochuieva M.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ²SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine»; ³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The study of the clinical and laboratory dynamics after an intensive phase of treatment in patients with firstly diagnosed pulmonary tuberculosis (FDTB) with alcohol consumption, and the development of a method for predicting the effectiveness of treatment.

Examined 109 men with FDTB aged 20 to 50 years. Depending on the level of alcohol consumption, 3 groups of patients were formed. Patients of each group divided into two subgroups depending on the treatment regimen.

The highest response to antioxidant therapy had indicators of phagocytic and enzymatic activity of neutrophils and endogenous intoxication. The dynamics of a decrease in all indicators of oxidative stress in groups 1 and 2 was higher in patients who

additionally received antioxidants. The positive effects of group 3 was less. The models of prediction the positive dynamics level in the treatment of patients depending on the scheme therapy received have been developed.

Predictors of treatment efficacy for patients with FDTB and alcohol intake with standard therapy are baseline alcohol consumption level, phagocytic index, and blood lymphocyte count. When prescribing antioxidants to a standard therapy regimen - initial level of alcohol consumption and phagocytic number. The degree of alcohol consumption is a common determinant of treatment effectiveness, regardless of treatment regimen.

Keywords: tuberculosis, alcohol, prognosis, treatment effectiveness.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЁГКИХ

^{1,3}Грек И.И., ^{1,3}Рогожин А.В., ¹Кушнир В.Б.,
²Колесникова Е.Н., ¹Кочуева М.Н.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Цель исследования - определение динамики клинико-лабораторных данных после интенсивной фазы лечения у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких, употребляющих алкоголь, и разработка метода прогнозирования эффективности лечения.

Обследовано 109 больных мужчин с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБЛ) в возрасте от 20 до 50 лет. В зависимости от уровня потребления алкоголя сформировано 3 группы.

Наибольший ответ на антиоксидантную терапию имели показатели фагоцитарной и ферментативной активности нейтрофилов и эндогенной интоксикации. Динамика снижения всех показателей оксидативного стресса в I и II группах была выше у пациентов, дополнительно получавших антиоксиданты. В III группе положительное влияние было менее выражено.

При оценке эффективности лечения разными схемами терапии, согласно дизайну исследования, больные каждой из групп (I, II, III) были разделены на две подгруппы в зависимости от схемы лечения (Л1 и Л2), которую они получили в течение 2 месяцев интенсивной фазы противотуберкулезной терапии. К подгруппе Л1 принадлежали пациенты, которые получали стандартную четырехкомпонентную терапию (изониазид + рифампицин + пиразинамид + этиambutол).

Пациенты подгруппы Л2 в дополнение к стандартной терапии получали антиоксидантные препараты по разработанной схеме: препараты селена и витамина Е в дозах 250 мг и 200 мг, соответственно, 1 раз в сутки вместе с приемом противотуберкулезных препаратов.

Разработаны модели прогнозирования уровня положительной динамики лечения пациентов в зависимости от получаемой терапии.

Предикторами эффективности лечения больных ВДТБЛ, потребляющих алкоголь, при стандартной терапии являются исходные показатели уровня потребления алкоголя, величина фагоцитарного индекса и количество лимфоцитов в крови, а при назначении антиоксидантов к стандартной схеме терапии - исходные показатели уровня потребления алкоголя и фагоцитарного числа. Степень потребления алкоголя является общей детерминантой эффективности лечения независимо от схемы терапии.

რეზიუმე

ალკოჰოლის მოხმარების გავლენა ფილტვების პირველად დიაგნოსტირებული ტუბერკულოზის მიმდინარეობასა და მკურნალობის ეფექტურობაზე

^{1,3}ი.გრეკი, ^{1,3}ა.როგოჟინი, ¹ვ.კუშნირი, ²ე.კოლესნიკოვა,
¹მ.კოჩუევა

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ²ლ.მალის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი; ³ხარკოვის ვ.კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების დინამიკის შეფასება ფილტვების პირველად დიაგნოსტირებული ტუბერკულოზის მკურნალობის ინტენსიური ფაზის შემდეგ ალკოჰოლის მოხმარებულ პაციენტებში და მკურნალობის ეფექტურობის პროგნოზირების მეთოდის შემუშავება.

გამოკვლეულია 109 პაციენტი (ასაკი – 20-50 წელი, მამაკაცი) ფილტვების პირველად დიაგნოსტირებული ტუბერკულოზით. ალკოჰოლის მოხმარების დონის მიხედვით ჩამოყალიბდა პაციენტების სამი ჯგუფი. თითოეული ჯგუფი.

ანტიოქსიდაციურ თერაპიაზე ყველაზე გამოხატული პასუხი ჰქონდა ნეიტროფილების ფაგოციტური და ფერმენტული აქტივობის და ენდოგენური ინტოქსიკაციის მაჩვენებლებს. ოქსიდაციური სტრესის ყველა მაჩვენებლის შემცირების დინამიკა I და II ჯგუფებში მეტად იყო გამოხატული პაციენტებში, რომლებიც დებულოდნენ ანტიოქსიდანტებს. III ჯგუფში დადებითი გავლენა გამოხატული იყო ნაკლებად.

მკურნალობის სხვადასხვა სქემის ეფექტურობის შეფასებისას, კვლევის დინამიკის შესაბამისად, თითოეული ჯგუფის (I, II, III) პაციენტები, ორი თვის განმავლობაში ანტიტუბერკულოზური მკურნალობის ინტენსიური ფაზის სქემის მიხედვით, დაიყო ქვეჯგუფებად (მ1 და მ2). ქვეჯგუფში მ1 გაერთიანდა პაციენტები, რომლებიც დებულოდნენ სტანდარტულ ოთხკომპონენტან თერაპიას (იზონიაზიდი + რიფამპიცინი + პირაზინამიდი + ეტამბუტოლი). ქვეჯგუფში მ2-ის პაციენტები, სტანდარტულ თერაპიაზე დამატებით, შემუშავებული სქემის მიხედვით დებულოდნენ ანტიოქსიდაციურ პრეპარატებს: სელენის პრეპარატები და ვიტამინი E, დოზით 250 მგ და 200 მგ, შესაბამისად, დღეში ერთხელ, ანტიტუბერკულოზურ პრეპარატებთან ერთად.

შემუშავებულია პაციენტების მკურნალობის დადებითი დინამიკის დონის პროგნოზირების მოდელები. ფილტვების პირველად დიაგნოსტირებული ტუბერკულოზის მქონე ალკოჰოლის მოხმარებულ პაციენტებში მკურნალობის ეფექტურობის პრედიქტორებს წარმოადგენს ფაგოციტური ინდექსი და ლიმფოციტების რაოდენობა სისხლში, სტანდარტულ სქემაზე ანტიოქსიდანტების დამატების შემთხვევაში კი – ალკოჰოლის მოხმარების და ფაგოციტების საწყისი მაჩვენებლები. ალკოჰოლის მოხმარების ხარისხი, თერაპიის სქემის მიუხედავად, წარმოადგენს მკურნალობის ეფექტურობის საერთო დეტერმინანტს.

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY AMONG KYIV RESIDENTS: HETEROGENEITY OF MANIFESTATIONS (CLINICAL CASE REVIEW)

Tsaryk V., Swidro O., Plakhotna D., Gumeniuk N., Udovenko N.

*National Bogomolets Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology
with a section of medical genetic, Ukraine*

Common variable immunodeficiency (CVID) – is a group of diseases, which are characterized by the low level of immunoglobulins, mainly IgG. Frequency of finding this condition is about 1:10000 in Western Europe and 1:50000 in countries of Northern America, which is related to limitations of holding immune research. Patients' average age with symptoms of a CVID is between 10 and 30 years [11,2]. Some of them could have manifestation of autoimmune processes like cytopenia because of heterozygous mutation of a TAC1 gene [18]. The other complication of a-CVID is a chronic granulomatous inflammation, histologically confirmed in 8-12% of patients, but there is a distinction between groups of patients from different countries. Splenomegaly is frequently found in patients with described inflammation [13].

Research goals - analyze frequency of CVID detection in Kyiv region. Describe a heterogenic clinical manifestation of CVID and provide differential-diagnostic criteria after analysis of a world research data. Describe clinical case of an unusual late CVID onset and compare such rare cases with the research data.

Material and methods. Analysis of foreign literature of diagnostics and treatment CVID and description of a CVID clinical case and structural analysis of its frequency between primary immunodeficiencies in adults.

Diagnostic criteria and clinical manifestations of CVID. The leading diagnostic criterion of CVID is a reduction in serum level of IgG below 5 g/l. Also, many patients have a decrease of IgA content in blood serum, although 12% of patients have IgM in normal range (> 0.5 g/l) (according to Chapel H. et al, 2008) [5]. Furthermore, the low serum level of IgG does not correlate with the greater severity of infectious manifestations in CVID. Researchers think that the lowest number of B-cells memory is more reliable predictor of the pneumonia progress than the decrease of IgG level [2]. The computation of the IgE level was proposed as additional laboratory parameter (early marker) for determining a risk of developing immunodeficiencies with impaired antibody production and conditions that exacerbate immunodeficiencies [8].

As we know many patients suffer from upper respiratory tract infections such as chronic bronchitis, sinusitis, and one or more episodes of pneumonia. Otitis recurrence is a common manifestation of children's CVID [5,11]. Most of pneumonia and meningitis cases are caused by *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* or *H. Influenzae*. Usually they develop before the diagnosis of CVID and rarely occur at the beginning of intravenous immunoglobulin therapy. Repeated episodes of shingles and *Mycoplasma* spp infections also appear among infections caused by CVID. [5,7]. Opportunistic infections are much rarer but are occasionally present among CVID patients with the background of appropriate CD4 + T-cell lymphopenia or in patients who had undergoing iatrogenic immunosuppressive therapy. Many CVID patients also suffer from gastrointestinal infections caused by *Giardia lamblia*, *Campylobacter* or *Salmonella* spp. [5,11].

Pathological changes in the form of nodular lymphatic hyperplasia, granulomas, disorders of absorption, celiac disease, and chronic inflammatory bowel disease can be detected in the digestive system. The inherent celiac disease histological pattern does not allow some patients with CVID to receive the expected response for a

gluten-free diet. Moreover, clinically, these changes show significant similarity to Crohn's disease or ulcerative colitis, despite the fact that histologically chronic colitis in CVID is different [19].

Approximately 20-30% of patients with CVID had autoimmune manifestations and/ or the development of autoimmune diseases. The most common autoimmune manifestations of CVID is idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia, which clinically characterized by a combination of idiopathic thrombocytopenic purpura / autoimmune hemolytic anemia with splenomegalias. Other autoimmune observed states include malignant anemia, celiac disease, autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis, vitiligo, psoriasis, alopecia, and systemic lupus erythematosus [12]. Some CVID patients have risk of autoimmune diseases provided by a heterozygous mutation of the TAC1 gene [13,18].

Among the major complications of CVID the most significant is a chronic granulomatous inflammation determined. The combination of such histologic inflammation with splenomegaly covers an average of 8-12% of patients depending on the country [4,5]. Although any organ could be involved to the process-lungs are most commonly affected. In case of involvement of lungs and / or liver patients prognosis are getting worse [9]. The relationship between the presence of human herpes virus type 8 and the development of granulomatous / lymphoblastic interstitial lung disease was tested on a small group of patients with CVID [17].

In addition, patients with CVID have an increased susceptibility to illness. Mortality rates increase with cancer patients with CVID, despite the fact that in recent studies the incidence of cancer has been reported to be less frequent [5,10].

Most of scientific researches indicates that lymphoma and gastric cancer are the most common diseases in patients with CVID [4,5,10,12]. Most of these lymphomas are b-cellular (called "non-Hodgkin's") and usually are extranodal [5,6]. Some of them comes from lymphoid tissue associated with mucous membranes, whose cells proliferate due to chronic antigenic stimulation or an autoimmune process [6]. One of these carcinogenic triggers in this territory is *Helicobacter pylori*, which plays the role of an inducer of gastric lymphoma and adenocarcinoma in patients with CVID [6,18,19]. Some researchers suggest to consider the increase of radiosensitivity in CVID patients as prerequisite for increased cancer incidence [1,14].

Clinical case of CVID. Patient M, 42 y. o., without any episodes of pneumonia in his childhood and currently employed in woodworking factory complains of frequent pneumonia (3 episodes in the last 3 years, mild course) and frequent cases of chronic pansinusitis. He was referred to the immunologist with suspected immunodeficiency for the first time. Tuberculosis, HIV, diabetes was excluded. For the last year, he has been registered with two cases of pansinusitis. On CT – splenomegaly there is an increase in abdominal lymph nodes, bronchiectasis. An immunological examination of peripheral blood was performed for the first time in his life: IgM <0.07 g/l; IgG <1.4 g/l; IgA <0.15 g/l; IgE <1.5 IU/ml; CD³⁺ cells -79.6%; CD³⁺ CD⁴⁺ - cells - 18.8%; CD³⁺ CD⁸⁺ cells - 50.3%; CD¹⁹⁺ cells - 9.6%; CD¹⁶⁺ CD⁵⁶⁺ - cells - 10.6%; indicators of phagocytosis was without deviations (Tables 1,2).

Table 1. Research results (Lymphocytes subpopulations)

Study Name	Result	Units	Reference Values
T-lymphocytes	79,6	%	60-80
T-lymphocytes	1,16	x10*9/л	0,8-2,2
% cytolytic T lymphocytes (CD3+CD16/56+)	8,1	%	0-10
% activated T lymphocytes (CD3+HLA-DR+)	53,7*	%	3-10
T-helpers (CD3+CD4+)	18,8*	%	33-52
T-helpers (CD3+CD4+)	0,27*	x10*9/л	0,5-1,4
% activated T-helpers (CD3+CD4+HLA-DR+)	34,7*	%	2-9
T cytotoxic lymphocytes (CD3+CD8+)	50,2*	%	19-35
T cytotoxic lymphocytes (CD3+CD8+)	0,72	x10*9/л	0,3-0,9
% activated T cytotoxic lymphocytes (CD3+CD8+HLA-DR+)	59,2*	%	3-19
Ratio CD3+CD4+ / CD3+CD8+	0,38*		1,0-2,5
CD3+CD4+CD8+	0,2	%	<3,0
CD3+CD4-CD8-	13,0*	%	<7
B-lymphocytes (CD19+)	9,6	%	7-19
B-lymphocytes (CD19+)	0,142	x10*9/л	0,1-0,4
NK-cells (CD3-CD16/56+)	10,6	%	6-20
NK-cells (CD3-CD16/56+)	0,157	x10*9/л	0,1-0,4
Phagocytic activity of granulocytes	95,1	%	80-100
Granulocyte oxidative intensity	6,5*		8-15
Phagocytic activity of monocytes	95,1	%	80-100

Table 2. Research results (Humoral immunity)

Study Name	Result	Units	Reference Values
Immunoglobulin IgE	<1,5*	units / ml	1,5-158
Immunoglobulin IgA	<0,15*	g/l	0,7-4
Immunoglobulin IgM	<0,07*	g/l	0,4-2,3
Immunoglobulin IgG	<1,4*	g/l	6,5-16
Circulating immune complexes, medium molecular weight	3	ODU	<55
Circulating immune complexes, low molecular weight	5	ODU	<115
Complement activity	104*	LO	56-91

Table 3. Research results after IVIG (intravenous Immunoglobulin) administration after 1 month of start treatment

Study Name	Result	Units	Reference Values
Immunoglobulin IgA	<0,15*	g/l	0,7-4
Immunoglobulin IgM	<0,07*	g/l	0,4-2,3
Immunoglobulin IgG	2,1*	g/l	6,5-16

Unspecified CVID, possible, but not confirmed: late debut of Bruton's disease, was diagnosed to the patient M. Further genetic testing found the mutation in RAG2 gene. According to the standards of treatment and resulted in clinical improvement and reduction of episodes of synopulmonary infections of this patient conducted treatment with immunotherapy replacement drugs of intravenous immunoglobulin (IVIG).

Currently, the patient is-registered with an immunologist and receives monthly replacement immunotherapy with dose-adjusted IVIG drugs according to the clinical practice and controlled by IgG levels before administration (Table 3). The description of this clinical case demonstrates an unusual manifestation of CVID and its combination with cell immune deficiency as a result of RAG2 gene mutation in adult patient. The differential di-

agnosis must be improved between late onset of X-linked agammaglobulinemia primarily associated with a decrease in CD19+ B cells in adults and with CVID. The diagnosis of CVID should be accompanied with family consulting: the identification of the gene in female and the early detection and treatment of diseased offspring.

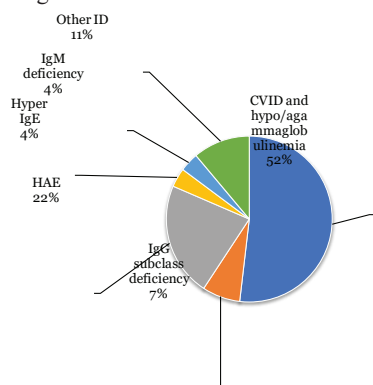
Differential diagnosis of the CVID. The common variable immunodeficiency is one of the common primary immunodeficient diseases which is often diagnosed among adults and in the same time, X-linked hypo-/agammaglobulinemia and hereditary humoral immunodeficiency rather is diagnosed in early childhood as soon as maternal immunoglobulins are faded out. However, there are occurrences in world research data when symptoms of the disease manifested in the late ages or CVID

was diagnosed by mistake, and later mutation of brutonian tyrosine kinase was detected, which was followed by reclassification of disease as X-clutched agammaglobulinemia with late manifestations [16]. Typical reduction of number of B-lymphocytes more inclined to the side of X-linked agammaglobulinemia, but not for CVID and can be used as sensitive test for detection of that condition with consecutive more specific tests such as analysis of mutation of BTK [3]. There is description of CVID with the combination of the defection of the antibody formation and the lymphocytopenia which are combined with mutation in genes RAG-1 and RAG-2. Further confirmation of the CVID is possible with analysis of the gene mutations [15].

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY IN THE STRUCTURE OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY AMONG ADULTS OF KIEV CITY AND KYIV REGION (SCHEME 1)

ON MAY 2019 IN KIEV 21 ADULT PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY ARE REGISTERED namely:

- Common variable immunodeficiency with the need for substitution therapy with immunoglobulins – 6 patients
- heritable hypo-/agammaglobulinemia with the need for substitution therapy with immunoglobulins– 5 patients
- IgG subclass dysmunoglobulinemia with need for substitution therapy with immunoglobulins – 2 patients, one of which has pancytopenia
- heritable angioedema with the need for substitution therapy with C1-inhibitor preparation– 6 patients
- Hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE syndrome) – 1 patients
- Di-George syndrome with the need for substitution therapy with immunoglobulins and treatment with rituximab - 1 patient



Scheme 1. Structural distribution among the primary immunodeficiencies detected in citizens of Kiev region

In the Kiev region in 2018-2019 are detected: Common variable immunodeficiency – 2; Heritable hypo-/agammaglobulinemia – 1; Selective IgM deficiency – 1; Chronic granulomatous disease – 1; Phagocyte myeloperoxidase deficiency – 1.

Conclusions. Based on the information provided above, we can conclude that the common variable immunodeficiency and hereditary hypo-/agammaglobulinemia prevail in the structure of the diagnosed primary immunodeficiencies, because of the severity of the clinical manifestations and the need of substitution therapy with immunoglobulins.

Despite the expected highest incidence of humoral and PID deficits in general, isolated immunoglobulin A deficiency remains undiagnosed very often.

Manifestations of infectious syndrome in clinical findings are mainly detected in patients with CVID: cases of upper respiratory tract infections, which occur in the form of chronic bronchitis, sinusitis and one or more episodes of pneumonia, predominate.

Mentioned clinical case and other researchers' results let us conclude that serum levels of IgG have no prognostic value for clinical course features, and low IgG content does not correlate with more severe manifestations of CVID. According to this data, the low quantity of memory B-cells is a more likely predictor of infection, in particular pneumonia, than reduced IgG levels.

Deficiency of immunoglobulin E can also be considered as early prognostic marker of the development of CVID and other defects in antibody formation.

REFERENCES

1. Abolhassani H, Mahmoodi M, Mozdarani H, et al. In vitro chromosomal radiosensitivity in patients with common variable immunodeficiency. // *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(2):155-161. doi:10.5114/ceji.2018.77385. Epub 2018 Jun 30.
2. Alachkar H, Taubenheim N, Haeney MR, et al. Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency. // *Clin Immunol.* 2006 Sep;120(3):310-8. Epub 2006 Jun 16.
3. Bagheri Y, Vosughi A, Azizi G, et al. Comparison of clinical and immunological features and mortality in common variable immunodeficiency and agammaglobulinemia patients. // *Immunol Lett.* 2019 Jun;210:55-62. doi: 10.1016/j.imlet.2019.05.001. Epub 2019 May 3.
4. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. // *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Aug;114(2):415-21
5. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. // *Blood.* 2008 Jul 15;112(2):277-86. doi:10.1182/blood-2007-11-124545. Epub 2008 Mar 4.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. // *Clin Immunol.* 1999 Jul;92(1):34-48.
7. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. // *Immunol Rev.* 2019 Jan;287(1):145-161. doi: 10.1111/imr.12728. Review.
8. DRAY S. Three gamma-globulins in normal human serum revealed by monkey precipitins. // *Science.* 1960 Nov 4;132(3436):1313-4.
9. Elkuch M, Greiff V, Berger CT, et al. Low immunoglobulin E flags two distinct types of immune dysregulation. // *Clin Exp Immunol.* 2017 Mar;187(3):345-352. doi: 10.1111/cei.12885. Epub 2017 Jan 11.
10. Moctezuma SI, Panizo CM, Landecho MF. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease successfully treated with a combination regimen of rituximab and azathioprine. // *Med Clin (Barc).* 2017 Oct 11;149(7):312-313. doi:10.1016/j.medcli.2017.05.041. Epub 2017 Jul 21.
11. Mellekjær L, Hammarström L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. // *Clin Exp Immunol.* 2002 Dec;130(3):495-500.
12. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. DEFI Study

Group. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. // Clin Infect Dis. 2008 May 15;46(10):1547-54. doi: 10.1086/587669.

13. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. // J Clin Immunol. 2007 May;27(3):308-16. Epub 2007 Feb 14.

14. Salzer U, Bacchelli C, Buckridge S, et al. Relevance of biallelic versus monoallelic TNFRSF13B mutations in distinguishing disease-causing from risk-increasing TNFRSF13B variants in antibody deficiency syndromes. // Blood. 2009;113(9):1967-1976. doi:10.1182/blood-2008-02-141937

15. Sigmon JR, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. X-linked agammaglobulinemia diagnosed late in life: case report and review of the literature. // Clin Mol Allergy. 2008, Jun 2;6:5. doi: 10.1186/1476-7961-6-5.

16. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, F et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. // Blood. 2008 Jan 1;111(1):77-85. Epub 2007 Sep 26.

17. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. // J Exp Med. 2005 Aug 15;202(4):479-84.

18. Zhang L, Radigan L, Salzer U, et al. Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor mutations in common variable immunodeficiency: clinical and immunologic outcomes in heterozygotes. // J Allergy Clin Immunol. 2007 Nov;120(5):1178-85.

19. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, et al. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. // Gut. 1999 Jul;45(1):77-81.

SUMMARY

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY AMONG KYIV RESIDENTS: HETEROGENEITY OF MANIFESTATIONS (CLINICAL CASE REVIEW)

Tsaryk V., Swidro O., Plakhotna D., Gumeniuk N., Udovenko N.

National Bogomolets Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology with a section of medical genetic, Ukraine

Common variable immunodeficiency (CVID) is a kind of hypoglobulinemia of different spectrum with a dominant decrease of IgG with heterogeneity of clinical manifestations.

In this publication, we provide an analysis of some world research sources on the diagnosis and treatment of the CVID and description of a clinical case of the CVID and the structural analysis of its frequency among primary immunodeficiencies in the adult population.

We described the clinical case that demonstrates unusual manifestation of adult's outcome of CVID with cellular immune deficiencies and immunoglobulin A deficiency and RAG-2 gene mutation. There is the prevalence of CVID and hereditary hypo-/agammaglobulinemias among the primary diagnosed immunodeficiencies in the inhabitants of the Kyiv region, that is given the severity of clinical manifestations and need of replacement immunoglobulinotherapy. As early prognostic marker for the development of CVID and other defects of antibodies an immunoglobulin E deficiency can be considered.

Keywords: immunodeficiency, humoral, immunoglobulin therapy.

РЕЗЮМЕ

ОБЩИЙ ВАРИАБЕЛЬНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ Г. КИЕВА: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Царик В.В., Свидро Е.В., Плахотная Д.В., Гуменюк Н.А., Удовенко Н.С.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с секцией медицинской генетики, Украина

Общий переменный иммунодефицит (ОВИД) - совокупность заболеваний, характерным признаком которых являются различные гипоглобулинемии с доминирующим снижением IgG с гетерогенностью клинических проявлений.

В статье представлен обзор литературных источников по диагностике и лечению общего переменного иммунодефицита, структурный анализ частоты его распространения среди взрослого населения Киева, а также описание клинического случая ОВИДа.

Клинический случай демонстрирует необычную манифестацию ОВИДа у взрослого человека в сочетании с клеточными нарушениями иммунитета и дефицитом иммуноглобулина А. В структуре диагностированных первичных иммунодефицитов среди жителей г. Киева и области преобладают ОВИД и наследственные гипо- и агаммаглобулинемии, на что указывает тяжелое клиническое течение. Авторы рекомендуют проведение заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов. Ранним прогностическим маркером развития ОВИД и других дефектов продукции антител следует считать дефицит иммуноглобулина Е.

რეზიუმე

საერთო ვარიაბელური იმუნოდეფიციტი კიევის მკვიდრთა შორის: მანიფესტაციების ჰეტეროგენობა, კლინიკური შემთხვევა

ვ.ცარიკი, ე.სვიდრო, დ.პლაჰოტნაია, ნ.გუმენიუკი, ნ.უდოვენკო

ა.ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კლინიკური იმუნოლოგიისა და ალერგოლოგიის კათედრა სამედიცინო გენეტიკის სექციით, უკრაინა

საერთო ვარიაბელური იმუნოდეფიციტი (სვიდ) წარმოადგენს დაავადებათა ერთობლიობას, რომელსაც ახასიათებს სხვადასხვა ჰიპოიმუნოგლობულინემიები, IgG-ის დაქვეითების დომინირებით და კლინიკური გამოვლინების ჰეტეროგენობით.

სტატიაში მოყვანილია საერთო ვარიაბელური იმუნოდეფიციტის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მსოფლიო ლიტერატურული წყაროების ანალიზი, აგრეთვე სვიდ-ის კლინიკური შემთხვევის აღწერა და მისი სისხრის სტრუქტურული ანალიზი მოზრდილ პოპულაციაში პირველადი იმუნოდეფიციტების დროს.

აღწერილი კლინიკური შემთხვევა გვიჩვენებს სვიდ-ის უჩვეულო მანიფესტაციას მოზრდილ პაციენტში, უჯრედული იმუნიტეტის დარღვევებთან და იმუნოგლობულინ A-ს დეფიციტთან ერთად. ქკიევის და მისი ოლქის მაცხოვრებლებში დიაგნოსტირებული პირველადი იმუნოდეფიციტების სტრუქტურაში პრევალირებს სვიდ და მემკვიდრული ჰიპო- და აგა-

მაგლობულინემიები, რაზეც მიუთითებს კლინიკური გამოვლინებების სიმძიმე. ავტორებს მიზანშეწონილად მიიჩნიათ იმუნოგლობულინებით ჩანაცვლებითი თერაპიის ჩატარების აუცილებლობა. სვიდ-ის და ანტიხეულების პროდუცირების სხვა დეფექტების აღრეულ პროგნოზულ მარკერად შეიძლება ჩაითვალოს იმუნოგლობულინ E-ს დეფიციტი.

ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ВНУТРЕННЕ ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ЛИЦ

Марута Н.А., Панько Т.В., Каленская Г.Ю., Семикина Е.Е., Денисенко М.М.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков, Украина

В 2014 году Украина столкнулась с проблемой внутренне перемещенных лиц (ВПЛ): в результате войны и оккупации украинцы стали покидать родные города. Согласно официальной статистике, на конец декабря 2019 года в Украине (по данным Единой информационной базы данных о внутренне перемещенных лицах) на учет взято 1432290 переселенцев из временно оккупированных территорий Донецкой и Луганской областей и АР Крым [5]. Несмотря на тот факт, что ВПЛ покинули свои дома более 5 лет назад, они продолжают сталкиваться с рядом проблем, которые остаются нерешенными: проблемы выплаты дотаций и пенсий, отсутствие жилья и работы, социальная изоляция, неудовлетворительное состояние здоровья, как общего, так и психического. По данным отчета Международной организации миграции по состоянию на июнь 2018 г., только 42% ВПЛ были трудоустроены, 51% ощущали отсутствие или недостаточность вакансий, 14% ВПЛ столкнулись с дискриминацией при приеме на работу [1]. Военный конфликт в Украине и, как следствие, вынужденная миграция населения, относятся к проблемам, которые инициируют развитие нарушений на уровне психосоматического, психологического здоровья, ухудшают социальную адаптацию и качество жизни [2,4,7]. По данным эпидемиологических исследований у 32% ВПЛ отмечались симптомы посттравматического расстройства (ПТСР), у 22% - симптомы депрессии и у 17% - симптомы тревожности [12]. Исследований в Украине, посвященных изучению состояния психического здоровья ВПЛ, наличия у них тех или иных психических расстройств, особенностей их адаптации и взаимодействия, личностной, социальной и семейной реализации, крайне мало. Недостаточно изученными остаются вопросы о структурных нарушениях психического здоровья лиц, вынужденных покинуть свои место жительства, и способов их восстановления [8,10]. Приведенные выше данные убедительно показывают необходимость своевременной диагностики, профилактики, фармакологической, психотерапевтической и психосоциальной помощи данного контингента лиц. Факт пережитой вынужденной миграции является фактором риска формирования у ВПЛ психической патологии в виде отдельных симптомов или сформированных психических расстройств. Высокий уровень риска формирования психических расстройств, тенденция к их хронификации и рецидивы имеющихся психопатологических нарушений у ВПЛ обуславливают настоятельную потребность в прицельном

внимании к вопросам психического здоровья ВПЛ, разработке и проведении скрининговых и психообразовательных мероприятий, направленных на своевременное выявление и профилактику формирования или обострение психопатологических нарушений. Одним из важных направлений решения этого вопроса является необходимость разработки и внедрения психообразовательных программ (ПП) по вопросам психического здоровья, маркеров опасности и самопомощи для ВПЛ.

Цель исследования - разработать и оценить эффективность психообразовательной программы, направленной на своевременное выявление, профилактику формирования и предотвращения хронификации психических нарушений у внутренне перемещенных лиц.

Материал и методы. Для оценки эффективности предложенной психообразовательной программы по профилактике психического здоровья у ВПЛ использовался комплекс клинико-психопатологических, психометрических (анкетирование и шкала безнадежности Бека (BHS), тест «Качество жизни» (J. Mezzich et al.), психодиагностических (шкала реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина и шкала психологического стресса PSM-25) и статистических методов (точный метод Фишера, t-критерий Стьюдента) исследования [3,6,9,11].

В исследовании приняло участие 414 внутренне перемещенных лиц. В результате обследования были выделены 3 группы: I группа (n=223) - 53,86% из общей популяции, у которых не выявлено психических расстройств и отдельных психических симптомов; II группа (n=83) - 20,05%, у которых определены отдельные психические симптомы, не достигающие клинического уровня и III группа (n=108) - 26,09%, имеющие психические расстройства и проходившие курс лечения в ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Результаты и их обсуждение. По социально-демографическим показателям, среди обследованных ВПЛ, было 58 (53,70±3,42%) женщин и 50 (46,30±3,17%) мужчин. По семейному статусу 33,33% ВПЛ были не женаты, 35,19% лиц имели семью и 24,07% ВПЛ были разведены. Среди обследуемых преобладали лица, имевшие детей (66,67±3,60)%. У ВПЛ были зафиксированы нерешенные проблемы в жилищной сфере: 42,59% лиц имели социальное жилье, 24,07% ВПЛ проживали в общежитиях, 12,96% лиц снимали жилье, 7,41% ВПЛ имели государственное жилье или проживали

в семьях близких, лишь 5,56% имели собственное жилье. Большинство из обследованных имели среднее специальное (44,44±3,10)% и среднее образование (24,07±1,96)%. Характеризуя профессиональную занятость среди ВПЛ, следует отметить, что только часть из них подтвердила наличие работы (55,56±3,46)%, а 44,44% ВПЛ не были трудоустроены. Важным является тот факт, что у лиц, которые имели работу, трудоустроены по специальности были только (38,89±2,84)%. Оценка изменений в жизни, произошедших при вынужденном перемещении, позволило зафиксировать, что у 66,67% лиц изменился привычный образ жизни: переезд из сельской местности в город и у 62,96% ВПЛ снизился уровень благосостояния со среднего до низкого.

Анализ клинико-психопатологических проявлений позволил установить спектр диагностических расстройств, представленных в таблице 1.

При обследовании были установлены следующие диагнозы: органическое аффективное (депрессивное) расстройство (F06.3) (7,41±0,67)%; органическое тревожное расстройство (F06.4) (12,96±1,13)%; умеренный депрессивный эпизод (F32.1) (15,74±1,35)%; рекуррентное депрессивное расстройство (F33.1) (4,63±0,42)%; посттравматическое стрессовое расстройство (F43.2) (17,59±1,49)%; пролонгированная депрессивная реакция (F43.2) (27,78±2,21)%; расстройство адаптации (F43.1) (13,89±1,20)% и смешанное тревожно-депрессивное расстройство (F43.2) (3,70±0,34)%.

Таблица 1. Диагнозы по МКБ-10 у ВПЛ, обратившихся за медицинской помощью

Диагноз	Внутренне перемещенные лица (n = 108)	
	Абс. к-во	%±m%
Органическое аффективное (депрессивное) расстройство	4	7,41±0,67
Органическое тревожное расстройство	14	12,96±1,13
Умеренный депрессивный эпизод	17	15,74±1,35
Рекуррентное депрессивное расстройство	5	4,63±0,42
Расстройства адаптации	15	13,89±1,20
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство	4	3,70±0,34
Посттравматическое стрессовое расстройство	19	17,59±1,49
Пролонгированная депрессивная реакция	30	27,78±2,21

Таблица 2. Характеристика факторов психической травматизации у ВПЛ

Наименование показателей		Физиологические факторы		Психо-эмоциональные факторы		Социально психологические факторы		Информационные факторы	
		n	%±m%	n	%±m%	n	%±m%	n	%±m%
Во время нахождения в зоне АТО	Мужчины	42	84,00±6,86	18	36,00±5,88	40	80,00±7,30	44	88,00±6,22
	Женщины	52	89,66±5,06	50	86,21±5,62	28	48,28±6,09	20	34,48±4,90
Спустя 12 месяцев	Мужчины	4	8,00±1,57	6	12,00±2,30	26	52,00±7,35	28	56,00±7,58
	Женщины	6	10,34±1,72	20	34,48±4,90	16	27,59±4,12	14	24,14±3,69
Спустя 24 месяца	Мужчины	2	4,00±0,80	28	56,00±7,58	6	12,00±2,30	10	20,00±3,65
	Женщины	6	10,34±1,72	14	24,14±3,69	28	48,28±6,09	8	13,79±2,25
Во время обследования	Мужчины	2	4,00±0,80	26	52,00±7,35	4	8,00±1,57	12	24,00±4,27
	Женщины	4	6,90±1,17	8	13,79±2,25	36	62,07±6,71	6	10,34±1,72

У всех обследованных была проведена оценка факторов психической травматизации (ФПТ) в динамическом аспекте (ретроспективно во время пребывания в зоне АТО, спустя 12 и 24 месяцев после переезда из зоны АТО и во время обследования). Среди всех ФПТ мы выделяли физиологические, психоэмоциональные, социально-психологические и информационные факторы. К физиологическим ФПТ, которые отмечались преимущественно во время пребывания в зоне военных действий, пациенты относили звуки стрельбы, взрывов, свист пуль и осколков снарядов, звуки разрушения домов, постоянное напряжение с готовностью бежать в укрытие, недостаточный сон, отсутствие полноценного режима еды и питья, отсутствие привычных условий жизни (перебои со светом, подачей газа, воды). Психоэмоциональные ФПТ характеризовались ощущением реальной угрозы для собственной жизни и жизни близких, страх получить ранения или травмы, страх и тревога во время проживания каждый час жизни в зоне военных действий, гибель окружающих (военных и гражданских лиц), страх, что все это может повториться. Структура социально-психологических ФПТ характеризовалась непониманием происходящего, непониманием причин боевых действий, отсутствием контактов с родственниками, которые проживали в других районах боевых действий, потерей социального статуса, работы, жилья, растерянность и невозможность изменить то, что происходит. В качестве информационных ФПТ па-

циенты отмечали отсутствие информации, ее противоречивость. Характеристика ФПТ у ВПЛ представлена в таблице 2. Анализ особенностей ФПТ проводился отдельно в группах мужчин и женщин, поскольку известно, что реакция на психотравмирующие факторы имеет гендерную специфику. Оценка ФПТ отражала наличие физиологических, психоэмоциональных, социально-психологических, информационных ФПТ у ВПЛ, которые пациенты связывали с перенесенной сильной стрессовой ситуацией, к которой никто из них не был готов.

Ретроспективная оценка ФПТ во время пребывания обследованных в зоне АТО свидетельствует, что у 84,00% мужчин и 89,66% женщин преобладали физиологические факторы. Психоэмоциональные факторы чаще определялись у женщин (86,21±5,62)%, у мужчин они наблюдались у 36,00% случаев. Социально-психологические факторы преобладали у мужчин (80,00±7,30)% и наблюдались у 48,28% женщин. Информационные факторы также чаще регистрировались у мужчин (88,00±6,22)%, у женщин они имели место в 34,48% случаев. Через 12 месяцев у женщин достоверно чаще регистрировались психоэмоциональные (34,48±4,90)%, социально-психологические (27,59±4,12)% и информационные (24,14±3,69)% ФПТ; у мужчин преобладали информационные ФПТ (56,00±7,58)% и социально-психологические (52,00±7,35)% ФПТ. Через 24 месяцев у женщин чаще отмечались социально-психологические (48,28±6,09)% и психоэмоциональные (24,14±3,69)% ФПТ, у мужчин - психоэмоциональные (56,00±7,58)% и информационные (20,00±3,65)% ФПТ. На момент обследования у женщин чаще отмечались социально-психологические (62,07±6,71)%, а у мужчин - психоэмоциональные ФПТ (52,00±7,35)%. Общая оценка ФПТ свидетельствует, что у обследованных ВПЛ, как правило, отмечалось сочетание различных ФПТ одновременно. Кроме того, сохранялась значимость психотравмирующих переживаний, несмотря на давность основного психотравмирующего момента.

Полученные клиничко-психопатологические и патофизиологические данные свидетельствуют, что психическое состояние ВПЛ характеризуется наличием широкого спектра различных по выраженности нарушений - от психологически понятных эмоциональных реакций до четко очерченных психопатологических симптомов и состояний различной интенсивности, подтверждающих необходимость создания и проведения ПП для ВПЛ.

Для своевременного выявления, профилактики формирования и предотвращения хронификации психических нарушений у ВПЛ была разработана ПП, которая включала следующие задачи (направления):

Информирование - объяснение и донесение необходимой информации о психическом здоровье; возможных вариантах психических расстройств, их причинах, проявлениях и последствиях; способов и вариантов помощи.

Обеспечение психосоциальной поддержки - предоставление возможности в безопасных условиях поделиться собственным психотравмирующим опытом, получить взаимопонимание и поддержку.

Анализ и освоение адаптивных навыков поведения в стрессовых ситуациях, а также ситуациях межличностного общения.

Овладение навыками эмоциональной регуляции, способов самопомощи и анализа собственного психоэмоционального состояния (практики «майндфулнес», чувствительности, заботы о себе).

Расширение межличностной чувствительности в вопросах психического реагирования в межличностном взаимодействии (снижение уровня стресса в общении).

Выявление внутренних ресурсов для преодоления переживаемых событий и трудностей.

Предложенная ПП предполагает групповой формат проведения, в котором встречи (занятия) организуются по принципу тематического семинара с элементами социально-психологического тренинга. Рекомендуется закрытый тип группы в количестве 10-15 участников с фиксированной датой начала и окончания курса. Периодичность проведения занятий - 1-2 раза в неделю, продолжительностью 1,5 часа. Группу ведут врач-психиатр и психолог. Психообразовательная группа проводится в стиле групповой психотерапии, участники располагаются по кругу, лицом друг к другу. В качестве материалов для проведения данного курса необходимы: стулья в достаточном количестве, демонстрационная доска с набором маркеров, листы различных форматов и слайд-проектор с экраном. Формирование групп осуществляется по принципу обязательного присутствия лиц с различными вариантами психической адаптации, то есть без проявлений психических расстройств (как минимум один человек), с различными вариантами психических нарушений и представителей группы-риска имеющимся единичными симптомами, позволяющих представить в группе разные модели обращения с обязательным примером адаптивного поведения. Содержание каждого занятия предусматривает определенную тему, которая обсуждается в группе, психосоциальные упражнения, мониторинг и анализ поведения участников. Используется модель интерактивного обучения, когда усвоение информации происходит при обсуждении и общении между участниками.

ПП включает 5 следующих тематических сессий (занятий), которые в содержательном плане охватывают следующие темы:

Особенности функционирования психики в стрессовых условиях (нейробиология стресса, варианты психической дезадаптации, модель диатез-стресс-уязвимости в формировании и обострении психических расстройств)

Симптомы наиболее распространенных психических расстройств ВПЛ (ПТСР, тревожные и депрессивные расстройства): характеристики, маркеры опасности (у себя и окружающих), последствия, возможности преодоления и лечения (методы лечения и учреждения оказания помощи). Особое внимание уделяется анализу, так называемых, «красных флажков» - маркеров опасности.

Регуляторное поведение: профилактика психических нарушений (как предотвратить их формирование). Способы самопомощи и анализа собственного психоэмоционального состояния (практики «майндфулнес», чувствительности, заботы о себе, режим сна, физическая нагрузка). Прорабатываются возможные варианты, составляется план их реализации.

Снижение уровня стресса в отношениях. Забота об окружающих (как действовать при наличии психического расстройства у близкого человека). Обсуждаются возникающие трудности (удаление и отгороженность, неспособность или неадекватность проявлений эмоций, их чрезмерная интенсивность) и необходимость отождествить эти проявления с психическим расстройством, а не лично с собой и отношением к себе. Отработка навыков Я-сообщений. Избегание осуждения и акцент на описание фактов. Практики «благодарности». Семейные ритуалы и традиции.

Ресурсы преодоления. Поиск ресурсов, позволяющих преодолеть психические расстройства, является заключительным этапом ПП. Это могут быть отношения, духовность, воспоминания, мечты, спорт, медитация, творчество. С этой целью используются ресурсные упражнения - это позитивное воображение, разговор с наставником, поиск безопасного места, ресурсные истории, воплощение ресурса в символ, который можно взять с собой, так называемые, обереги.

Кроме содержательной (тематической) части занятий особое внимание уделяется психосоциальной поддержке. В группе создается атмосфера взаимопонимания и поддержки, позволяющая раскрыться, проявить и проработать собственные травматические воспоминания, опасения, агрессивные чувства.

Предложенная программа обеспечивает комплексное воздействие на когнитивную, эмоциональную, психофизиологическую, поведенческую и социальную сферы функционирования личности. Реализация программы обеспечивает формирование осведомленности, информированности и понимания характера и особенностей психопатологических расстройств, позволяет сформировать навыки самоанализа и самоконтроля собственного психоэмоционального состояния, понимание и распознавание опасности в психологическом состоянии членов своей семьи и окружающих, предоставляет ресурсы по изменению личностного и семейного функционирования для профилактики психопатологических нарушений.

Все пациенты получали комплексную терапию: фармако- и психотерапию. С учетом преобладания в клинической картине жалоб тревожно-депрессивного характера пациентам назначались антидепрессанты (СИОЗС и СИОЗСН) в терапевтических дозах. Проводилась когнитивно-поведенческая терапия – 10 занятий. Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (группа сравнения) получала только фармако- и психотерапию (50 человек), вторая (основная группа) – дополнительно получала разработанную психобразовательную программу (54 пациента). 4 пациента из 108 обследованных отказались от стационарного лечения и были направлены в психоневрологический диспансер по месту жительства с терапевтическими рекомендациями.

В качестве критериев для оценки эффективности предложенной программы были выбраны: показатель психического напряжения (уровень стресса); уровень реактивной тревожности; выраженность негативного восприятия будущего; показатель качества жизни.

Оценка проводилась дважды: до лечения проводился скрининговый анализ показателей психического напряжения, качества жизни, уровня ситуативной тревожности, особенностей функционирования психических процессов и восприятия будущего и после прохождения ПП (в основной группе) после окончания лечения (в группе сравнения).

Было установлено, что до прохождения ПП у большинства ВПЛ основной группы наблюдался умеренный уровень психического напряжения ($66,67 \pm 7,26$ %), у 24,07% лиц определялся высокий уровень психического напряжения и у 9,26% ВПЛ был зафиксирован низкий уровень психического напряжения (Рис.1). В группе сравнения до лечения у большинства пациентов определялся умеренный уровень психического напряжения ($68,00 \pm 7,85$ %), у 26,00% лиц - высокий уровень и у 6,00% ВПЛ определялся низкий уровень психического напряжения.

После проведения ПП в основной группе определялась положительная динамика, проявляющаяся в снижении

психического напряжения: у 51,85% ВПЛ был установлен низкий уровень, у 33,33% - умеренный и у 14,81% ВПЛ - высокий уровень психического напряжения. Статистический анализ результатов показал достоверное уменьшение умеренного уровня психического напряжения ($ДК=3,01$, $МИ=0,50$, $p<0,0003$) и увеличение количества ВПЛ с низким уровнем психического напряжения ($ДК=7,48$, $МИ=1,59$, $p<0,0001$).

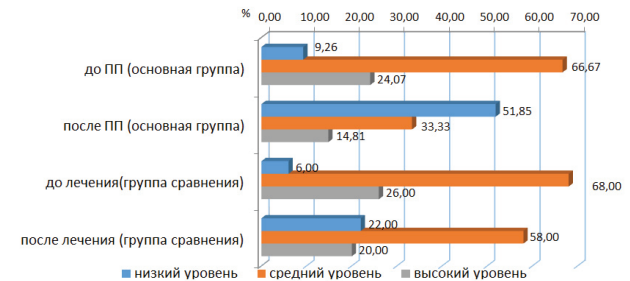


Рис. 1. Динамика показателей психического напряжения (по шкале PSM-25)

После проведения курса лечения в группе сравнения определялась положительная динамика, проявляющаяся в снижении уровня психического напряжения: у 58,00% ВПЛ был установлен умеренный уровень, у 22,00% - низкий и у 20,00% - высокий уровень психического напряжения. Статистический анализ результатов показал достоверное увеличение количества ВПЛ с низким уровнем психического напряжения ($ДК=5,64$, $МИ=0,45$, $p<0,0165$).

Сравнение динамики психического напряжения между группами показало, что после прохождения ПП в основной группе стало больше лиц с низким уровнем психического напряжения ($ДК=3,72$, $МИ=0,56$, $p<0,0011$), в то время как в группе сравнения преобладали ВПЛ с умеренным уровнем психического напряжения ($ДК=2,41$, $МИ=0,30$, $p<0,0066$).

Оценка негативного восприятия будущего продемонстрировала, что до ПП в основной группе у 20,37% ВПЛ определялся низкий уровень безнадежности, у 48,15% ВПЛ - умеренный уровень и у 31,48% ВПЛ уровень безнадежности и негативного восприятия будущего был высоким (рис. 2). В группе сравнения до лечения наблюдалась схожая тенденция: у 40,00% ВПЛ был зафиксирован умеренный уровень, у 38,00% - высокий уровень и у 22,00% - низкий уровень безнадежности.

После ПП в основной группе были отмечены изменения в восприятии будущего: у большинства ВПЛ фиксировался низкий уровень безнадежности ($44,44 \pm 6,25$ %), у 38,89% ВПЛ был установлен умеренный уровень безнадежности и у 16,67% ВПЛ уровень безнадежности и пессимистического отношения к будущему оставался высоким. Статистический анализ результатов показал достоверное снижение высокого уровня безнадежности после ПП ($ДК = 2,76$, $МИ = 0,20$, $p < 0,0363$) и увеличение ВПЛ с низким уровнем безнадежности ($ДК = 3,39$, $МИ = 0,41$, $p < 0,0047$). В группе сравнения также после курса лечения наблюдалась снижение уровня безнадежности, но эти изменения не достигали статистически значимых показателей.

При сравнении двух групп между собой было установлено, что после прохождения терапии и ПП среди ВПЛ основной группы преобладали лица с низким уровнем безнадежности ($ДК = 3,47$, $МИ = 0,42$, $p < 0,0049$), в то время как пациентов с умеренным уровнем безнадежности было больше в группе сравнения ($ДК=1,43$, $МИ=0,11$, $p<0,0481$).

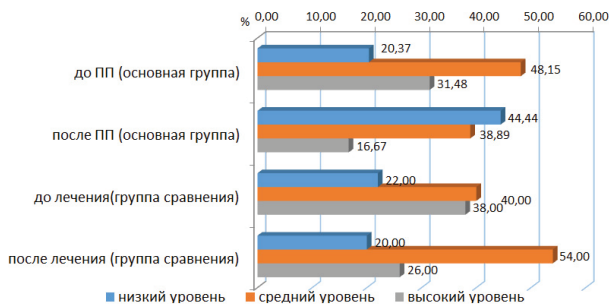


Рис. 2. Динамика выраженности безнадежности (по шкале Бека)

Исследование уровня реактивной тревожности у ВПЛ представлено на рис. 3.

Исследование уровня реактивной тревожности у ВПЛ продемонстрировало, что у большинства ВПЛ основной группы до ПП была установлена высокая реактивная тревожность (66,67±7,26)%, у 22,22% ВПЛ наблюдался умеренный уровень реактивной тревожности и лишь у 11,11% ВПЛ был зафиксирован низкий уровень ситуативной тревожности (Рис.3). До лечения у большинства пациентов группы сравнения был установлен высокий уровень ситуативной тревожности (64,00±7,84)%, у 28,00% лиц - умеренный уровень и у 8% ВПЛ - низкий уровень реактивной тревожности.

После проведения ПП в основной группе наблюдалась положительная динамика ситуативной тревожности: у 27,78% ВПЛ был установлен низкий уровень реактивной тревожности, у 42,59% ВПЛ был зафиксирован умеренный уровень и у 29,63% ВПЛ - высокий уровень реактивной тревожности. Статистический анализ подтвердил выраженную положительную динамику, которая заключалась в повышении количества ВПЛ с низким (ДК=3,98, МИ=0,33, $p<0,0182$) и умеренным (ДК=2,83, МИ=0,29, $p<0,0129$) уровнями ситуативной тревожности и в снижении высокого уровня реактивной тревожности (ДК=3,52, МИ=0,65, $p<0,0001$).

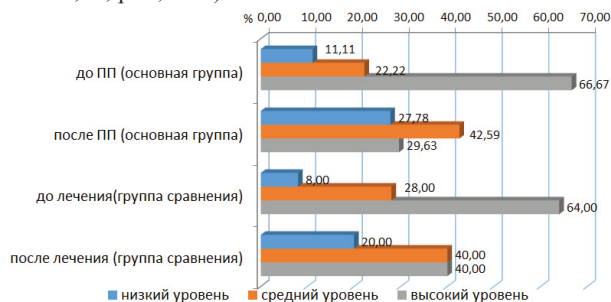


Рис. 3. Динамика показателей реактивной тревожности (по тесту Спилберга-Ханина)

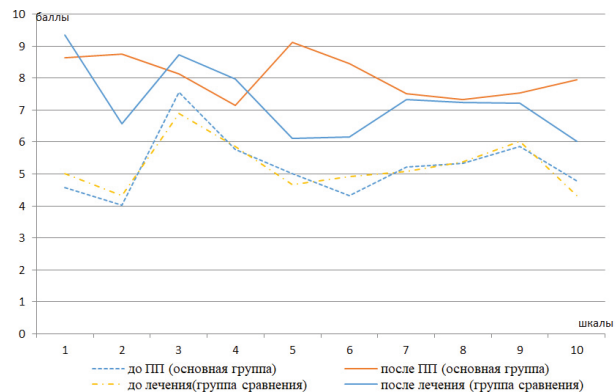
В группе сравнения после лечения отмечалась положительная динамика, которая заключалась в уменьшении лиц с высоким уровнем ситуативной тревожности (ДК=2,04, МИ=0,24, $p<0,0091$).

Оценка показателя качества жизни использовалась нами в качестве показателя суммарной эффективности разработанной ПП (Рис. 4).

До прохождения ПП пациенты основной группы наиболее высоко оценивали показатели самообслуживания и независимости в действиях (7,55±1,34 баллов), трудо-

способность (5,76±1,09 баллов) и показатели духовной реализации (5,87±1,22 баллов) (Рис.4). Наименьшие оценки были получены по показателям физического (4,57±1,46 баллов) и психологического (4,02±1,09 баллов) благополучия, социо-эмоциональной поддержки (4,33±1,08 баллов) и общей оценки качества жизни (4,78±1,12 баллов).

В группе сравнения до прохождения лечения пациенты отмечали неудовлетворенность физическим (5,01±1,88 баллов) и психологическим благополучием (4,33±1,48 баллов), общим показателем качества жизни (4,32±1,18 баллов), межличностным взаимодействием (4,67±1,07 баллов) и социо-эмоциональной поддержкой (4,91±1,22 баллов).



Условные обозначения: 1 — физическое благополучие; 2 — психологическое и эмоциональное благополучие; 3 — самообслуживание и независимость в действиях; 4 — трудоспособность; 5 — межличностное взаимодействие; 6 — социо-эмоциональная поддержка; 7 — общественная и служебная поддержка; 8 — самореализация; 9 — духовная реализация; 10 — общее восприятие качества жизни.

Рис. 4. Динамика качества жизни (по данным теста Mezzich J.)

После прохождения ПП в основной группе отмечалась достоверное улучшение показателей удовлетворенности физическим и психологическим благополучием ($p=0,0016$ и $p=0,0001$ соответственно), межличностным взаимодействием ($p=0,0023$), наличием социо-эмоциональной и общественной поддержки ($p=0,0001$ и $p=0,0345$ соответственно), а также увеличение удовлетворенности общим качеством жизни ($p=0,0218$). В группе сравнения была зафиксирована позитивная динамика показателей физического и психологического благополучия ($p=0,0001$ и $p=0,0445$ соответственно), улучшение трудоспособности ($p=0,0311$) и ощущения общественной поддержки ($p=0,0259$).

Сравнительный анализ двух групп продемонстрировал наличие более выраженных позитивных изменений в основной группе по показателям психологического благополучия ($p=0,0254$), межличностного взаимодействия ($p=0,0138$), социально-эмоциональной поддержки ($p=0,0213$) и повышения общего показателя качества жизни ($p=0,0361$).

Выводы. Группа ВПО неоднородна и среди них выделено 3 категории лиц: I группа ВПЛ, не имеющие признаков психических нарушений (условно здоровые) (53,86%), II группа ВПЛ, имеющие отдельные симптомы психических нарушений (группа риска) (20,05%) и III группа ВПЛ, имеющих установленные психические расстройства (26,09%).

У обследованных ВПЛ III группы установлены рас-

стройства психического круга преимущественно тревожно-депрессивного спектра: органическое аффективное (депрессивное) расстройство (F06.3) - 7,41%; органическое тревожное расстройство (F06.4) - 12,96%; умеренный депрессивный эпизод (F32.1) - 15,74%; рекуррентное депрессивное расстройство (33.1) - 4,63%; посттравматическое стрессовое расстройство (F43.2) - 17,59%; пролонгированная депрессивная реакция (F43.2) - 27,78%; расстройство адаптации 13,89% и смешанное тревожно-депрессивное расстройство 3,70%.

С целью своевременного выявления и профилактики психопатологических нарушений у ВПЛ разработана ПП, направленная на формирование осведомленности относительно клинических проявлений (симптомов-маркеров) психических расстройств, возможностей по предотвращению их формирования и вариантов действий в условиях обострения психического состояния. Предложенная ПП предполагает групповой формат встреч, организуемых по принципу тематического семинара с элементами социально-психологического тренинга. Реализация программы обеспечивает комплексное воздействие на когнитивную, эмоциональную, психофизиологическую, поведенческую и социальную сферы функционирования личности и позволяет сформировать навыки самоанализа и самоконтроля собственного психоэмоционального состояния, понимание и распознавание опасности в психологическом состоянии членов своей семьи и окружающих, предоставляет ресурсы по изменению личностного и семейного функционирования для профилактики психопатологических нарушений.

Доказана эффективность предложенной программы, которая заключается в снижении показателей психического напряжения (ДК=3,72, $p<0,0011$), уровня реактивной тревожности (ДК=3,98, $p<0,0182$), выраженности негативного восприятия будущего (ДК=3,47, $p<0,0049$) и повышения показателей качества жизни (психологического благополучия ($p=0,0254$), межличностного взаимодействия ($p=0,0138$), социально-эмоциональной поддержки ($p=0,0213$) и общего показателя качества жизни ($p=0,0361$)) у ВПЛ после прохождения ПП. Таким образом, полученные данные следует учитывать при создании и использовании психообразовательных и психокоррекционных мероприятий для ВПЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Интерфакс Украина. Информ. агентство. от 15.08.18. Электронный ресурс. <https://interfax.com.ua/news/general/524809.html>
2. Марута НО, Каленська ГЮ, Явдак Ю. Розлади психічного здоров'я у внутрішньо переміщених осіб. Український вісник психоневрології. 2018; 26; 2 (95): 68-71.
3. Марута Н.О., Череднякова О.С., Панько Т.В. Психоосвіта у профілактиці психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб // Медична психологія - 2019; 4:27-30.
4. Мокрецова ОГ Актуальные вопросы адаптации трудовых мигрантов. Вестник Южно-Уральского государственного университета Серия: Психология. 2015; 8(2): 112-116.
5. Офіційний сайт Міністерства соціальної політики. Електронний ресурс. <https://www.msp.gov.ua/news/18074.html>
6. Психодиагностика стресса: практикум/ сост. Р.В.Куприянов, Ю.М.Кузьмина; М-во образ. и науки РФ, Казан. гос. технол.ун-т. Казань: КНИТУ. 2012:212.

7. Психосоціальна допомога внутрішньо переміщеним дітям, їхнім батькам та сім'ям з дітьми зі Сходу України: посіб. для практиків соціальної сфери / Мельник Л.А. та ін.; за ред. Волинець Л.С. – К.: ТОВ «Видавничий дім «Калита», 2015:72.

8. Робертс Б, Махашвили Н, Джавахишвили Д. Скрытые последствия конфликта. Проблемы психического здоровья внутренне перемещенных лиц и доступность психологической помощи в Украине. 2017:32.

9. Сидоренко ЕВ Методы математической обработки в психологии. СПб.: ООО «Речь», 2003: 350.

10. Тищенко НІ, Піроцький БЮ Внутрішньо переміщені особи в Україні як проблема сьогодення. Молодий вчений. 2014;10(13): 124-125.

11. Mezziach JE, Cohen N, Liu J, Ruiperez M, Yoon G, Igbal S, Perez C. Validation of an efficient quality of life index. Psychiatry on New Thresholds: Abstracts of the XI World Congress of Psychiatry. Hamburg, 1999: 427-428.

12. Zimmerman C, Kiss L, Hossain M Migration and health: a framework for 21st century policy-making, Plops medicine. 2011; 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001034>.

SUMMARY

PSYCHO-EDUCATIONAL PROGRAM IN PREVENTION OF MENTAL HEALTH OF INTERNALLY DISPLACED PERSONS

Maruta N., Panko T., Kalenskaya G., Semikina E., Denisenko M.

State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The goal is to develop and evaluate the effectiveness of a psychoeducational program (PP) aimed at timely detection, prevention of the formation and prevention of chronicity of mental disorders in internally displaced persons (IDPs).

414 IDPs took part in the research. A complex of clinical-psychopathological, psychometric, psychodiagnostic and statistical methods were used.

It was found that the group of IDPs is heterogeneous and includes 3 categories of persons: group I - IDPs without signs of mental disorders (conditionally healthy) (53,86%), group II - IDPs with individual symptoms of mental disorders (risk group) (20,05%) and group III - IDPs with established mental disorders (26,09%). The examined IDPs of the III group were found mental disorders, predominantly of the anxiety-depressive spectrum. Factors of psychic traumatization (FPT) were assessed in a dynamic aspect: retrospectively (during of staying in the anti-terrorist operation (ATO) zone), 12 and 24 months after leaving the ATO zone and during of examination. The dynamics of FPT and their significance in time and with regard to gender specificity were shown. In order to timely identify and prevent the formation of mental disorders in IDPs and increase their adaptive capabilities, it is proposed to use PP, which had a group structured work format. The results of its approbation were presented and it were proved that the using of PP could significantly increase the level of psychological adaptation of IDPs by reducing the level of mental stress, reactive anxiety and the severity of negative perception of the future and improving the quality of life.

Keywords: internally displaced persons, mental health, psychoeducation, prevention.

РЕЗЮМЕ

ПСИХООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ
ВНУТРЕННЕ ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ЛИЦ

Марута Н.А., Панько Т.В., Каленская Г.Ю., Семикина Е.Е., Денисенко М.М.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков, Украина

Цель исследования - разработка психообразовательной программы, направленной на своевременное выявление, профилактику формирования и предотвращение хронификации психических нарушений у внутренне перемещенных лиц и оценка ее эффективности.

В исследовании приняло участие 414 внутренне перемещенных лиц (ВПЛ). В результате обследования выделены 3 группы: I группа - 223 (53,86%) ВПЛ без психических расстройств и отдельных психических симптомов; II группа - 83 (20,05%) ВПЛ, у которых определены отдельные психические симптомы, не достигающие клинического уровня и III группа - 108 (26,09%) ВПЛ с установленными психическими расстройствами преимущественно тревожно-депрессивного спектра.

Проведена оценка факторов психической травматизации

(ФПТ) в динамическом аспекте: ретроспективно - на момент пребывания в зоне антитеррористической операции (АТО), спустя 12 и 24 месяцев после выезда из зоны АТО, и на момент обследования. Показана динамика ФПТ и их значимость во времени и с учетом гендерной специфики.

С целью своевременного выявления и профилактики формирования психических расстройств у ВПЛ и повышения адаптационных возможностей предложено использование психообразовательной программы (ПП), т.е. групповой структурированный формат работы. Приведены результаты ее апробации и доказано, что применение ПП позволяет значительно повысить уровень психологической адаптации ВПЛ за счет снижения уровня психического напряжения, реактивной тревожности и выраженности негативного восприятия будущего и повышения показателей качества жизни.

რეზიუმე

ფსიქოსაგანმანათლებლო პროგრამა ქვეყნის შიგნით გადაადგილებულ პირთა ფსიქიკური ჯანმრთელობის პროფილაქტიკისათვის

ნ.მარუტა, ტ.პანკო, გ.კალენსკაია, ე.სემიკინა, მ.დენისენკო

უკრაინის ნევროლოგიის, ფსიქიატრიის და ნარკოლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფსიქიკური დარღვევების დროულ გამოვლინებაზე, მათი ფორმირების პროფილაქტიკასა და ქრონიზაციის თავიდან აცილებაზე მიმართული ფსიქოსაგანმანათლებლო პროგრამის შემუშავება ქვეყნის შიგნით გადაადგილებული პირებისათვის და ამ პროგრამის ეფექტურობის შეფასება.

კვლევაში მონაწილეობა მიიღო ქვეყნის შიგნით გადაადგილებულმა 414 პირმა. კვლევის შედეგად გამოიყო სამი ჯგუფი: I - ქვეყნის შიგნით გადაადგილებული 223 (53,86%) პირი ფსიქიკური დარღვევების და ცალკეული ფსიქიკური სიმპტომების გარეშე; II - ქვეყნის შიგნით გადაადგილებული 83 (20,05%) პირი, რომლებსაც განესაზღვრა ცალკეული ფსიქიკური სიმპტომი, კლინიკური დონის მიღწევის გარეშე; III - ქვეყნის შიგნით გადაადგილებული 108 (26,09%) პირი დადგენილი ფსიქიკური დარღვევებით, ძირითადად, შფოთვით-დეპრესიული ხასიათის. შეფასებულია ფსიქიკური ტრავმატიზების ფაქტორები დინამიკურ ასპექტში: რეტროსპექტულად - ანტიტერორისტული

ოპერაციის ზონაში ყოფნის დროს, ზონიდან გამოსვლის 12 და 24 თვის შემდეგ, ასევე, საკუთრივ გამოკვლევის მომენტში. ნაჩვენებია ფსიქიკური ტრავმატიზების ფაქტორები დინამიკაში, მათი მნიშვნელობა დროის თვალსაზრისით და გენდერული სპეციფიკის გათვალისწინებით. ქვეყნის შიგნით გადაადგილებულ პირებში ფსიქიკური დარღვევების დროული გამოვლინების, მათი განვითარების პროფილაქტიკისა და ადაპტაციური შესაძლებლობების ამაღლებისათვის შემოთავაზებულია ფსიქოსაგანმანათლებლო პროგრამის გამოყენება, ე.ი. მუშაობის ჯგუფური სტრუქტურული ფორმატი. წარმოდგენილია მისი აპრობაციის შედეგები და დამტკიცებულია, რომ ფსიქოსაგანმანათლებლო პროგრამის გამოყენება იძლევა ქვეყნის შიგნით გადაადგილებულ პირთა ფსიქოლოგიური ადაპტაციის მნიშვნელოვნად ამაღლების საშუალებას ფსიქიკური დაძაბულობის, რეაქტიული შფოთვის და მომავლის ნეგატიური აღქმის გამოხატულების შემცირების, ასევე, სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლების ამაღლების ხარჯზე.

MANAGEMENT OF EMOTIONAL DISORDERS IN ELDERLY PATIENTS UNDERGOING SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL FEMORAL FRACTURES

Babalian V., Pastukh V., Sykal O., Pavlov O., Rudenko T., Ryndenko V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Proximal femoral fractures are a common disease with high actuality. This problem is especially significant for elderly patients. Number of elderly patients with such fractures increases annually, and they are at high risk of receiving such fractures [1]. According to various authors, proximal femoral fractures make 9.00%–45.00% of all skeletal fractures in older patients [2]. High rates of prevalence, disability and mortality due to proximal femoral fractures cause significant economic costs and define the subject of these fractures as an important medical and socio-economic problem [3].

Epidemiological data indicate a progressive increase in such fractures with an increase in age characteristics, and in patients after 50 years, it almost doubles in every 10 years. In countries around the world (USA, Sweden, Norway, Italy, Spain, Great Britain, Canada, Finland, Asia and others), a constant increase in the frequency of such fractures is recorded due to the general aging of the world population and an increase in the prevalence of osteoporosis among the population [4, 5]. According to the latest data from the British National Hip Fracture Database (NHFD), 91.60% of such fractures are recorded in patients older than 70 years, most of which (72.00%) are women [6]. All over the world, the prevalence of such fractures in the female population compared with male is noted [7, 8]. The ratio of men to women is approximately 1: 3 with slight fluctuations in different countries [9].

According to prognosis, the number of proximal femoral fractures cases will progressively grow [10] and will reach 4.5 million cases annually [11] or even 6.26 million [12] by 2050. According to the National Osteoporosis Fund, by 2040 more than 500,000 acute hip fractures will be recorded annually. It is stated that government expenditures will constantly increase due to this problem as a result of increased life expectancy [13]. Currently, socio-economic costs constitute about 0.10% of all diseases worldwide and 1.40% in developed countries [14-16].

For patients themselves, hip fracture is a potentially catastrophic problem due to a significant percentage of negative consequences. According to research, approximately 30.00% of these patients will die within the first year after injury [17], and among those who survive, the vast majority will have long-term medical and social problems that significantly reduce their levels of active lifestyle [18].

In response to the magnitude and significant severity of the problem of treating proximal femoral fractures, many countries have developed national treatment algorithms based on practical results and supported by systematic literature reviews [19-21]. These recommendations point to the need for coordinated multidisciplinary efforts for the effective treatment of hip fractures. Modern models of treatment for such patients (the “Hip Fracture Program” in the UK, the “Orthogeriatric Medical Assistance Model” in Australia and others) fully recognize the necessity and importance of interdisciplinary care in the treatment of such patients [22] to optimize their care [23]. The developed recommendations confirm that effective management of hip fracture treatment must necessarily take into account a coordinated and integrated approach to the patient throughout the entire period of his treatment and rehabilitation.

In addition to the need for a multidisciplinary approach, the effectiveness of treatment depends on the presence of a concomitant pathology and its timely correction. During aging, the human body undergoes significant structural and functional changes in almost all organs and systems: significant metabolic disorders, a decrease in the protective reactions of the body systems and many functional disorders, which leads to the appearance of various concomitant diseases and the development of possible complications of the surgical treatment of hip fractures in the elderly. Polymorbidity (comorbidity) of diseases in elderly patients and their chronicity leads to the development of possible significant complications of surgical treatment [24]. Most often, patients with a hip fracture note the presence of diseases such as diabetes, movement disorders, cardiovascular and other diseases; and in 40.00%, patients report the presence of cognitive impairment [25-27]. The results of systematic reviews indicate a significant possibility of the negative impact of cognitive impairment, emotional disturbances, and dementia on the results of the treatment of hip fractures [28-33].

Most of the studies indicate the actuality of the problem of mental disorders of various origins. This subject is especially relevant for elderly, since in this age group manifestations of a neuropsychiatric nature are significantly increased, and they are at a risk for various mental disorders. This is due to physiological processes intrinsic to the elderly organism [34-36]. In the general population among individuals aged 65, the frequency of dementia is 3.00–7.70%; and for persons over 85 years old - 20.00–45.00% [37-39]. A significant part of cognitive disorders in the elderly age manifests itself with emotional disturbances of the anxiety-depressive spectrum. Often there are cases of a development of a vivid picture of “masked” emotional disturbances provoked by external factors (sudden significant psycho-emotional stressful overload). These “stress-strokes” can be a sudden loss of loved ones, an abrupt change in the familiar environment, the detection of a severe somatic disease, physical injury, the need for long-term treatment or surgery (which is typical for the treatment of a hip fracture) and etc. Such situations can cause significant psychoemotional experiences and sudden anxiety-depressive “bursts”.

In connection with the above, we set the goal of the study: to identify key aspects of the management of emotional disorders in the practice of operative treatment of proximal femoral fractures in elderly patients.

Objectives of the study are:

- to establish the levels of emerging emotional disorders of the anxiety-depressive spectrum in elderly patients undergoing operative treatment of proximal femoral fractures and mechanisms for their correction;

- to analyse the results of drug treatment of emotional disorders, that occur during operative treatment of proximal femoral fractures in elderly patients.

Material and methods. 24 patients who needed surgical treatment of proximal femoral fracture and were at risk for the development of psycho-emotional disorders due to the presence of emotional disorders of an anxiety-depressive nature were examined. The presence of such disorders was recorded at the time of admission, before and after surgical treatment using specialized psychodiagnostic techniques. Mini Mental State Examina-

tion (MMSE), modified Hachinski ischemic scale (Hachinski al.), Frontal assessment battery (FAB), Spielberg-Khanin Scale of Reactive and Trait Anxiety, The Zung Self-Rating Depression Scale were used.

Results and discussion. Elderly patients with proximal femoral fractures were screened for the presence of cognitive disorders and the degree of cognitive impairment using the MMSE scale at the time of admission. The etiology of existing cognitive disorders was studied using the modified Khachinsky Ischemic Scale, and the degree of impairment and possible lesion sites were studied using the FAB. After that, the psychodiagnosis was performed using the Spielberg-Khanin Reactive and Trait Anxiety Scale and the The Zung Self-Rating Depression Scale. In the presence of such disorders, the patient was assigned to the risk group for the drug treatment. Using the scales mentioned above, we formed a risk group of 24 patients with proximal femoral fractures and manifestations of cognitive and emotional disorders (Table 1). Male - 9 (37.50%) patients, and female - 15 (62.50%). The average age of all patients was 82.70±1.00 (among men - 81.70±2.10, among women - 83.30±1.00).

To prevent the development of psychopathological symptoms among patients at risk undergoing operative treatment of proximal femoral fracture, drug treatment of cognitive disorders and emotional disturbances of the anxiety-depressive spectrum was

performed. To determine the effectiveness of drug treatment of emotional disorders, two subgroups were formed (I - using drug treatment of cognitive and emotional disorders and II - without drug treatment) - 12 patients in each.

Due to the presence of high stressful tension in patients at risk due to the need for long-term treatment, we studied the levels of anxiety (reactive and trait) and depressive levels in patients at the time of admission to the clinic. According to the levels of reactive anxiety (occurs as a reaction to stressors, most often socio-psychological), moderate and high levels are noted (Table 2). Most patients at risk had a high level of reactive anxiety - 14 (58.33%) patients (equally in subgroups I and II - 7 (29.17%) patients in each) compared with moderate levels (10 (41.67%) patients) - equally I and II subgroups (5 (20.83%) patients in each). In the subgroups I and II with moderate and high levels of reactive anxiety, a predominance of female patients was noted: subgroup I – female patients with a moderate level - 3 (12.50%), and with a high level - 5 (20.83%); subgroup II – 3 (12.50%) and 4 (16.67%) female patients respectively.

Among all patients at risk (Table 3), the majority of patients with a high level - 14 (58.33%) patients (8 (33.33%) in subgroup I and 6 (25.00%) in II subgroup) were detected, based on the levels of trait anxiety (gives an idea of a person's tendency to be affected by certain stressors due to personality traits). Patients

Table 1. Grouping the examined patients by sex and age characteristics (abs.n.,%)

Gender		Average age	
Male	Female	Male	Female
9 (37,50%)	15 (62,50%)	81,70±2,10	83,30±1,00
In total	24 (100,00%)	82,70±1,00	

Table 2. Levels of reactive anxiety in patients at risk at time of admission (abs.n.,%)

Patient subgroups		Level of reactive anxiety							
		Low		Moderate		High		In total	
		abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%
I	Male	-	-	2	8,33	2	8,33	4	16,67
	Female	-	-	3	12,50	5	20,83	8	33,33
	In total	-	-	5	20,83	7	29,17	12	50,00
II	Male	-	-	2	8,33	3	12,50	5	20,83
	Female	-	-	3	12,50	4	16,67	7	29,17
	In total	-	-	5	20,83	7	29,17	12	50,00
In total		-	-	10	41,67	14	58,33	24	100,00

Table 3. Levels of trait anxiety in patients at risk at the time of admission (abs.n.,%)

Patient subgroups		Level of trait anxiety							
		Low		Moderate		High		In total	
		abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%
I	Male	-	-	1	4,17	3	12,50	4	16,67
	Female	-	-	3	12,50	5	20,83	8	33,33
	In total	-	-	4	16,67	8	33,33	12	50,00
II	Male	-	-	2	8,33	3	12,50	5	20,83
	Female	-	-	4	16,67	3	12,50	7	29,17
	In total	-	-	6	25,00	6	25,00	12	50,00
In total		-	-	10	41,67	14	58,33	24	100,00

with a moderate level were 10 (41.67%) patients - 4 (16.67%) and 6 (25.00%), in subgroups I and II respectively.

In two subgroups, the predominance of female patients was established: I - 3 (12.50%) and 5 (20.83%), moderate and high levels of anxiety; Subgroup II - 4 (16.67%) and 3 (12.50%) female patients respectively.

According to the results of the study of depressive levels of patients at risk, the presence of a depressive state of varying severity was observed (Table 4).

Subdepressive state - 18 (75.00%) patients and mild depression - 6 (25.00%) patients. Differences between the examined patients in subgroups I and II have not been established. The prevalence of female patients in comparison with male patients was noted: subgroup I - 2 (8.33%) and 6 (25.00%) female patients (mild depression and subdepressive state respectively); Subgroup II - 2 (8.33%) and 5 (20.83%) female patients, respectively.

The presence of limit levels between moderate and high levels of anxiety and manifestations of mild depression and a subde-

Table 4. Levels of depression in patients at risk at the time of admission (abs.n.,%)

Patient subgroups		Levels of depression							
		No depression		Mild depression		Subdepressive state		In total	
		abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%
I	Male	-	-	1	4,17	3	12,50	4	16,67
	Female	-	-	2	8,33	6	25,00	8	33,33
	In total	-	-	3	12,50	9	37,50	12	50,00
II	Male	-	-	1	4,17	4	16,67	5	20,83
	Female	-	-	2	8,33	5	20,83	7	29,17
	In total	-	-	3	12,50	9	37,50	12	50,00
In total		-	-	6	25,00	18	75,00	24	100,00

Table 5. Levels of reactive anxiety in patients at risk at the time of admission (M±m)

Patient subgroups		Levels of reactive anxiety
I	Male	43,61±0,03
	Female	42,24±0,12
	In total	42,92±0,07
II	Male	42,18±0,11*
	Female	42,05±0,07*
	In total	42,12±0,10*
In total		42,52±0,05

notes: * - differences are reliable between subgroups I and II

Table 6. Levels of trait anxiety in patients at risk at the time of admission (M±m)

Patient subgroups		Levels of trait anxiety
I	Male	42,18±0,12
	Female	43,41±0,19
	In total	42,80±0,11
II	Male	41,14±0,08*
	Female	42,19±0,12*
	In total	41,67±0,04*
In total		42,23±0,07

notes: * - differences are reliable between subgroups I and II

Table 7. Levels of depression in patients at risk at the time of admission (M±m)

Patient subgroups		Levels of depression
I	Male	58,16±0,14
	Female	59,14±0,07
	In total	58,65±0,12
II	Male	58,19±0,08*
	Female	58,16±0,03*
	In total	58,18±0,11*
In total		51,41±0,07

notes: * - differences are reliable between subgroups I and II

pressive state in patients at risk is noted, according to the general levels of anxiety and depression (Tables 5-7).

The obtained results are explained by the development of psychoemotional disorders of the anxiety-depressive spectrum under the influence of awareness of the need for surgical treatment and a long postoperative period, the necessity of undergoing rehabilitation measures, a significant decrease in the quality of life, the need for outside care, etc., which are significant stressful factors.

When conducting drug treatment of emotional disorders of the anxiety-depressive spectrum in the patient subgroup I, a significant improvement in the emotional background was observed. A decrease in general vulnerability and irritability was observed amid drug correction (subgroup I) during surgical treatment; a significant decrease in the affective concentration of attention on the illness and the need for surgical treatment; absence of loss of autopsychic and allopsychic orientation; a significant increase in mood and overall emotional background; the development of an optimistic orientation; reduction (and in some patients a complete absence) of signs of anxiety, fear and agitation; the complete absence of thoughts of auto-aggressive or suicidal orientation.

A deterioration of existing anxiety-depressive disorders was noted in patients at risk in subgroup II (did not receive drug treatment of emotional disorders): increased general vulnerability and irritability, affective concentration of attention on trauma and the need for long-term surgical treatment; in some patients, there was a short-term psychotic loss of autopsychic and allopsychic orientation; general emotional background worsened; there was a significant deterioration in mood and the development of a significant pessimistic emotional background; dissatisfaction with surrounding events and individuals was noted; increased manifestations of anxiety, fear and agitation; some patients developed suicidal thoughts and auto-aggressive behavior. These characteristics were confirmed by the results of a study conducted using the Spilberger-Khanin Scale of Reactive and Trait Anxiety and The Zung Self-Rating Depression Scale - Table. 8, 9.

According to the results of the study of the levels of reactive anxiety in 3 (12.5%) patients in subgroup I, a decrease in the level of anxiety from high to moderate (1 (4.17%) male and 2 (8.33%) female patients) was detected. According to the results of the study of the levels of trait anxiety, 3 (12.5%) patients in subgroup I noted a decrease in the level of anxiety from high

Table 8. Levels of reactive and trait anxiety in patients at risk at the operative stage (abs. n %)

Patient subgroups		Levels of reactive anxiety									
		Low		Moderate		High		In total			
		abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%		
I	Male	-	-	3	12,50	1	4,17	4	16,67		
	Female	-	-	5	20,83	3	12,50	8	33,33		
	In total	-	-	8	33,33	4	16,67	12	50,00		
II	Male	-	-	2	8,33	3	12,50	5	20,83		
	Female	-	-	3	12,50	4	16,67	7	29,17		
	In total	-	-	5	20,83	7	29,17	12	50,00		
In total		-	-	13	54,17	11	45,83	24	100,00		
Patient subgroups		Levels of trait anxiety									
		I	Male	-	-	3	12,50	1	4,17	4	16,67
			Female	-	-	4	16,67	4	16,67	8	33,33
In total	-		-	7	29,17	5	20,83	12	50,00		
II	Male	-	-	2	8,33	3	12,50	5	20,83		
	Female	-	-	4	16,67	3	12,50	7	29,17		
	In total	-	-	6	25,00	6	25,00	12	50,00		
In total		-	-	13	54,17	11	45,83	24	100,00		

Table 9. Levels of depression in patients at risk at the operative stage (abs.n.,%)

Patient subgroups		Levels of depression							
		No depression		Mild depression		Subdepressive state		In total	
		abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%
I	Male	-	-	2	8,33	2	8,33	4	16,67
	Female	-	-	4	16,67	4	16,67	8	33,33
	In total	-	-	6	25,00	6	25,00	12	50,00
II	Male	-	-	1	4,17	4	16,67	5	20,83
	Female	-	-	2	8,33	5	20,83	7	29,17
	In total	-	-	3	12,50	9	37,50	12	50,00
In total		-	-	9	37,50	15	62,50	24	100,00

Table 10. Psychopathological disorders in patients at risk during operative treatment (abs.n.%)

Patient subgroups		Psychopathological disorders					
		absent		exist		In total	
		abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%
I	Male	4	16,67	-	-	4	16,67
	Female	8	33,33	-	-	8	33,33
	In total	12	50,00	-	-	12	50,00
II	Male	2	8,33	3	12,50	5	20,83
	Female	2	8,33	5	20,83	7	29,17
	In total	4	16,67	8	33,33	12	50,00
In total		16	66,67	8	33,33	24	100,00

Table 11. Psychopathological manifestations in patients at risk during operative treatment (abs.n.%)

Patient subgroups		Main psychopathological disorders										In total	
		*		**		***		****		*****			
		abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%	abs.n.	%
I	Male	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	16,67
	Female	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	33,33
	In total	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	50,00
II	Male	3	12,50	2	8,33	1	4,17	3	12,50	3	12,50	5	20,83
	Female	5	20,83	2	8,33	2	8,33	5	20,83	5	20,83	7	29,17
	In total	8	33,33	4	16,67	3	12,50	8	33,33	8	33,33	12	50,00
In total		8	33,33	4	16,67	3	12,50	8	33,33	8	33,33	24	100,0

notes: * - affective concentration of attention; ** - auto-psychic and allopsychic disorientation; *** - suicidal thoughts; **** - auto-aggressive manifestations; ***** - aggressive behavior

to moderate (2 (8.33%) male and 1 (4.17%) female patients). According to the levels of depression in 3 (12.50%) patients in subgroup I (1 (4.17%) male and 2 (8.33%) female patients), depressive symptoms decreased to the level of mild depression.

In the second subgroup of the risk group (did not receive drug treatment of emotional disorders), a deterioration of the emotional background was noted up to the appearance of various psychopathological manifestations (Table 10) due to significant psychoemotional overstrain as a result of the necessity of a long significant limitation of physical activity, a significant rehabilitation postoperative period, long term restriction of everyday activity, and significant limitations in the quality of life. 8 patients (33.33%) - 3 (12.50%) male and 5 (20.83%) female patients in the subgroup II noted the appearance of psychopathological symptoms during surgical treatment. In the subgroup I, during drug treatment amid surgical treatment, none of the patients showed the appearance of psychopathological symptom. (Table 10).

The study determined main psychopathological disorders present in the subgroup II, which emerged due to significant psychological overstrain as a result of the necessity of operative treatment (Table 11).

An affective concentration of attention on own problem (the necessity of a long surgical treatment and a significant postoperative rehabilitation period) was noted - 8 (33.33%) patients (3 (12.50%) male and 5 (20.83%) female patients); autopsychic and allopsychic disorientation (4 (16.67%) patients - 2 (8.33%) male and - 2 (8.33%) female patients); suicidal thoughts (3 (12.50%) patients - 1 (4.17%) male and 2 (8.33%) female patients) and auto-aggressive manifestations with aggressive behavior - in 8 (33.33%) patients (3 (12.50%) male and 5 (20.83%) female patients).

Conclusions. As a result of determining the key aspects of the management of emotional disorders in the practice of operative treatment of proximal femoral fractures in elderly patients:

1. The presence of moderate (41.67%) and high (58.33%) levels of reactive and trait anxiety in elderly patients with proximal femoral fractures and emotional disorders is noted. The presence of a depressive state of varying severity was recorded: a subdepressive state (75.00%) and mild depression (25.00%). The general levels of reactive and trait anxiety and depressive disorders showed the presence of limit levels between moderate, high (reactive and trait anxiety) and mild depression and sub-depressive state (depressive disorders): reactive anxiety (42.52±0.05), trait anxiety (42.23±0.07) and depressive disorders (51.41±0.07).

2. It is proved that the treatment of emotional disturbances of the anxiety-depressive spectrum lead to a significant levelling in existing psychological changes (a decrease in the increased general vulnerability and irritability; a significant decrease in the affective concentration of attention on own disease and the necessity of surgical intervention; absence of loss of autopsychic and allopsychic orientation; a significant increase in mood and overall emotional background; the appearance of an optimistic orientation; decrease (or complete absence) of signs of anxiety, fear and agitation; the complete absence of thoughts of auto-aggressive or suicidal orientation).

3. The deterioration of the existing emotional disorders of the anxiety-depressive spectrum among patients at risk in the absence of drug treatment has been established: increased psychological changes; increase in general vulnerability, irritability and affective focus on trauma and the necessity of long-term surgical treatment; short-term psychotic loss of autopsychic and allopsychic orientation (in some patients); deterioration of the

emotional background and mood and the development of a significant pessimistic orientation; dissatisfaction with surrounding events and individuals; increased manifestations of anxiety, fear and agitation; the appearance of suicidal thoughts and auto-aggressive manifestations (in some patients).

REFERENCES

1. Alan M. Rathbun, Michelle D. Shardell, Elizabeth A. Stuart, Ann L. Gruber-Baldini, Denise Orwig, Glenn V. Ostir, Gregory E. Hicks, Marc C. Hochberg, Jay Magaziner Persistence of Depressive Symptoms and Gait Speed Recovery in Older Adults after Hip Fracture. // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Jul; 33(7): 875–882. Published online 2018 Feb 26. doi: 10.1002/gps.4864
2. Alan M. Rathbun, Michelle Shardell, Denise Orwig, Ann L. Gruber-Baldini, Glenn Ostir, Gregory E. Hicks, Ram R. Miller, Marc C. Hochberg, Jay Magaziner Effects of Pre-Fracture Depressive Illness and Post-Fracture Depressive Symptoms on Physical Performance Following Hip Fracture // *J Am Geriatr Soc*. 2016 Nov; 64(11): e171–e176. doi: 10.1111/jgs.14487
3. Alexiou KI, Roushias A, Varitimidis SE, Malizos KN. Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review. // *Clin Interv Aging*. 2018 Jan 24;13:143-150. doi: 10.2147/CIA.S150067. PMID: 29416322; PMCID: PMC5790076.
4. Analysis of the hip fracture records of a central training and research hospital by selected characteristics / D. Cankaya et al. // *Turkish J. of Medical Sciences*. 2016. Vol. 46 (1). P. 35–41. doi: 10.3906/ sag-1406-150
5. Australian and New Zealand Guideline for Hip Fracture Care. Sep 2014. URL: www.anzhhf.org/guidelines
6. Bernardo J. Reyes, Daniel A. Mendelson, Nadia Mujahid, Postacute Management of Older Adults Suffering an Osteoporotic Hip Fracture: A Consensus Statement From the International Geriatric Fracture Society Geriatr Orthop Surg Rehabil. 2020; 11: 2151459320935100. Published online 2020 Jul 16.
7. Clift B., Tibrewal S. B. Fractures of the Lower Limb (includes foot). Available from. URL: <https://www.researchgate.net/publication/254506497> Fractures of the Lower Limb includes foot Accessed: May 30, 2015
8. Cristancho P, Lenze EJ, Avidan MS, Rawson KS. Trajectories of depressive symptoms after hip fracture. // *Psychol Med*. 2016;46(7):1413-1425. doi:10.1017/S0033291715002974
9. Dautel A, Eckert T, Gross M, et al. Multifactorial intervention for hip and pelvic fracture patients with mild to moderate cognitive impairment: study protocol of a dual-centre randomised controlled trial (OF-CARE). // *BMC Geriatr*. 2019;19(1):125. Published 2019 Apr 30. doi:10.1186/s12877-019-1133-z
10. Epidemiological study of the effects of gender, age, mobility and time of injury on proximal femoral fractures [Czech] / L. Zelenka et al. // *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*. 2018. Vol. 85 (1). P. 40–45.
11. Fernandez M. A., Griffin X. L., Costa M. L. Management of hip fracture // *Br. Med. Bulletin*. 2015. Vol 115. P. 165–172. doi: 10.1093/bmb/ldv036
12. Lauren A. Beaupre, Ellen F. Binder, Ian D. Cameron, et al. Maximising functional recovery following hip fracture in frail seniors. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Dec; 27(6): 771–788. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.001
13. Lind J, Mahler M. A systematic mixed methods review: Recovering from a hip fracture in a health promoting perspective. // *Nurs Open*. 2018;6(2):313-329. Published 2018 Nov 18. doi:10.1002/nop.2.214
14. Magaziner J, Chiles N, Orwig D. Recovery after Hip Fracture: Interventions and Their Timing to Address Deficits and Desired Outcomes—Evidence from the Baltimore Hip Studies. // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;83:71-81. doi: 10.1159/000382064. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26484873; PMCID: PMC5494960.
15. Management of hip fractures in the elderly / K. C. Roberts et al. // *J. Am Acad. Orthop. Surg*. 2015. Vol. 23. P. 131–137.
16. Management of hip fracture in older people. A national clinical guideline // *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, 2009. URL: www.sign.ac.uk
17. Mattisson L., Bojan A., Enocson A. Epidemiology, treatment and mortality of trochanteric and subtrochanteric hip fractures: data from the Swedish fracture register // *BMC Musculoskelet Disorders*. 2018. Vol. 19 (1). P. 369. doi: 10.1186/s12891-018-2276-3
18. McGilnall KS, Chu CH, Naglie G, van Wyk PM, Stewart S, Davis AM. Factors Influencing Outcomes of Older Adults After Undergoing Rehabilitation for Hip Fracture. // *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(8):1601-1609. doi:10.1111/jgs.14297
19. Mundi S., Chaudhry H., Bhandari M. Systematic review on the inclusion of patients with cognitive impairment in hip fracture trials: a missed opportunity? // *Can J. Surg*. 2014. Vol. 57 (4). E141–E145. doi: 10.1503/cjs.023413
20. Nemes S, Lind D, Cnudde P, et al. Relative survival following hemi-and total hip arthroplasty for hip fractures in Sweden. // *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):407. Published 2018 Nov 23. doi:10.1186/s12891-018-2321-2
21. On epidemiology of fractures and variation with age and ethnicity / N. C. Harvey et al. // *Bone*. 2016. Vol. 93. P. 230–231. doi: 10.1016/j.bone.2016.07.011
22. Rapp K, Büchele G, Dreinhöfer K, Bücking B, Becker C, Benzinger P. Epidemiology of hip fractures : Systematic literature review of German data and an overview of the international literature. *Epidemiologie von Hüftfrakturen : Systematisches Literaturreview deutscher Daten und ein Überblick über die internationale Literatur*. // *Z Gerontol Geriatr*. 2019;52(1):10-16. doi:10.1007/s00391-018-1382-z
23. Rathbun AM, Shardell M, Orwig D, et al. Effects of Prefracture Depressive Illness and Postfracture Depressive Symptoms on Physical Performance After Hip Fracture. // *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(11):e171-e176. doi:10.1111/jgs.14487
24. Rathbun AM, Shardell MD, Stuart EA, et al. Persistence of depressive symptoms and gait speed recovery in older adults after hip fracture. // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Jul;33(7):875-882. doi: 10.1002/gps.4864. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29480573; PMCID: PMC5995625.
25. Rawson KS, Dixon D, Nowotny P, et al. Association of functional polymorphisms from brain-derived neurotrophic factor and serotonin-related genes with depressive symptoms after a medical stressor in older adults. // *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120685. doi: 10.1371/journal.pone.0120685. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(4):e0126451. PMID: 25781924; PMCID: PMC4363147.
26. Rathbun AM, Magaziner J, et al. Older men who sustain a hip fracture experience greater declines in bone mineral density at the contralateral hip than non-fractured comparators. // *Osteoporos Int*. 2018;29(2):365-373. doi:10.1007/s00198-017-4280-0
27. Recovery of healthrelated quality of life in a United Kingdom hip fracture population: the Warwick Hip Trauma Evaluation — a prospective cohort study / X. L. Griffin et al. // *Bone Joint J*. 2015. Vol. 97-B. P. 372–382.
28. Reyes BJ, Mendelson DA, Mujahid N, et al. Postacute Management of Older Adults Suffering an Osteoporotic Hip Fracture: A Consensus Statement From the In-

- ternational Geriatric Fracture Society. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2020;11:2151459320935100. Published 2020 Jul 16. doi:10.1177/2151459320935100
29. Ritchie CS, Kelley AS, Stijacic Cenzer I, Smith AK, Wallhagen ML, Covinsky KE. High Levels of Geriatric Palliative Care Needs in Hip Fracture Patients Before the Hip Fracture. // *J Pain Symptom Manage.* 2016;52(4):533-538. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.07.003
30. Scheffers-Barnhoorn MN, van Haastregt JC, Schols JM, et al. A multi-component cognitive behavioural intervention for the treatment of fear of falling after hip fracture (FIT-HIP): protocol of a randomised controlled trial. // *BMC Geriatr.* 2017;17(1):71. Published 2017 Mar 20. doi:10.1186/s12877-017-0465-9
31. Seematter-Bagnoud L, Frascarolo S, Büla CJ. How much do combined affective and cognitive impairments worsen rehabilitation outcomes after hip fracture ?. // *BMC Geriatr.* 2018;18(1):71. Published 2018 Mar 12. doi:10.1186/s12877-018-0763-x
32. Secular trends in hip fractures worldwide: opposing trends east versus west / G. Ballane, J. A. Cauley, M. M. Luckey, Gel-H. Fuleihan // *The J. of Bone and Mineral Research.* 2014. № 29 (8). P. 1745–1755. doi: 10.1002/jbmr.2218
33. Shibasaki K, Asahi T, Mizobuchi K, Akishita M, Ogawa S. Rehabilitation strategy for hip fracture, focused on behavioral psychological symptoms of dementia for older people with cognitive impairment: A nationwide Japan rehabilitation database. // *PLoS One.* 2018;13(7):e0200143. Published 2018 Jul 5. doi:10.1371/journal.pone.0200143
34. Stobbe J, Wierdsma AI, Kok RM, et al. The effectiveness of assertive community treatment for elderly patients with severe mental illness: a randomized controlled trial. // *BMC Psychiatry.* 2014;14:42. Published 2014 Feb 15. doi:10.1186/1471-244X-14-42
35. The management of hip fracture in adults. March 2014. URL: www.guidance.nice.org.uk/cg124
36. Trends in hip fracture rates in Taiwan: a nationwide study from 1996 to 2010 / T. Y. Wu et al. // *Osteoporosis International.* 2017. Vol. 28 (2). P. 653–665. doi: 10.1007/s00198-016-3783-4
37. Tseng, Ming-Yueh et al. Effects of interventions on trajectories of health-related quality of life among older patients with hip fracture: a prospective randomized controlled trial. // *BMC Musculoskeletal Disorders* // 2016. vol. 17 114. doi:10.1186/s12891-016-0958-2
38. Van Steenberghe, Liza N et al. More than 95% completeness of reported procedures in the population-based Dutch Arthroplasty Register. // *Acta orthopaedica* vol. 86,4 (2015): 498-505. doi:10.3109/17453674.2015.1028307
39. Xu G, Chen G, Zhou Q, Li N, Zheng X. Prevalence of Mental Disorders among Older Chinese People in Tianjin City. *Can J Psychiatry.* 2017;62(11):778-786. doi:10.1177/0706743717727241

SUMMARY

MANAGEMENT OF EMOTIONAL DISORDERS IN ELDERLY PATIENTS UNDERGOING SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL FEMORAL FRACTURES

Babalian V., Pastukh V., Sykal O., Pavlov O., Rudenko T., Ryndenko V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The goal of our research was to study the to identify key aspects of the management of emotional disorders in the practice

of operative treatment of proximal femoral fractures in elderly patients.

The study was conducted with 24 patients who needed surgical treatment of proximal femoral fracture and were at risk for the development of psycho-emotional disorders due to the presence of emotional disorders of an anxiety-depressive nature were examined. The presence of such disorders was recorded at the time of admission, before and after surgical treatment using specialized psychodiagnostic techniques. Mini Mental State Examination, modified Hachinski ischemic scale, Frontal assessment battery, Spielberg-Khanin Scale of Reactive and Trait Anxiety, The Zung Self-Rating Depression Scale were used.

Results of the clinical study of the Most patients at risk had a high level of reactive anxiety - 14 (58.33%) patients (equally in subgroups I and II - 7 (29.17%) patients in each) compared with moderate levels (10 (41.67%) patients) - equally I and II subgroups (5 (20.83%) patients in each). In the subgroups I and II with moderate and high levels of reactive anxiety, a predominance of female patients was noted: subgroup I – female patients with a moderate level - 3 (12.50%), and with a high level -5 (20.83%); subgroup II – 3 (12.50%) and 4 (16.67%) female patients respectively. As a result of determining the key aspects of the management of emotional disorders in the practice of operative treatment of proximal femoral fractures in elderly patients: the presence of moderate (41.67%) and high (58.33%) levels of reactive and trait anxiety in elderly patients with proximal femoral fractures and emotional disorders is noted. The presence of a depressive state of varying severity was recorded: a subdepressive state (75.00%) and mild depression (25.00%). The general levels of reactive and trait anxiety and depressive disorders showed the presence of limit levels between moderate, high (reactive and trait anxiety) and mild depression and sub-depressive state (depressive disorders): reactive anxiety (42.52±0.05), trait anxiety (42.23±0.07) and depressive disorders (51.41±0.07).

It is proved that the treatment of emotional disturbances of the anxiety-depressive spectrum lead to a significant levelling in existing psychological changes. The deterioration of the existing emotional disorders of the anxiety-depressive spectrum among patients at risk in the absence of drug treatment has been established.

Keywords: management, emotional disorders, trait anxiety, reactive anxiety, levels of depression, proximal femoral fractures.

РЕЗЮМЕ

МЕНЕДЖМЕНТ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Бабалян В.А., Пастух В.В., Сыкал А.А., Павлов А.Д., Руденко Т.А., Рынденко В.Г.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Целью исследования явилось определение ключевых аспектов лечения эмоциональных расстройств в практике оперативного лечения переломов проксимального отдела бедренной кости у пожилых пациентов.

Обследовано 24 пациента, которые находились в группе риска по развитию психоэмоциональных расстройств вви-

ду наличия эмоциональных расстройств тревожно-депрессивного характера и нуждались в хирургическом лечении перелома проксимального отдела бедренной кости. Нарушения были зарегистрированы при поступлении, до и после хирургического лечения с использованием специализированных психодиагностических методик. Использовались мини-экзамены психического состояния, модифицированная ишемическая шкала Хачинского, батарея фронтальных оценок, шкала реактивной и личностной тревожности Спилберга-Ханина, шкала самооценки депрессии Зунга.

Для определения эффективности медикаментозного лечения эмоциональных расстройств сформированы две группы (I - медикаментозное лечение когнитивных и эмоциональных расстройств и II - без медикаментозного лечения) по 12 пациентов в каждой.

Анализ эмоциональных расстройств при хирургическом лечении перелома проксимального отдела бедренной кости у больных пожилого и старческого возраста выявил, что большинство пациентов имели высокий уровень реактивной тревожности - 14 (58,33%) пациентов - поровну в I и II группах, по 7 (29,17%) пациентов в каждой в сравнении со средним уровнем - 10 (41,67%) больных, поровну в I и II группах, по 5 (20,83%) пациентов в каждой. В I и II группах

со средним и высоким уровнем реактивной тревожности отмечалось преобладание больных женского пола: I группа - со средним уровнем 3 (12,50%), с высоким - 5 (20,83%); II группа - 3 (12,50%) и 4 (16,67%) пациентки, соответственно. В практике оперативного лечения переломов проксимального отдела бедренной кости у пожилых пациентов выявлены умеренный (41,67%) и высокий (58,33%) уровни реактивной и личностной тревожности и депрессивное состояние разной степени тяжести - субдепрессивное состояние (75,00%) и легкая депрессия (25,00%). Анализ уровней реактивной и личностной тревожности и депрессивных расстройств выявил наличие предельных уровней между умеренной, высокой (реактивная и личностная тревожность) и легкой депрессией и субдепрессивным состоянием (депрессивные расстройства): реактивная тревожность - $42,52 \pm 0,05$, личностная тревожность - $42,23 \pm 0,07$ и депрессивные расстройства - $51,41 \pm 0,07$. Лечение эмоциональных расстройств тревожно-депрессивного спектра приводит к значительному нивелированию существующих психологических изменений. Наблюдается обострение существующих эмоциональных расстройств тревожно-депрессивного спектра у пациентов группы риска при отсутствии медикаментозного лечения.

რეზიუმე

ემოციური დარღვევების მენჯმენტი ბარძაყის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის მოტეხილობის ქირურგიული მკურნალობის დროს ხანდაზმულებსა და მოხუცებში

ვ.ბაბალიანი, ვ.პასტუხი, ა.სიკალი, ა.პავლოვი, ტ.რუდენკო, ვ.რინდენკო

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ემოციური დარღვევების მკურნალობის საკვანძო ასპექტების განსაზღვრა ბარძაყის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის მოტეხილობის ქირურგიული მკურნალობის დროს ხანდაზმულ პაციენტებში.

გამოკვლეულია 24 პაციენტი შფოთვის-დეპრესიული ხასიათის ემოციური დარღვევებით, რომლებიც იმყოფებოდა ფსიქოემოციური დარღვევების განვითარების რისკის ჯგუფში და ესაჭიროებოდა ბარძაყის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის მოტეხილობის ქირურგიული მკურნალობა. დარღვევები პაციენტის შემოსვლისას, ქირურგიული მკურნალობამდე და მის შემდეგ რეგისტრირდებოდა სპეციალიზებული ფსიქოსადიაგნოსტიკო მეთოდების გამოყენებით: ფსიქიკური მდგომარეობის მინი-გამოცდა, ხანისის მოდიფიცირებული იშემიური სკალა, ფრონტალური შეფასებების ჯგუფი, სპილბერგის და ხანისის რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის სკალა, ზუნგის დეპრესიის თვითშეფასების სკალა.

ემოციური დარღვევების ანალიზით ბარძაყის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის მოტეხილობის ქირურგიული მკურნალობის დროს ხანდაზმულებსა და მოხუცებში გამოვლინდა, რომ რისკის ჯგუფის პაციენტების უმეტესობას ჰქონდა რეაქტიული შფოთვის მაღალი დონე - 14-ს (58,33%) I და II გუფებში, თანაბრად, 7 (29,17%) და 7 (29,17%), საშუალო - 10 (41,67%), I და II გუფებში თანაბრად, 5 (20,83%) და 5

(20,83%). I და II გუფებში რეაქტიული შფოთვის საშუალო და მაღალი დონით სჭარბობდა ქალები: I გუფში საშუალო დონით - 3 (12,50%), მაღალი დონით - 5 (20,83%); II გუფში, შესაბამისად, 3 (12,50%) და 4 (16,67%) პაციენტი. ბარძაყის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის მოტეხილობის ქირურგიული მკურნალობის პრაქტიკაში ხანდაზმულ პაციენტებში გამოვლინდა რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის სხვადასხვა ხარისხი - ზომიერი (41,67%) და მაღალი (58,33%), ასევე, დეპრესიული მდგომარეობის სხვადასხვა ხარისხი - სუბდეპრესიული მდგომარეობა - 75%, მსუბუქი დეპრესია - 25%.

რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის და დეპრესიული დარღვევების ანალიზმა გამოავლინა მოსაზღვრე დონეების არსებობა საშუალო და მაღალ რეაქტიულ პიროვნულ შფოთვის, მსუბუქ დეპრესიასა და სუბდეპრესიულ მდგომარეობას შორის (დეპრესიული დარღვევები): რეაქტიული შფოთვა - $42,52 \pm 0,05$, პიროვნული შფოთვა - $42,23 \pm 0,07$ და დეპრესიული დარღვევები - $51,41 \pm 0,07$. ემოციური დარღვევების შფოთვის-დეპრესიული სპექტრის მკურნალობა იწვევს არსებული ფსიქოლოგიური ცვლილებების მნიშვნელოვან ნიველირებას. მედიკამენტური მკურნალობის არარსებობის შემთხვევაში რისკის ჯგუფის პაციენტებში აღინიშნება არსებული ფსიქოლოგიური დარღვევების შფოთვის-დეპრესიული სპექტრის გამწვავება.

ОЦЕНКА НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И СОЦИАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Шизофрения, с точки зрения клинических симптомов, социальных последствий и экономических потерь, несмотря на успехи в лечении и реабилитации, остается серьезным заболеванием и ассоциируется со смертью, инвалидностью, экономическими трудностями, бедностью и характеризуется постепенным ухудшением психических функций, резидуальными психическими и личностными изменениями, которые, в конечном итоге, приводят к образованию так называемого личностного дефицита.

Часть исследователей не рассматривает шизофрению как заболевание с прогрессирующим слабоумием [22]. У некоторых пациентов наблюдается длительная, полная или неполная ремиссия и клиническое выздоровление, функциональное улучшение - восстановление, ухудшение когнитивной функции растягивается во времени, хотя имеется значительный когнитивный дефицит в сравнении со здоровыми лицами [15,17,19]. Эмиль Креппелин [6] отметил, что у 8-13% пациентов с ранним слабоумием (dementia praecox) возможно «выздоровление». По мнению некоторых авторов, частота ремиссии после первого психотического эпизода колеблется в пределах 17–78% (средневзвешенное значение = 35,6%), после повторного эпизода - 16-62% (средневзвешенное значение = 37%), статистической разницы между этими двумя показателями не выявлено ($p=0,79$) [8], несмотря на то, что ремиссия наблюдается у большего количества пациентов, чем отмечали исследователи прошлого века. Во время клинической ремиссии пациенты могут функционировать независимо [1].

Согласно данным, опубликованным ВОЗ в октябре 2019 г., шизофрения по-прежнему считается тяжелым психическим заболеванием, связанным с выраженной инвалидностью и влияющим на уровень полученного образования и профессиональной деятельности [23]. Большая часть больных после заболевания не в состоянии сохранить квалификацию и становятся безработными или заняты на работах низкой категории. Большинство из них незамужние и неженатые или имеют ограниченные социальные контакты вне семьи. Помимо безработицы, факторы риска включают депрессивные симптомы, чувство безнадежности, стрессовые состояния после перенесенного психоза и после выписки из клиники, суицидальное поведение, которое особенно велико среди молодых лиц, в том числе вследствие потребления психоактивных веществ.

Продолжительность жизни пациентов снижена и больные с шизофренией умирают раньше, чем население в целом (в 2-3 раза больше) ввиду превентивных физических заболеваний [6]. Риск хронических заболеваний повышается из-за отсутствия у них навыков ведения здорового образа жизни, потребления табачных изделий, нездорового питания [12]. Следует отметить, что больные шизофренией реже обращаются за помощью. 90% нелеченных случаев шизофрении наблюдаются в странах с низким и средним уровнем дохода. Дефицит соответствующих сервисных центров является серьезной проблемой [4,23]. В статьях, опубликованных в 2020 г. журналом Nature шизофрения определена как тяжелое и изнурительное психи-

ческое заболевание с психотическими симптомами, сопровождаемыми регрессией поведения [13,15]. Пинелл (1801) вследствие проведенной реорганизации определил, что поведение пациента зависит от условий, в которых он находится [цит. по 2].

На протяжении веков, с разрушением средневековых догм, отношение к пациенту изменилось. В постмодернистскую эпоху, начиная со второй половины XX века, вектор лечения изменился: от биологического к комплексному – био-психо-социальному подходу, а в лечении психически больных и особенно шизофрении реабилитация и социальная поддержка приобрели большую популярность. Стало ясно, что роль окружающей среды (среда обитания, злоупотребление психоактивными веществами, пренатальные стрессовые факторы, социальная изоляция и иммиграция) весьма значима и определяет тяжесть течения шизофрении и степень адаптации.

Психосоциальная реабилитация означает восстановление психо-социального уровня пациента, обучение стратегиям управления собственной болезнью. Акценты перенесены на изменение отношения общества к преодолению стигматизации и реинтеграцию пациента в общество [4,15-16,19]. В то же время, психосоциальная реабилитация предполагает развитие междисциплинарной сети различных служб ухода и поддержки пациентов для достижения оптимального уровня самостоятельной жизни в обществе [1,4,15-20].

В бюллетене ВОЗ говорится, что шизофрения поддается лечению. Лечение особенно эффективно на ранних стадиях заболевания [10,11]. Психосоциальная реабилитация, в свою очередь, усиливает степень ремиссии, увеличивает ее продолжительность и во многих случаях исключает необходимость стационарного лечения [1-3,10].

В Грузии значительная часть пациентов относится к социально уязвимым и беднейшим слоям населения. Стигма, дискриминация и нарушения прав человека весьма часты [4]. В детском и подростковом возрасте шизофрения не только значительно снижает функциональность в таких областях, как успеваемость, взаимоотношения со сверстниками и взрослыми, профессиональная/рабочая деятельность, но и препятствует достижению ожидаемого уровня.

Исследования показывают значимость уровня преморбидного интеллекта у пациентов в улучшении социальных навыков. Показано, что низкий IQ является фактором риска развития шизофрении [10-11,15]. Поддержание уровня преморбидного интеллекта способствует оптимальному уровню социального функционирования.

В 2001 г. в Грузии впервые проведено исследование по оценке качества жизни психически больных [1]. Результаты исследований, проведенных в последующие годы, не сильно изменились, поскольку, несмотря на ряд существенных сдвигов, по сей день не реализован ряд программ, ориентированных на решение этой проблемы.

Как было выше отмечено, социальное функционирование является значимым показателем степени деградации личности больного шизофренией. В литературе встречаются разные подходы к определению, измерению и использованию

этого показателя. В англоязычной литературе часто используется термин Functional capacity [20], который включает в себя пять основных навыков, важных для функционирования в сообществе: организация/планирование, финансы, связь, транспорт, управление домашним хозяйством и дополнительная оценка способности управлять лекарственными средствами. Работы, проведенные в этом направлении, свидетельствуют о значимости проведения исследований в области методов оценки социального функционирования и их внедрения в клиническую практику диагностики шизофрении и успешности применяемого лечения [9,18,20,21].

Целью исследования является первая попытка в Грузии определить степень интеллекта пациентов с шизофренией, манифестировавшей в возрасте до 18 лет, качество социального функционирования и выявить их взаимосвязь.

Материал и методы. Обследовано 246 пациентов (250 с вычетом 4 скончавшихся) в возрасте до 45 лет, которые заболели шизофренией в возрасте с 9 до 18 лет и лечились в Центре психического здоровья и превенции наркомании (Тбилиси, Грузия.).

В качестве измеряемой переменной выбран коэффициент функционирования, который в нашем исследовании является средним значением показателей социального функционирования, рекомендованным ВОЗ [20]. Показатели охватывают различные направления функционирования исследуемых и позволяют определить следующие навыки: понимание и общение, элементарные социальные навыки, привычки к самообслуживанию, межличностные отношения, жизненные действия, социализацию. Оценка проводилась в пределах от 0 до 4 баллов: 0 - отсутствию существенных социальных трудностей и 4 - нетрудоспособность.

Коэффициент интеллекта IQ определялся по методу Векслера «The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence» (представлен Кубиками Кооса, Kohs Block Design Test) и с использованием матричных аналогов, которые позволяют определить зрительно-пространственное восприятие и возможности логического мышления пациентов [25]. Данные собирались и предварительно обрабатывались в специально созданной для этой цели базе данных MMS ACCESS, окончательная статистическая обработка проводилась с использованием SPSS v23

Результаты и обсуждение. Статистическому анализу подверглись данные 246 пациентов, из них 100 представительницы женского пола, 146 - мужского пола.

Взаимосвязь социального функционирования с коэффициентом интеллекта

Для определения монотонности или немонотонности связи переменных был построен график двумерного рассеяния для пациентов женского (рис. 1) и мужского пола (рис. 2).

Анализ данных рис. 1 и рис.2 дает выявить, что переменные имеют монотонную зависимость с большим рассеянием и позволяют рассчитать ранговые корреляции r Спирмена и τ Кендалла (таблица 1).

Выше упомянуто что, меньшее значение коэффициента функционирования соответствует более успешным жизненным функциям обследуемых. Анализ данных таблицы 1 показал, что уровень значимости в ранговых корреляциях Sig. (2-tailed) более достоверен для женщин и не превышает 0,01 ($p \leq 0,01$), а для мужчин не превышает 0,05 ($p \leq 0,05$), коэффициент корреляции имеет незначительное отрицательное значение и указывает, что интеллектуальный уровень находится в отрицательной корреляции с коэф-

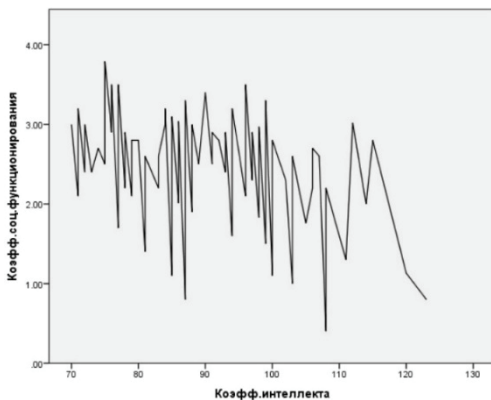


Рис. 1. Двумерное рассеяние коэффициента интеллекта и коэффициента функционирования для пациентов женского пола

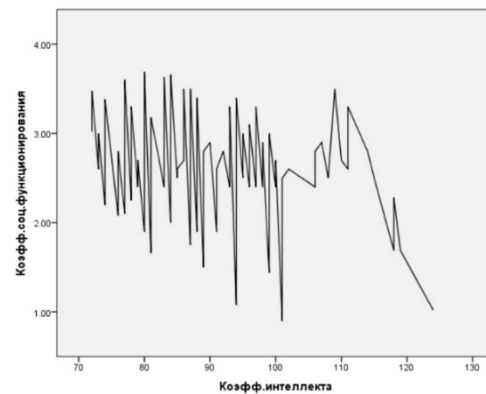


Рис. 2. Двумерное рассеяние переменных коэффициента социального функционирования и коэффициента интеллекта для пациентов мужского пола

Таблица 1. Ранговые корреляции r Спирмена и τ Кендалла переменных коэффициента социального функционирования и коэффициента интеллекта для пациентов женского и мужского пола

Ранговая корреляция, рассчитанная для коэффициента социального функционирования	Коэфф. интеллекта	
	Жен.	Муж.
Ранговая корреляция тау-в Кендалла	- 0,209**	- 0,128*
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	0,003	0,027
Ранговая корреляция Спирмена	- 0,295**	- 0,180*
Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	0,003	0,030
Кол-во наблюдений	100	146

* - корреляция является статистически значимой при $p=0.05$ уровне значимости для двустороннего критерия;

** - корреляция является статистически значимой при $p=0.01$ уровне значимости для двустороннего критерия

фициентом функционирования – чем выше IQ, тем ниже значение коэффициента функционирования, тем успешнее пациенты, причем эта зависимость ярче проявляется для представительниц женского пола: коэффициент корреляции (-295) против (-180). Это зависимость отчетливо выражена на рис. 1 и 2.

Изменения IQ и коэффициента социального функционирования изучались также с учетом возраста пациентов. В новых случаях заболевания выявлены высокий IQ и функциональные возможности. С увеличением продолжительности заболевания снижаются когнитивные навыки на 12-15 единиц, социальное функционирование ухудшается на 1,48 балла (таблица 2).

Выборка школьников моложе 18 лет включает 22 опрошенных (таблицы 2 и 3) из них двое - студенты колледжа, остальные - старшеклассники. Из 20 старшеклассников на момент исследования трое собирались закончить только 9

классов, остальные (17) хотели закончить среднюю школу. Средний IQ этих 20 учеников составил 102,5, средний показатель социального функционирования - 1,71, который варьировал в пределах от легкого до умеренного значения.

У вышеуказанных трех пациентов, социальное функционирование которых было оценено как тяжелое (3.38, 3 и 3.02), заболевание диагностировано в возрасте до 9 лет. Если их исключить из рассмотрения, IQ 17 школьников, которые собираются полностью получить высшее образование, равен 105.2, а социальное функционирование – 1.46, что означает лучшее социальное функционирование, чем у вышеуказанных 20 человек.

Из данных, приведенных в таблицах 2 и 3 очевидно, что пациенты, заболевшие после 14 лет, обладают сравнительно высоким интеллектом и высоким уровнем социального функционирования. Для дальнейшей жизненной адаптации необходимо поддерживать оба этих фактора.

Таблица 2. Средний показатель социального функционирования, средний IQ в различных возрастных группах (лет) на момент проведения обследования

Возраст, лет	Кол-во в группах	IQ	Социальное функционирование
Лет <=9	-	-	-
13> лет >=10	5	105	1.290
16> лет >=13	10	104	1.825
18> лет >=16	7	90	2.320
27> лет >=18	52	87	2.510
36> лет >=27	77	88	2.660
45> лет >=36	95	90	2.770
Всего	246		Ср.показатель 2,229

Таблица 3. Возраст начала заболевания, распределение среднего IQ и показателя социального функционирования учеников средней школы

	Средний возраст начала заболевания, лет	IQ	Кoeff. соц. функционирования
Ученики ср. школы (n=17)	15.5	105.2	1.46
Ученики ср. школы (n=3)	8	81	3.1
Ученики ср. школы (n=20)	14.4	102.5	1.71

У пациентов с недавно диагностированным заболеванием уровень интеллекта и социального функционирования весьма высок, что следует объяснить природой шизофрении и возрастом манифестации заболевания. После первых эпизодов когнитивные и другие психические функции все еще сохраняются и мотивация пациента высокая.

Что касается лучшего уровня социального функционирования у женщин, этот факт хорошо известен и объясняется: а) сравнительно поздним началом заболевания, б) более высокой мотивацией, в) лучшим самообслуживанием, генетически обусловленными привычками, г) отсутствием вредных факторов (потребление наркотиков, алкоголя).

Средний уровень социального функционирования составляет 2.58 единиц, варьирует в пределах от умеренного до тяжелого. В возрасте до 45 лет наличие такого показателя обычно объясняется тем, что в Грузии, больным, по причине ограниченных возможностей социальной поддержки, не предоставляется возможность «проявить» свои способности, согласно реально имеющемуся интеллектуальному уровню. Не происходит объективной оценки возможно-

стей больного, уровня его образования, что выражается в: а) невключении пациента в реабилитационные мероприятия после первого эпизода (можно считать, что исключая школьников, мы имеем дело со случаями далеко зашедшей болезни, когда возможность восстановления/улучшения функционирования уже упущена); б) наличии внешних факторов - отсутствие соответствующих центров, специалистов и программ, вследствие чего невозможно тренировать когнитивные или другие функции; в) распространенности стигмы в семье и обществе и наличии собственной стигмы; г) дефиците информированности общества.

Худший показатель, по всей вероятности, связан с заботой родителей, патерналистским отношением семьи, возрастом пациентов, государственного финансирования службы охраны психического здоровья и существующей программы обслуживания и ее ежегодным расширением.

Взаимосвязь социального функционирования с уровнем образования. При проведении исследования выделено 6 категорий уровня образования, которые приведены в таблице 4. Уровням присвоены формальные индексы, необходимые

для проведения статистических исследований. Для успешной интерпретации статистических данных категории уровня образования расположены в убывающей последовательности – сверху расположен наивысший уровень образования и последовательные уровни идут по убывающему значению. В конце расположена группа с неоконченным средним образованием.

Для определения монотонности или немонотонности связи переменных, в первую очередь, нами построен график двумерного рассеяния для пациентов женского (рис. 3) и мужского пола (рис. 4). Рассмотрение рис. 3 и рис. 4 не создают впечатления монотонной зависимости, хотя провал для индекса образования 5 (ученики средней школы) и большой разброс значений индекса функционирования для пациентов мужского пола следует объяснить сравнительно меньшим количеством участников в выборке - 9 (6.16%) больных по отношению к общему количеству исследуемых 146 (таблица 4).

Ранговые корреляции коэффициента функционирования и индекса образования для женщин и мужчин, представленные в таблице 5, имеют отрицательное значение и являются значительными для женщин 0.05 (Sig. (2-tailed) ≤ 0,05), что позволяет заключить об достоверно отрицательном влия-

нии полученного образования на уровень функционирования пациентов женского пола, однако это влияние не очень значительное.

Для пациентов мужского пола корреляция не является статистически значимой ($p=0,706 > 0.05$), следовательно нулевую гипотезу приходится отклонить и заключить, что в этой группе социальное функционирование никак не зависит от полученного образования. Анализ: этот неожиданный вывод можно объяснить тем фактом, что больные женского пола с более высоким образованием имеют больше требований к себе, лучше понимают и чувствовать тяжесть заболевания, беспомощность и неспособность победить болезнь, осознавать свои проблемы, быть склонными к пессимизму, “стыдиться” своей болезни. Представители мужского пола в этом отношении более устойчивы: их психологический портрет более груб в сравнении с женским, они стараются перенести тяжесть проблем на различную деятельность, в том числе употребление алкоголя и других психоактивных веществ. Примечателен тот факт, что большинство семей отрицают болезнь члена семьи, скрывают ее. Из-за стигмы семьи часто сами способствуют изоляции пациента, вследствие чего не происходит улучшения социального функционирования.

Таблица 4. Уровни образования, их условные индексы, количество пациентов в выборке

Уровни образования	Код для статистической обработки, индекс образования	Количество пациентов в выборке	
		Жен.	Муж.
Высшее образование независимо от приобретённой специальности	1	25	21
Незаконченное высшее	2	6	18
Колледж ¹	3	18	32
Закончившие среднюю школу ²	4	29	52
Ученик средней школы	5	11	9
Средняя школа до 9 класса	6	11	14

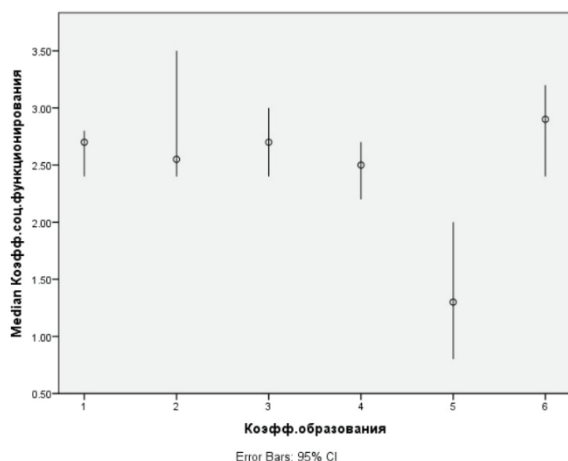


Рис. 3. Двумерное рассеяние переменных коэффициента социального функционирования с уровнем образования для пациентов женского пола

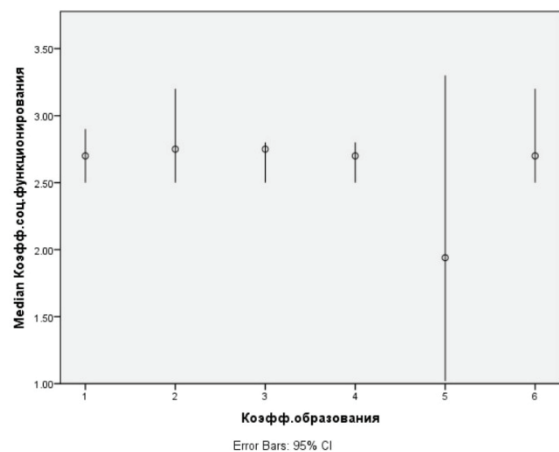


Рис. 4. Двумерное рассеяние переменных коэффициента социального функционирования с уровнем образования для пациентов мужского пола

¹Согласно нормативным документам (<https://www.mes.gov.ge/content.php?id=215&lang=eng>), колледж в Грузии - это учебное заведение, которому разрешено обучать студентов профессиональной деятельности, предоставлять образовательные программы короткого цикла, в том числе подготовительного характера, а также обучать государственному языку.

²Средняя школа в Грузии - это полное среднее 12-летнее образование с 6-летнего возраста, которое делится на начальное (1-6 класс), базовое (1-9 класс) и среднее (1-12 классы). Обязательным является базовое образование.

Таблица 5. Ранговые корреляции r Спирмена и τ Кендалла переменных коэффициента социального функционирования с уровнем образования для пациентов женского и мужского пола

Ранговая корреляция, рассчитанная для коэффициента социального функционирования	Коэфф. образования	
	Жен	Муж
Ранговая корреляция τ -b Кендалла Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	- 0,165* 0,028	- 0,025 0,687
Ранговая корреляция Спирмена Двусторонний уровень значимости, вероятность ошибки	- 0,202* 0,044	- 0,031* 0,706
Кол-во наблюдений	100	146

* корреляция является статистически значимой на $p=0.05$ уровне значимости для двустороннего критерия

Выводы. Частотное распределение коэффициента социального функционирования не подчиняется закону нормальному распределения.

Чем выше уровень невербального интеллекта, который является составной частью интеллектуального развития IQ пациентов, тем выше показатели социального развития и социальной активности, особенно для представителей женского пола, однако в целом эта зависимость незначительная.

Полученное пациентами образование любого уровня достоверно отрицательно, хотя и незначительно влияет на функционирование больных женского пола и не влияет на пациентов мужского пола.

Все изученные зависимости в представленной статье носят сглаженный характер, что в общем характерно для больных шизофренией, которая является мощным подавляющим фактором всех жизненных функций и способностей человека.

Рекомендации. Подготовка ориентированной на пациента программы реабилитации после первого же эпизода шизофрении и подключение пациентов к соответствующим мероприятиям для улучшения/восстановления когнитивных и социальных навыков.

При подготовке национальных программ, наряду с медикаментозными методами лечения, внедрять в клиническую практику ежемесячную оценку и анализ данных когнитивного и социального функционирования.

Подготовка соответствующих специалистов.

Расширение соответствующих центров по всей стране и увеличение географического охвата.

Проведение соответствующих мероприятий для преодоления стигмы.

Проведение мероприятий, связанных с повышением информированности общества.

Разработка программы по работе с членами семей, имеющих психически больных, и ее внедрение.

Активация мероприятий, направленных на повышение уровня образования пациентов, включая профессиональные навыки (переподготовка, приобретение профессии).

Организация трудоустройства больных шизофренией на законодательном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. ბეკიაშვილი ა., ბერუღავა გ. ფსიქო-სოციალური რეაბილიტაციის ცენტრის მიზნობრივი ჯგუფის კლინიკურ-სიმპტომური პროფილი. ფსიქიკა პრობლემები, პესრპექტივები. თბილისი 2001, №1, გვ. 4-9.
2. ქ. გელაშვილი ფსიქიატრია: მოდერნისტული და პოსტმოდერნისტული ასპექტები (ზოგადი მიმოხილვა). ფსიქიკა, პრობლემები, პესრპექტივები თბ.: 2005; 1(5):58-67.
3. დ. ლონდაძე, ქ. აბდუშელიშვილი, ბ. სულაბერიძე. ფსიქ-

იკურად დაავადებულთა სოციალური მდგომარეობა. ფსიქიკა. №2, თბილისი. 2001 წ.

4. ნ. ხონელიძე, გ. გელაშვილი სტიგმა, როგორც საკაროველოში ფსიქიატრიული სერვისის გაუმჯობესების ხელისშემშლელი ფაქტორი. ფსიქიკა. №1 (5). თბილისი 2005, გვ. 28-31.

5. ნანეიშვილი Н., Силагадзе Т. Оценка интеллекта больных шизофренией, манифестированной в детском и подростковом возрасте. Georgian Medical News 2019; 4(289).

6. Овсепян А. А. Армянский журнал психического здоровья. Жизнь и работа Эмиля Крепелина. Психиатрический медицинский центр, Аванская психиатрическая клиника, Ереван, Армения. 2013; 4(1).

7. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet; 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

8. AlAqeel B, Margolese HC Remission in schizophrenia: critical and systematic review Harv Rev Psychiatry, Nov-Dec 2012; 20(6): 281-97. doi: 10.3109/10673229.2012.747804

9. Bellack AS, Brown CH, Thomas Lohrman S. Psychometric characteristics of role play assessments of social skill in schizophrenia. Behav. Ther. 2006; 37: 339-352.

10. Harrison G., Hopper K., Craig T., et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. British Journal of Psychiatry : journal. Royal College of Psychiatrists, 2001. June (vol. 178). P. 506-517. doi:10.1192/bjp.178.6.506. PMID 11388966.

11. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. "IQ and schizophrenia in a Swedish national sample: their causal relationship and the interaction of IQ with genetic risk." Am J Psychiatry. 2015 Mar 1; 172(3): 259-65. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14040516. Epub 2014 Nov 7.

12. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. Annual Review of Clinical Psychology, 2014; 10, 425-438

13. Lukasz Smigielski, Vinita Jagannath, Wulf Rössler, Susanne Walitza & Edna Grünblatt. "Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings Nature.com nj schizophrenia Molecular Psychiatry Published: 06 January 2020.

14. Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.; William T. Carpenter, Jr., M.D.; John M. Kane, M.D.; Robert A. Lasser, M.D.; Stephen R. Marder, M.D.; Daniel R. "Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. Weinberger, M.D. Am J Psychiatry 2005; 162:441-449

15. Phahladira L, Luckhoff HK, Asmal L, Kilian S, Scheffler F, Plessis SD, Chiliza B, Emsley R. Early recovery in the first 24 months of treatment in first-episode schizophrenia-spectrum disorder. NPJ Schizophr. Nature.com nj schizophrenia. 2020 Jan 8; 6(1): 2. doi: 10.1038/s41537-019-0091-y.

16. Robinson D. G., Woerner M. G., McMeniman M., Mendelowitz A., Bilder R. M. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*: journal. 2004. March (vol. 161, no. 3). P. 473—479. doi:10.1176/appi.ajp.161.3.473. — PMID 14992973.
17. Schennach R, Obermeier M, Spellmann I, Seemüller F, Musil R, Jäger M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Bauer M, Adli M, Zeiler J, Bender W, Kronmüller KT, Ising M, Brieger P, Maier W, Lemke MR, Rütger E, Klingberg S, Gastpar M, Möller HJ, Riedel M. Remission in schizophrenia - What are we measuring? Comparing the consensus remission criteria to a CGI-based definition of remission and to remission in major depression. *Schizophr Res*. 2019 Jul; 209:185-192. doi: 10.1016/j.schres.2019.04.022. Epub 2019 May 25. PubMed ID: 31138482.
18. Sawada, K., Sakakibara, E., Kanehara, A., Koike, H., Suga, Yumiko Fujieda, and Kiyoto Kasai. (2020). Is Utena's Brief Objective Measures (UBOM) useful in real world behavioral assessment of functioning? Validity and utility testing in patients with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 04 September 2019. <https://doi.org/10.1111/pcn.12929>
19. Vita A., Barlati S. The Implementation of Evidence-Based Psychiatric Rehabilitation: Challenges and Opportunities for Mental Health Services. Department of Mental Health and Addiction Services, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Brescia, Italy, *Psychiatry*, 20 March 2019
20. Ventura, J., Welikson, T., Ered, A., Subotnik, K. L., Keefe, R. S., Helleman, G. S., & Nuechterlein, K. H. (2020). Virtual reality assessment of functional capacity in the early course of schizophrenia: Associations with cognitive performance and daily functioning. *Early Intervention in Psychiatry*, 14(1), 106-114.
21. Vancampfort, D., Probst, M., Scheewe, T., Knapen, J., De Herdt, A., & De Hert, M. (2012). The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(5), 382-387.
22. Zipursky RB, Reilly TJ, Murray RM. The myth of schizophrenia as a progressive brain disease. *Schizophr Bull*. — 2013 Nov. T. 39(6). C. 1363-1372.
23. WHO - Schizophrenia 4 October 2019 Key facts
24. <https://www.who.int/classifications/icf/whodasii/en/> WHO Disability Assessment Schedule 2.0 WHODAS 2.0.
25. «The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence».(WASI)

SUMMARY

EVALUATION OF NON-VERBAL INTELLIGENCE AND SOCIAL FUNCTIONING OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA MANIFESTED IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Naneishvili N., Silagadze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The aim of the study was to study the relationship between non-verbal intelligence, education and the factor of social functioning, taking into account the gender of patients with schizophrenia in childhood and adolescence. It should be noted that no such study was conducted in Georgia.

The article discusses one of the most serious mental illnesses - schizophrenia, in terms of social functioning, since social func-

tioning is an indicator of the degree of degradation of the patient.

246 patients with schizophrenia aged 18 to 45 years were examined. Studies have shown that the premorbid intelligence of the patient increases the degree of social adaptation. The higher the non-verbal intelligence, which is an integral part of the intellectual development of patients, the higher the indicators of social activity and adaptation, especially for women.

The coefficient of social functioning does not obey the law of normal distribution. Any level of patient education is not a positive factor, although it does not significantly affect the functioning of female patients. The higher the level of non-verbal intelligence, the better the indicators of social activity, especially among women, although in general this dependence is insignificant.

The article notes that in accordance with a complex, biopsychosocial approach, along with drug treatment, rehabilitation and social support of patients are necessary. The role of the human environment and other life circumstances of the patient in the severity of schizophrenia is discussed. A number of recommendations are presented that contribute to stopping cognitive decline and, therefore, preserving adaptive skills.

Keywords: schizophrenia, social functioning, intelligence, education, correlation, gender.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА И СОЦИАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, МАНИФЕСТИРОВАННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Нанеишвили Н.Б., Силагадзе Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось определение зависимости между невербальным интеллектом, полученным образованием и фактором социального функционирования с учетом пола пациентов, заболевших шизофренией в детском и подростковом возрасте.

В Грузии подобного исследования не проводилось. В статье обсуждается одно из наиболее серьезных психических заболеваний – шизофрения, с точки зрения социального функционирования, поскольку социальное функционирование является показателем степени деградации пациента. Обследовано 246 больных шизофренией в возрасте от 18 до 45 лет.

Исследования показали, что преморбидный интеллект пациента повышает степень социальной адаптации. Чем выше невербальный интеллект, который является неотъемлемой частью интеллектуального развития пациентов, тем выше показатели социальной активности и адаптации, особенно у женщин.

Коэффициент социального функционирования не подчиняется закону нормального распределения. Любой уровень образования пациентов не является положительным фактором, однако незначительно влияет на функционирование пациентов женского пола. Чем выше уровень невербального интеллекта, тем лучше показатели социальной активности, особенно у женщин, хотя в целом эта зависимость незначительна.

В статье отмечено, что в соответствии со сложным, биопсихосоциальным подходом, наряду с медикаментозным

лечением, необходимы реабилитация и социальная поддержка больных. Обсуждается влияние окружения и среды нахождения пациента на тяжесть протекания шизофрении. Приведены ряд рекомендаций, препятствующих ухудшению когнитивных функций и, следовательно, способствующих сохранению адаптивных навыков.

რეზიუმე

არავერბალური ინტელექტისა და სოციალური ფუნქციონირების შეფასება პაციენტებში ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში მანიფესტირებულ შიზოფრენიით

ნ.ნანიშვილი, თ.სილაგაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში მანიფესტირებულ შიზოფრენიით ავადმყოფების ინტელექტის არავერბალური ნაწილის კოფიციენტის და სოციალური ფუნქციონირების ურთიერთმიმართების საკითხების შესწავლა. აღსანიშნავია, რომ მსგავსი კვლევა საქართველოში არ ჩატარებულა.

სტატიაში, ერთ-ერთი უმძიმესი ფსიქიკური დაავადება - შიზოფრენია, განხილულია სოციალური ფუნქციონირების კუთხით, ვინაიდან სოციალური ფუნქციონირება პაციენტის დეგრადაციის დონის მანკვენებელია.

შესწავლილია 18 წლიდან 45 წლამდე 246 პაციენტის სოციალური ფუნქციონირების მანკვენებელი.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პაციენტის პრემორბიდული ინტელექტი ზრდის სოციალური ადაპტაციის ხარისხს. რაც უფრო მაღალია არავერბალური ინტელექტი, პაციენტთა ინტელექტუალური განვითარების განუყოფელი ნაწილი, მით უფრო მაღალია სოციალური აქტივობისა და ადაპტაციის მანკვენებლები, განსაკუთრებით ქალებისთვის.

სტატიაში აღნიშნულია, რომ კომპლექსური, ბიოფსიქოსოციალური მიდგომის თანახმად, მედიკამენტოზურ მკურნალობასთან ერთად აუცილებელია დროული რეაბილიტაცია და სოციალური მხარდაჭერა.

განხილულია, შიზოფრენიის მიმდინარეობის სიმძიმის განმსაზღვრელი ისეთი ფაქტორის როლი, როგორცაა პაციენტის ირგვლიმყოფი გარემო. რეკომენდაციების სახით მოცემულია კოგნიტიური ფუნქციების გაუმჯობესების შესაჩერებლად და, შესაბამისად, ადაპტაციური უნარების შესანარჩუნებლად საჭირო დონისძიებების გატარების აუცილებლობა.

СОЦИОДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУИЦИДЕНТОВ ТЮРКСКИХ И СЛАВЯНСКИХ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ

Смагулов Б.

Международный казахско-турецкий университет, Туркестан, Республика Казахстан

По оценкам экспертов, на данный момент депрессии подвержены около полумиллиарда человек, а к 2020 году прогнозируется увеличение распространенности случаев [5]. Наряду с психологическими, поведенческими и физическими симптомами, для депрессии характерна устойчивая потеря интереса ко всему окружающему и уныние. В связи с широким распространением случаев депрессии, она является одной из главных причин инвалидности во всем мире. Определение самоубийства имеет две значимые особенности - самоубийством обозначают как сознательные действия, ведущие к смерти, так и действия, в результате которых была совершена попытка лишения себя жизни, однако в силу обстоятельств не повлекшая фатального исхода [4].

Согласно данным статистики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число самоубийств ежегодно составляет более 800 тыс. человек. Процент самоубийств в странах с низким и средним уровнем дохода составляет 86%. Более половины самоубийств приходится на возраст от 15 до 44 лет. В странах Восточной Европы зарегистрированы самые высокие показатели, особенно среди мужского

контингента. Наиболее распространенной причиной самоубийств являются психические расстройства, которые поддаются лечению. С целью сравнения показателей частоты самоубийств в различных странах используется показатель «уровень самоубийств», т.е. количество самоубийств на 100 тыс. населения. В мире данный показатель, в среднем, составил в 2018 году 14-15 чел. на 100 тыс. населения. По данным ВОЗ, уровень самоубийств наиболее высок в странах Восточной Европы, самые низкие показатели зарегистрированы в странах исламского мира.

Статистика показывает, что страны с самыми высокими показателями самоубийств в мире различны по географическому местонахождению [6,7]. Например, в 2018 г. в пятерку лидеров вошли восточноевропейская страна Литва (31,9 самоубийств на 100 тыс. населения), восточноевропейская страна Россия (31 на 100 тыс.), южноамериканская страна Гайана (29,2 на 100 тыс.) и азиатская страна Южная Корея (26,9 на 100 тыс.). В ряде других восточноевропейских стран также отмечается высокий уровень самоубийств, например, в Беларуси – 26,2 самоубийств на 100 тыс. населения.

Таблица 1. Страны с высоким показателем «уровня самоубийств»

Страны	Количество самоубийств на 100 тыс. населения (показатель «уровня самоубийств»)
Литва	31,9
Россия	31
Гайана	29,2
Южная Корея	26,9
Белорусь	26,2
Казахстан	23,8

Таблица 2. Показатели совершенных суицидов и попыток самоубийств за 2018 г. в Туркистанской области

	Мужчины	В т.ч. несовершеннолетние	Женщины	В т.ч. несовершеннолетние
Факты суицида (n=289)	220	27	69	15
Попытки суицида (n=413)	169	38	243	52

Казахстан входит в число стран-лидеров по показателю «уровня самоубийств» - 23,8 случая на 100 тысяч населения [1]. В 2018 г. по данным Комитета по правовой статистике и специальным учетам Генеральной прокуратуры Республики Казахстан, 3542 жителя Казахстана добровольно расстались с жизнью. На долю Туркистанской области приходится 289 самоубийств, из них 220 мужчин, в том числе 27 несовершеннолетних, 69 женщин, в том числе 15 несовершеннолетних. В том же году в Туркистанской области совершено 413 попыток самоубийства, из них 169 мужчин, 38 несовершеннолетних, 243 женщины, 52 несовершеннолетние.

Известны следующие факторы, влияющие на уровень самоубийств [6-10]: половозрастные и социальные характеристики; влияние потребления алкоголя и наркотиков; доступ к специфическим орудиям самоубийства; влияние уровня жизни; влияние этнической принадлежности.

Суицидальная проблематика является многосторонней и мультидисциплинарной. Несмотря на немалое число проведенных по данной тематике исследований, они, в основном, носят клиничко-описательный характер: описаны факторы суицидального риска, однако без конкретизации (пол, возраст, устойчивые психологические характеристики). Клинические и литературные данные часто свидетельствуют о том, что эмоциональные проблемы депрессивного и тревожного спектра зачастую лежат в основе мотива добровольного лишения жизни [8].

Проанализированы социодемографические характеристики страдающих психическими расстройствами суици-

дентов (пол, возраст, уровень образования, социальный и семейный статус, жилищные условия). Перечисленные характеристики связаны с разнообразными этническими особенностями вследствие чего косвенно отражают их влияние на развитие суицидального поведения у суицидентов.

Актуальной проблемой социальной психиатрии является также влияние этнокультурных факторов на психическое и психологическое здоровье населения. Данное направление приобретает особую значимость для Казахстана в силу многонациональной структуры населения.

Целью исследования явился анализ суицидоопасных эмоциональных расстройств во взаимосвязи с этнокультурными и социально-экономическими факторами.

Материал и методы. В настоящем исследовании большинство реципиентов - 79 (60,3%) составили мужчины. Доля женщин составила 52 (39,7%), что указывает на превалирование мужчин с суицидальным поведением в 1,5 раза. Возраст суицидентов представлен в широком диапазоне - от 18 до 72 лет. Распределение суицидентов в сравниваемых этнических группах по возрасту достоверных различий не выявило ($p>0,05$). В обеих этнических группах явно преобладали лица молодого и зрелого трудоспособного возраста 21-50 лет: среди лиц славянских национальностей они составили 76,3%, среди лиц тюркского этноса - 86,0%. Некоторые этнические различия выявляются при сравнении долей лиц с суицидальным поведением в отдельных возрастных подгруппах среди мужчин и женщин сравниваемых этнических групп (рис. 1, 2).

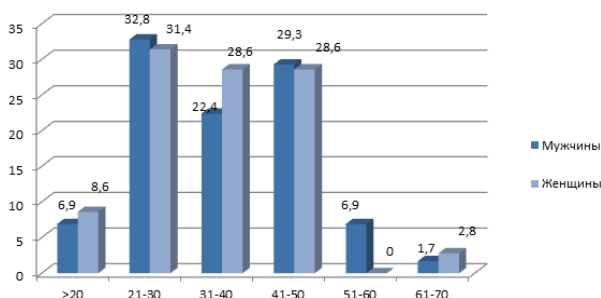


Рис. 1. Распределение суицидентов тюркских национальностей по полу и возрасту (%)

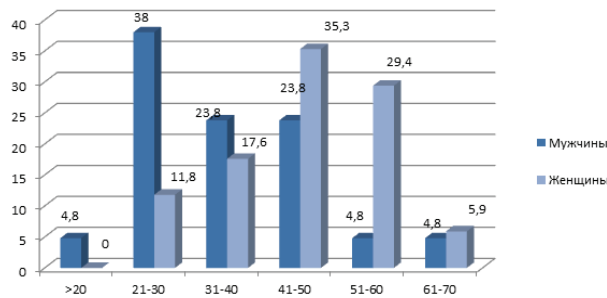


Рис. 2. Распределение суицидентов славянских национальностей по полу и возрасту (%)

Приведенные данные свидетельствуют о том, что среди мужчин, как тюркских, так и славянских национальностей максимальное количество случаев суицидального поведения приходится на возрастную подгруппу 21-30 лет (32,8% и 38,0% соответственно) с последующим снижением суицидальной активности в старших возрастных подгруппах.

У женщин тюркских народов максимальная суицидальная активность наблюдается в возрасте 21-50 лет, а затем резко падает. Что касается женщин славянских национальностей, то среди них наиболее часто суицидальное поведение отмечается в возрасте 41-60 лет, а затем резко снижается.

Результаты и обсуждение. Обобщая приведенные данные, следует отметить, что суицидальная активность наиболее высока в обеих этнических группах больных в возрасте 21-50 лет, причем, для лиц тюркского этноса это практически в равной мере касается и мужчин и женщин, а для лиц славянского этноса характерны половые различия: максимальная суицидальная активность у мужчин приходится на возраст 21-30 лет, а у женщин – на возраст 41-50 лет. Существенное значение в оценке уровня социальной адаптации и качества жизни суицидентов имеют данные об их образовании, социальном статусе, семейном положении и жилищных условиях. В общей совокупности обследованных больных преобладали лица, имеющие среднее (44,3%) и среднее специальное (25,9%) образование. По уровню образования в исследуемых этнических группах достоверных статистических различий не выявлено ($p>0,05$) (таблица 3). Высокие показатели суицидентов, имеющих среднее, среднее специальное, незаконченное и законченное высшее образование (тюрки – 92,4%; славяне – 94,8% соответственно) позволяют заключить, что исследуемый

контингент в целом характеризуется наличием достаточного для социальной адаптации уровня образования.

Согласно социальному положению, среди пациентов преобладали неработающие, однако не имеющие инвалидности по психическому заболеванию – 43,5%, достоверно меньше было работающих (служащие, рабочие) и инвалидов – 25,9 и 25,2%, соответственно, минимальную долю составили лица, неучаствующие в трудовой деятельности в связи с учебной либо пенсионным возрастом – 5,4%.

Изучение уровня трудовой адаптации в сравниваемых этнических группах больных (таблица 4) выявило ее более высокий уровень у лиц славянской национальности. Среди них доля неработающих составила 52,6%, среди лиц тюркских национальностей – 39,8%, различие статистически достоверно ($p<0,05$).

К социальным характеристикам, имеющим существенное значение в оценке уровня социальной адаптации лиц с психическими расстройствами, отнесены такие показатели, как «семейное положение» и «жилищные условия». В целом контингент обследованных больных характеризуется низким уровнем семейной адаптации. Несмотря на то, что основную часть обследуемых составили лица зрелого возраста, лишь 39,7% из них состояли в браке и имели свою семью. Большинство были холостые (незамужние) – 44,3% и разведенные – 14,5%, незначительная часть были овдовевшими – 1,5%.

Анализ семейного положения суицидентов сравниваемых национальностей (таблица 5) показал, что в тюркской группе доля лиц, состоящих в браке, превышает таковую в славянской группе – 44,1% и 29,1%, соответственно, ($p<0,05$). У славян оказалось больше лиц, не вступавших в брак (52,6% против 40,8%) и разведенных (18,4% против 12,9%).

Таблица 3. Распределение суицидентов тюркских и славянских национальностей по уровню образования

Уровень образования	Тюрки		Славяне		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неграмотный	1	1,1	-	-	1	0,8
Вспомогательная школа	-	-	1	2,6	1	0,8
Начальное и неполное среднее	6	6,5	1	2,6	7	5,3
Среднее	41	44,1	17	44,7	58	44,3
Среднее специальное	24	25,8	10	26,4	34	25,9
Незаконченное высшее	4	4,3	-	-	3	3,1
Высшее	17	18,2	9	23,7	26	19,8
Итого	93	100	38	100	131	100

Таблица 4. Распределение суицидентов тюркских и славянских национальностей по социальному положению

Социальное положение	Тюрки		Славяне		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Служащий	17	18,3	3	7,9	20	15,2
Рабочий	12	12,9	2	5,2	14	10,7
Пенсионер по возрасту	2	2,2	2	5,2	4	5,2
Инвалид	22	23,6	11	28,9	33	25,2
Учащийся	3	3,2	-	-	3	2,3
Не работает	37	39,8	20	52,6	57	43,5
Всего	93	100	38	100	131	100

Таблица 5. Распределение суицидентов тюркских и славянских национальностей по семейному положению

Семейное положение	Тюрки		Славяне		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женат (замужем)	41	44,1	11	29,0	52	39,7
Холост (не замужем)	38	40,8	20	52,6	58	44,3
Разведен(а)	12	12,9	7	18,4	19	14,5
Вдов(а)	2	2,2	-	-	2	1,5
Итого	93	100	38	100	131	100

Таблица 6. Распределение суицидентов тюркских и славянских национальностей по характеру жилищных условий

Жилищные условия	Тюрки		Славяне		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Психоневрологический интернат	2	2,2	1	2,6	3	2,3
Отдельная квартира	4	4,3	4	10,5	8	6,1
Собственный дом	39	41,9	12	31,6	51	38,9
Проживает у родственников	47	50,5	20	52,7	67	51,2
Снимает жилплощадь	1	1,1	1	2,6	2	1,5
Итого	93	100	38	100	131	100

Сопоставление жилищных условий суицидентов сравниваемых национальностей (таблица 6) существенных различий по этому показателю не выявило. Следует отметить, что лица славянских национальностей большей частью проживали в отдельных квартирах (славяне – 10,5%, тюрки – 4,3%), а лица казахской национальности и другие представители тюркского этноса - в собственных домах (тюрки – 41,9%, славяне – 31,6).

Таким образом, представленные в данном разделе социодемографические характеристики пациентов с суицидальным поведением показывают, что среди них преобладают мужчины (60,3%), молодого и зрелого возраста 21-50 лет (89,3%). Контингент обследованных больных характеризуется достаточно высоким уровнем образования (70,2% имеют среднее и среднее специальное, а 22,9% - незаконченное высшее и высшее образование) и благоприятными жилищными условиями (96,2% обеспечены жильем). Обследованные пациенты характеризуются низким уровнем семейной адаптации. Состоят в браке и имеют свою семью 39,7%, большинство холостые (незамужние) - 44,3% и разведенными – 14,5%, небольшая часть - вдовы (1,5%). Неблагоприятным фактором следует считать дезадаптацию обследованных в плане их трудоустройства (43,5% не имели ни инвалидности, ни работы).

ЛИТЕРАТУРА

1. «Исследование распространенности, глубинных причин и факторов риска и защиты в области суицида и суицидальных попыток в Республике Казахстан» - Астана, Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) в Республике Казахстан, 2014. С – 35-43.
2. Молчанова Е.Б., Базарова Е.Н. Влияние социально-экономических факторов на суицидальное поведение // Научная статья по специальности «Медицина и здравоохранение» // 2011. С. – 3-4.
3. Морев М.В. Социально-экономические и демографические аспекты суицидального поведения населения (на примере вологодской области) Автореф. дис. ... канд. мед наук. – Москва., 2009. С – 14-15.

4. Шамкова С.В. Социально-демографический портрет суицидентов среди молодежи Санкт-Петербурга., Санкт-Петербург., 2012. С – 3.

5. Гипинский Я.И. Девиантология: социология преступности, наркотизма, проституции, самоубийств и других «отклонений». 2004. С – 120-121.

6. Bachmann S et al. Int J Environ Res Public Health., Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective., - 2018, P – 2-3.

7. Carmo ÉA, Santos PHS, Ribeiro BS, Soares CJ, Santana MLAD, Bomfim EDS, Oliveira BG, Oliveira JDS. Epidemiol Serv Saude., Sociodemographic characteristics and time series of mortality due to suicide among elderly individuals in Bahia State, Brazil, 1996-2013., 2018, P – 7.

8. Kim H. et Int. J Geriatr., Psychiatry., . Sociodemographic and clinical characteristics of old-old suicide attempters compared with young-old and middle-aged attempters., 2018. P – 7-9.

SUMMARY

SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF SUICIDAL PERSON AMONG TURKIC AND SLAVIC NATIONALS

Smagulov B.

International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan

The article describes the peculiarities of suicidal behavior depending on sociodemographic characteristics, such as sex, age, level of education, housing conditions, social and family status. The article also considers the ethnic peculiarities of persons and the influence of ethnoculture on the development of suicidal behavior in the studied persons. Patients participated in the study.

The purpose of this work is to assess the structure of suicidal emotional disorders in their relationship with socio-economic factors. The research material was clinical data on

131 patients of the psychoneurological dispensary in Shymkent city, including 79 men and 52 women from different age groups (from 18 to 72 years) during five years. Mathematical methods resulted in the identification of common features of

suicidal behavior as well as factors influencing suicidal behavior.

Keywords: suicide, sociodemographic characteristics, ethnicity.

РЕЗЮМЕ

СОЦИОДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУИЦИДЕНТОВ ТЮРКСКИХ И СЛАВЯНСКИХ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ

Смагулов Б.

Международный казахско-турецкий университет, Туркестан, Республика Казахстан

В статье рассматриваются особенности суицидального поведения в зависимости от социodemографических характеристик, таких как пол, возраст, уровень образования, жилищные условия, социальный и семейный статус, а также этнические особенности лиц.

Целью исследования явился анализ суицидоопасных эмоциональных расстройств во взаимосвязи с этнокультурными и социально-экономическими факторами.

Материалом исследования послужили клинические данные о пациентах психоневрологического диспансера города Шымкент, общее количество (n=131), из них 79 мужчин и 52 женщины разных возрастных групп (от 18 до 72 лет) на протяжении пяти лет.

В результате применения математических методов выявлены общие черты суицидентов, а также факторы, влияющие на суицидальное поведение.

რეზიუმე

სუიციდენტების სოციოდემოგრაფიული მახასიათებლები სხვადასხვა ეთნოკულტურის წარმომადგენლებში

ბ.სმაგულოვი

ყაზახურ-თურქული საერთაშორისო უნივერსიტეტი, თურქესტანი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

სტატიაში განხილულია სუიციდური ქცევის თავისებურებანი პიროვნების ისეთ სოციოდემოგრაფიულ მახასიათებლებზე დამოკიდებულებით, როგორცაა სქესი, ასაკი, განათლების დონე, საცხოვრებელი პირობები, სოციალური და ოჯახური სტატუსი და ეთნიკური თავისებურებები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სუიციდური საფრთხის შემცველი ემოციური დარღვევების სტრუქტურის შეფასება სოციალურ-ეკონომიკურ

ფაქტორებთან ურთიერთკავშირში. კვლევის მასალად გამოყენებული იყო ქალაქ შიმკენტის ფსიქონევროლოგიური დისპანსერის პაციენტების კლინიკური მონაცემები; 18-72 წლის ასაკის პაციენტების რაოდენობა შეადგინა 131, მათგან 79 – მამაკაცი, 52 – ქალი. მათემატიკური მეთოდების გამოყენებით დადგენილია სუიციდენტების საერთო ნიშნები, ასევე, სუიციდურ ქცევაზე მოქმედი ფაქტორები.

NEUROLOGICAL DISORDERS AMONG THE USERS OF HOMEMADE ARTISANAL EPHEDRONE PSYCHOSTIMULANTS AND INVESTIGATION OF THIOGAMMA EFFICACY IN THEIR TREATMENT

¹Asatiani N., ^{2,3}Todadze Kh.

¹Drug AddictioeClinic “Neogeni”; ²Tbilisi State Medical University;

³Center for Mental Helath and Prevention of addiction, Tbilisi, Georgia

Non-medical use of psychostimulants is considered one of the most common and growing problems in the world nowadays.

According to the National Institute on Drug Abuse (NIDA), the number of cocaine users in the world in 2014 was 1.5 million. It should be noted that the number of cocaine users has decreased in recent years, although the use of other stimulant drugs (amphetamines, methamphetamines) has increased.

According to the same institute, in 2014 the number of users of synthetic stimulants – methamphetamines and amphetamines was 1.6 million, of which 569,000 people consumed methamphetamines. The number of users of stimulant drugs significantly exceeds that of previous years.

The damage caused by the non-medical use of stimulant drugs is grave. In 2001, 8.2% of drug-related ailments were associated

with harmful methamphetamine use. In 2014, over 5,500 deaths were accounted for cocaine overdose worldwide. According to the U.S. National Institute on Drug Abuse (NIDA), the lowest rate of cocaine-related deaths was in 2010, and from 2010 to 2015, that number increased 1.6 times.

According to the World Health Organization (2015 drug report), amphetamine-like drugs (amphetamines and methamphetamines) are the second most widely used in the world, while cocaine is the fourth. The prevalence of amphetamine drugs in the world, among the 15-64 age group, at this stage was 0.3-1% (13.8- 53.8 million users), while the prevalence of cocaine was 0.3-0.4% (13-20 million users).

It should be noted that in the United States and other developed countries, non-medical drugs, such as cocaine, amphetamines and methamphetamines, are used for non-medical purposes. Mainly they are produced by illegal pharmaceutical factories or at laboratories.

In Georgia, over the recent years, a sharp increase in the consumption of homemade artisanal psychostimulants has been observed. Two types of homemade artisanal psychostimulants, named “Jeff” and “Vint” in slang, have been used to get the desired narcotic effect. The above-mentioned drugs are mainly produced, using certain chemical components, from anti-cold medications (often filled by pharmacies without a prescription) containing ephedrine, pseudoephedrine, or phenylpropanolamine hydrochloride (norephedrine). As a result of chemical treatment of the precursors containing these drugs, the psychostimulant such as ephedrone can be produced. It is an indirectly acting sympathomimetic medication stimulating the release of catecholamines (dopamine, noradrenaline) in the brain, clinically revealed as having a stimulating effect.

The toxic effect caused by the homemade psychostimulant “Vint” is the result of alpha-iodine-pervitin (the drug stimulating the methamphetamine group), while as for “Jeff”, in addition to ephedrone, potassium permanganate as an aggressive neurotropic toxin is used. It is precisely that double toxic effect that leads to the most malignant course of “Jeff” addiction - rapid formation of addiction, rapid progredient course, development of significant psycho-somatic disorders, severe, almost irreversible, neurological disorders and, most importantly, the rapid formation of toxic encephalopathy. Toxic (ephedronic) encephalopathy is manifested by severe neurological disorders and is characterized by symptoms characteristic for Parkinsonism, not responding to treatment with Levodopa preparations, dystonia, postural instability, and well expressed pseudobulbar and vegetative syndromes.

Due to the vast availability, low cost, simple manufacturing technology, as well as the strongest narcogenic and toxic effects of the obtained compound, narcotization with the homemade artisanal psychostimulant “Jeff” can be considered especially dangerous for the population of Georgia. Toxic (ephedronic) encephalopathy is characterized by development of severe, almost irreversible neurological disorders, affective disorders, and cognitive impairment. Consequently, the above-mentioned will result disability in homemade psychostimulant consumers and significant deterioration of their quality of life. The social drama of the disease arises from the fact that “ephedronic parkinsonism” appears to be the cause of severe disability in young people, even at a strong remission from drug addiction.

The situation is especially complicated by the fact that modern medicine has no known specific treatment for addiction caused by the use of drugs containing ephedrone and potassium permanganate. Therefore, getting positive treatment results in

such patients is more problematic compared to other types of drug addiction, such as in case of opioid addiction. However, it should be emphasized that unlike other forms of drug addiction, after cessation of homemade psychostimulant “Jeff” administration, the patient’s condition often does not improve: at that stage, the neurological symptoms stabilize and may slightly regress; in most cases they continue to progress and may cause narcotization relapse in the future.

Neurochemical mechanism of the action of -ephedrone-norepinephron, pseudoephedrone-containing artisanal psychostimulants consists in their ability to release catecholamines – noradrenaline and dopamine – from presynaptic nerve endings and stimulate central noradrenergic and dopaminergic receptors. It can be assumed that prolonged action of homemade psychostimulants leads to the depletion of dopaminergic structures, giving a stimulus to the development of prenatal disorders [1-7].

However, in addition to the effect of psychostimulants, the other causes of extrapyramidal disorders, such as manganese toxic effect may be considered as well. The high concentrations of this element (Mn) in the blood lead to development of manganism. The latter is associated with elevated levels of manganese in the brain. Manganese accumulates primarily in the areas known to contain high concentrations of non-heme iron: caudate nuclei, pale nucleus, black substance, and the subthalamic nucleus. Selective damages to the basal ganglia during manganese intoxication/poisoning may be associated with a high content of oxidative enzymes in the basal nuclei, resulting in conversion of non-toxic divalent manganese to toxic trivalent manganese with its further involvement in oxidative stress processes. The main pathogenetic mechanisms in manganism are: oxidative stress, mitochondrial dysfunction, exotoxicity and neurotransmitter dysfunction [8-10].

It has been suggested that one of the endogenous antioxidants of the human body – alpha-lipoic acid (thioctic acid), due to its wide spectrum of action [10-16], may affect certain pathogenetic mechanisms in manganism. Alpha-lipoic acid occurs during the oxidative decarboxylation of alpha-keto acids and performs many functions in the body. Here, we will draw attention to some of them: Alpha-Lipoic acid is referred to as a **universal antioxidant**. It is both fat- and water-soluble substance that is beneficial for protection from various types of oxidative stress, including intracellular oxidative stress. It is a well-known fact that accumulation of free radicals causes damage to cell DNA and mitochondria, impairment in ATP synthesis and, consequently, to a cell death. Alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid (reduced form of alpha-lipoic acid) are considered as strong antioxidants protecting cells from oxidative stress, reducing the risk of disease development caused by free radicals and slowing down the aging process. In addition to the above-mentioned, alpha-lipoic acid has shown a synergistic correlation with other antioxidants – it activates glutathione, vitamins C and E and cysteine/cystine systems.

Alpha-Lipoic acid is a cofactor for mitochondrial metabolism. In particular, as a cofactor it is involved in the oxidative decarboxylation of pyruvic acid and other keto acids, in its turn leading to the elimination of metabolic acidosis. In the aerobic environment, pyruvate enters mitochondria and via reacting with pyruvate dehydrogenase, transforms to acetyl-CoA, which is involved in the citric acid cycle (Krebs cycle). Certain coenzymes and cofactors are necessary for this reaction. Among them is alpha-lipoic acid. In conditions of alpha-lipoic acid deficiency, pyruvate accumulates in the cytosol and converts

to lactic acid. As indicated above, alpha-lipoic acid is a cofactor for the mentioned reaction. Alpha-lipoic acid deficiency leads to reduction in aerobic properties and aerobic threshold of the cell, which is of great importance for energy production, while increase in the concentration of alpha-lipoic acid results in conversion of pyruvate to acetyl-CoA and, consequently, enhancement of aerobic metabolism.

Alpha-lipoic acid has neuroprotective properties/effects – with suppressing inflammatory process in the CNS it helps to reduce cerebral edema caused by demyelination, normalize metabolism in nerve cells as well as facilitates entry of glucose into the nerve cells, while with increasing endoneurial blood circulation improves transmission of nerve impulses; stimulation of axon growth and branching has a positive effect on axonal transport.

Alpha-lipoic acid has chelating properties: inactivates heavy metals and the heavy metal salts. Reduced form of alpha-lipoic acid binds to heavy metal ions with its sulfhydryl radicals and reduces their toxicity. Based on the above-mentioned properties of alpha-lipoic acid, it has been suggested that this substance may affect the pathogenetic mechanisms of toxic encephalopathy caused by use of artisanal psychostimulants and be effective for treatment of this pathology.

Based on the above, the aim of this study was evaluation of the neurological disorders in the users of the homemade psychostimulants of ephedrone group and assessment of the efficacy of Thiogamma in their treatment.

Material and methods. 60 patients at the Narcological Clinic “Neogene” were enrolled into the study; enrollment was subject to the following criteria: diagnosis of mental and behavioral disorders associated with ephedrone use; withdrawal state. Toxic encephalopathy; age - 20-65 years; gender - male. The patients were selected and diagnosed for the study according to ICD-10 criteria. The study was conducted in compliance with bioethical principles, based on informed consent. The main study group (Group I) consisted of 45 patients and the control group (Group II) – of 15 patients. The study was anonymous and confidential.

Thiogamma drug (alpha-lipoic acid, meglumine salt, manufacturer WÖRWAG PHARMA) with a daily dose of 600 mg was added for a duration of one month, to the standard treatment regimen of the patients of the Group I in both inpatient and outpatient settings.

Initially, the prescribed drug was administered via intravenous (IV) drip, dissolved in 250 ml buffered saline, and then in tablet form on an empty stomach. The Thiogamma drug was selected purposefully, since alpha-lipoic meglumine salt has fewer side effects compared to ethylenediamine and trometamol salts.

The patients (both inpatient and outpatient) in the Group II were treated with placebo drug along with standard treatment for the same period. Clinical-neurological disorders of the patients were evaluated before and after one-month therapy course. Neurological examination and Unified Parkinson Disease Rating Scale - UPDSR - were used.

Results and discussion. The main complaints of the patients involved in the study before treatment were: general weakness, decrease or slowing in voluntary movements, loss of balance, speech deterioration (before comprehensive aphasia), stiffness/constraint, coordination impairment, presence of involuntary movements (limbs or head tremors, quick and convulsive jerking/ticks of facial muscles, etc...) difficulties in self-care.

In many cases, the gradual manifestations of the above neurological disorders was the reason for cessation of homemade psychostimulant “Jeff” (ephedrone group) use by the patients.

Prior to the study, neurological examination of patients in-

involved in the study revealed the following rate in developed symptoms: hypomimia – 100%, general bradykinesia – 80%, diffuse decline in muscle strength – 100%, increased muscle tones in plasticity – 80%, recovery of bone-tendon reflexes and their asymmetry – 70%, pathologic pyramidal symptoms – 60%, ataxia – 100%, coordination disorder – 100%, dysarthria and other speech disorders – 80%, limbs tremor – 60%, hyperkinesia of chorea-type – 20%, facial hemispasm – 20%, vegetative disorders (hyperhidrosis, hypersalivation, trophic disorders, etc...) – 80%.

Before treatment, according to the UPDSR scale, the mean score in patients of Group I was 39.5, and in patients of Group II – 39. As a result of treatment, on the UPDSR scale the scores of the patients of Group I decreased by 16%, and in patients of group II by 10%.

Narcotization with the homemade artisanal psychostimulant “Jeff” can be considered especially dangerous for the population of Georgia due to the easy access, low cost, simple technology, as well as the strongest narcogenic and toxic effects of the ingredients required for its manufacturing.

Toxic (ephedronic) encephalopathy is characterized by development of severe, almost irreversible neurological disorders, affective disorders, and cognitive impairment. Consequently, the above-mentioned will result disability in homemade psychostimulant users and significant deterioration of their quality of life. The social drama of the disease arises from the fact that “ephedronic parkinsonism” appeared to be the cause of severe disability in young people, even at a strong remission from drug addiction.

The situation is especially complicated by the fact that modern medicine has no known specific treatment for addiction caused by the use of drugs containing ephedrone and potassium permanganate.

Multiple studies have been conducted to evaluate the efficacy of one or other preparations in treatment of the users of homemade Ephedrone Psychostimulants. Clinical syndromes of toxic encephalopathy cannot be treated by Levodopa and other anti-Parkinson medications; in addition, there is no other effective therapy leading to reducing some symptoms of Parkinson’s disease and improving the quality of live (QoL) for these patients. Even when slight improvement is observed, it is short-term, consequently, the condition may grow progressively worse, despite the abstention from homemade artisanal drugs.

Treatment with Calcium-Sodium salts of EDTA (ethylenediaminetetraacetyl acid) is highly effective at early stages of toxic encephalopathy and results in moderate improvement in movement disorders. Treatment with choline alfoscerate and ethylmethylhydroxypyridine succinate leads to the correction of mainly intellectual-mnemonic and affective disorders.

Treatment with choline alpha phosphate and ethylmethylhydroxypyridine succinate results in the correction of mostly intellectual-mnemonic and affective disorders.

A pilot study using iron (Fe) supplements (Fe) in combination with chelation therapy has been conducted. The study results showed that iron supplements in combination with artificial therapy led to further improvement in neurological symptoms. According to the researchers, iron supplements lead to the reduction of Mn blood levels and to the improvement of damage caused by intoxication with this element [15].

Alpha-lipoic acid is an endogenous antioxidant produced in the body due to oxidative decarboxylation of alpha-keto acids. This affects the most pathogenic mechanisms of the body. Alpha-lipoic acid is an universal antioxidant, an essential cofactor

for mitochondrial metabolism, having neuroprotective effects and chelating properties. Due to the above mentioned, the study aimed at investigating the efficacy of preparation Thiogamma (alpha lipoic acid meglumine salt) in the treatment of neurological disorders among consumers of homemade Ephedrone Psychostimulants.

Based on the study materials it can be reported that the users of homemade ephedrone group psychostimulant ("Jeff"), had neurological disorders, mainly manifested with the symptoms of Parkinson's disease; with well-expressed dystonia, postural instability, pseudobulbar and vegetative syndromes.

Prior to the commencement of the study, neurological examination of the enrolled patients showed the following distribution of symptoms: hypomimia – 100%, general bradykinesia - 80%, diffuse decline in muscle strength - 100%, increased muscle tones in plasticity - 80%, recovery of bone-tendon reflexes and their asymmetry - 70%, pathologic pyramidal symptoms - 60%, ataxia - 100%, coordination disorder - 100%, dysarthria and other speech disorders - 80%, limbs tremor - 60%, hyperkinesia of chorea-type - 20%, facial hemispasm - 20%, vegetative disorders (hyperhidrosis, hypersalivation, trophic disorders, etc...) - 80%.

As a result of treatment, a decrease in the scores on the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) was observed in patients of both study groups, however, this decrease was more expressed in the patients of Group I where Thiogamma (alpha-lipoic acid meglumine salt) drug was added to the standard treatment protocol. The above results clearly speak to the efficacy of "Thiogamma" drug in treatment of neurological disorders caused by use of the homemade psychostimulants ("Jeff").

REFERENCES

1. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний. // ПМЖ. 2014;13:960.
2. Alipari ES, Ferris MJ. "Amphetamine mechanisms and actions at the dopamine terminal revisited" // J. Neurosci. 2013 May 22;33(21):8923-5.
3. Andruska KM, Racette AB. Neuromyology of Manganism. // Curr Epidemiol Rep. 2015 Jun;2(2):143-148. doi: 10.1007/s40471-015-0040-x. PMID: 26046010; PMCID: PMC4450773.
4. Ashok AH, Mizuno Y, Volkow ND, Howes OD. Association of Stimulant Use With Dopaminergic Alterations in Users of Cocaine, Amphetamine, or Methamphetamine: A Systematic Review and Meta-analysis. // JAMA Psychiatry. 2017 May 1;74(5):511-519. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0135. PMID: 28297025; PMCID: PMC5419581.
5. Boileau I, McCluskey T, Tong J, Furukawa Y, Houle S, Kish SJ. Rapid Recovery of Vesicular Dopamine Levels in Methamphetamine Users in Early Abstinence". Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2015.
6. Calipari ES, Ferris MJ. Amphetamine mechanisms and actions at the dopamine terminal revisited. // The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2013;33(21):8923–8925.
7. El Barky A.R., Hussein S.A., Mohamed T.M. The potent antioxidant alpha lipoic acid. //J. Plant Chem. Ecophysiol. 2017;2:1016.
8. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease". // Neurology. Jun 28. 2005;64(12):2021–8.
9. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past

and present--a pharmacological and clinical perspective. // J. Psychopharmacol. (Oxford). 2013 Jun;27(6):479-96.

10. Koob G.F., Arends M.A., Le Moal M. Drugs, addiction and the brain. Academic Press, Elsevier Inc: 2015; 351.
11. Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H., Jeon J.-H., Lee I.-K. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid // Curr. Med. Chem. 2014;21:3636–3645. doi: 10.2174/0929867321666140706141806.
12. Bahare Salehi, Yakup Berkay Yılmaz, Gizem Antika, et al. Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes // Published online 2019 Aug 9. doi: 10.3390/biom9080356
13. Smith A.R., Shenvi S.V., Widlansky M., Suh J.H., Hagen T.M. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress // Curr. Med. Chem. 2004;11:1135–1146. doi: 10.2174/0929867043365387.
14. Szeląg M, Mikulski D, Molski M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of α -lipoic acid and its metabolites. // J Mol Model. 2012 Jul;18(7):2907-16. doi: 10.1007/s00894-011-1306-y.
15. Tuschl K, Mills PB, Clayton PT. Manganese and the brain. Int Rev Neurobiol. 2013; 110: 277–312.
16. Wang GJ, Smith L, Volkow ND, et al. Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers.// Molecular Psychiatry. 2012;17(9):918–925.

SUMMARY

NEUROLOGICAL DISORDERS AMONG THE USERS OF HOMEMADE ARTISANAL EPHEDRONE PSYCHOSTIMULANTS AND INVESTIGATION OF THIOGAMMA EFFICACY IN THEIR TREATMENT

¹Asatiani N., ^{2,3}Todadze Kh.

¹Drug Addiction Clinic "Neogeni"; ²Tbilisi State Medical University; ³Center for Mental Health and Prevention of addiction, Tbilisi, Georgia

60 patients of the Narcological Clinic "Neogene" were enrolled into the study. The following participation criteria were used: a diagnosis of mental and behavioral disorders associated with ephedrone use; withdrawal state. Toxic encephalopathy; age - 20-65 years; gender - male. Patients were selected and diagnosed for the study according to ICD-10 criteria. The study was conducted in compliance with bioethical principles, based on informed consent. The main study group (Group I) consisted of 45 patients and the control group (Group II) – of 15 patients. The study strictly observed anonymity and confidentiality of the participants. Thiogamma drug (alpha-lipoic acid, meglumine salt, manufacturer WÖRWAG PHARMA) with a daily dose of 600 mg was added for a duration of one month, to the standard treatment regimen of the patients of the Group I in both inpatient and outpatient settings.

The patients (both inpatient and outpatient) in the Group II were treated with placebo drug along with standard treatment for the same period. Clinico-neurological disorders of the patients were evaluated before and after a one-month therapy course. Neurological examination and Unified Parkinson Disease Rating Scale - UPDRS - were used.

Based on the study materials it can be reported that the users of homemade ephedrone group psychostimulants ("Jeff") had neurological disorders, mainly manifested with the symptoms

of Parkinson's disease; with well-expressed dystonia, postural instability, pseudobulbar and vegetative syndromes.

As a result of the treatment, a decrease in the scores on the UPDRS was observed (improved condition) in patients of both groups, however, the improvement was greater expressed in the patients of Group I where Thiogamma (alpha-lipoic acid meglumine salt) drug was added to the standard treatment protocol. The above results clearly speak to the effectiveness of "Thiogamma" in the treatment of neurological disorders caused by the use of homemade psychostimulants ("Jeff").

Keywords: ephedron, manganese, "Jeff", ephedronic encephalopathy, alpha-lipoic acid, thiogamma.

РЕЗЮМЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИОГАММЫ В ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ДОМАШНИХ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ ЭФЕДРОНА

¹Асатиანი Н.Т., ²Тодадзе Х.Г.

¹Наркологическая клиника «Неоген»; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Центр психического здоровья и профилактики наркомании, Тбилиси, Грузия

Наркотизация кустарно изготовленным психостимулятором «Джеф» представляет особую опасность для населения Грузии ввиду доступности, дешевизны медикаментов, необходимых для его изготовления, простой технологии его получения и сильнейшего наркотического и токсического эффекта. Положение усугубляется отсутствием в современной наркологии средств лечения зависимости, вызванной употреблением препаратов, содержащих эфедрон и перманганат калия.

В исследовании приняли участие 60 стационарных пациентов наркологической клиники «Неоген» мужского пола, в возрасте 20-65 лет, с диагнозом психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением эфедрона, в состоянии отмены, токсическая энцефалопатия. Отбор и диагностирование пациентов для исследования осуществлялись в соответствии с критериями ICD-10. Исследование проводилось с учетом биоэтических принципов, на основе информированного согласия. Основную I группу составили 45 пациентов, II группу (контрольную) - 15 пациентов. Исследование было конфиденциальным.

В течение стационарного и амбулаторного периода лечения (один месяц) пациенты I группы в дополнение к стандартному лечению получали препарат тиогамма (соль мегалюмина альфа-липоевой кислоты) в суточной дозе 600 мг.

Во время стационарного и амбулаторного лечения пациентов II группы, помимо стандартного лечения, в течение того же периода получали плацебо. До лечения и после месячного лечебного курса оценены клинико-неврологические нарушения пациентов. Проведены неврологическое обследование и единая шкала оценки проявления паркинсонизма.

Основываясь на материалах исследования, следует заключить, что у пользователей кустарно изготовленного психостимулятора «Джеф» из группы эфедрона отмечались неврологические расстройства, что, в основном, проявлялось паркинсонизмом; отмечались дистония, постуральная нестабильность, псевдобульбарный и вегетативный синдромы.

В результате лечения у пациентов обеих групп наблюдалось снижение показателей унифицированной шкалы оценки проявлений паркинсонизма (улучшение состояния), хотя последний был более выражен у пациентов I исследуемой группы, в процесс лечения которых, наряду со стандартными медикаментами, был включен препарат тиогамма. Полученные в результате исследования данные указывают на эффективность препарата тиогамма в процессе лечения неврологических расстройств, вызванных потреблением кустарно изготовленного психостимулятора «Джеф».

რეზიუმე

თიოგამას ეფექტურობის განსაზღვრა ნევროლოგიური დარღვევების მკურნალობაში ეფედრონის კუსტარული ფსიქოსტიმულატორის მომხმარებლებში

¹ნ.ასათიანი, ²ხ.თოდაძე

¹ნარკოლოგიური კლინიკა "ნეოგენი"; ²თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ³ფსიქიკური ჯანმრთელობისა და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ნარკოტიზაცია კუსტარული ფსიქოსტიმულატორით „ჯეფი“, მისი დამზადებისთვის საჭირო მედიკამენტების ხელმისაწვდომობის, სიფის, დამზადების მარტივი ტექნოლოგიისა და მიღებული ნივთიერებათა ნარკვის უძლიერესი ნარკოგენული და ტოქსიკური ეფექტის გამო, განსაკუთრებულ საშიშროებას წარმოადგენს საქართველოს მოსახლეობისთვის. სიტუაციას ართულებს ის, რომ თანამედროვე ნარკოლოგიას არ გააჩნია ეფედრონისა და კალიუმის პერმანგანატის შემცველი პრეპარატების მოხმარებით გამოწვეული დამოკიდებულების სპეციფიკური მკურნალობის საშუალებები.

კვლევაში მონაწილეობა მიიღო ნარკოლოგიური კლინიკა „ნეოგენის“ 60-მა პაციენტმა (ასაკი - 20-65 წ., სქესი - მამრობითი); დიაგნოზი: ეფედრონის მოხმარებით გამოწვეული ფსიქიკური და ქცევითი აშლილობანი, აღკვეთის მდგომარეობა, ტოქსიკური ენცეფალოპათია. კვლევისთვის პაციენტების შერჩევა და დიაგნოსტიკა ხდებოდა ICD-10-ით გათვალისწინებული კრიტერიუმების მიხედვით. კვლევა ჩატარდა ბიოეთიკური პრინციპების სრული დაცვით, ინფორმირებული თანხმობის საფუძველზე, კონფიდენციალურად. ძირითად საკვლევ ჯგუფში (I ჯგუფი) გაერთიანებულ იყო 45 პაციენტი, საკონტროლო ჯგუფში (II ჯგუფი) - 15 პაციენტი.

ძირითადი ჯგუფის (I ჯგუფი) პაციენტების სტაციონარული და ამბულატორული მკურნალობის პერიოდში ერთი თვის განმავლობაში, სტანდარტულ მკურნალობასთან ერთად, ჩართული იყო პრეპარატი თიოგამა (ალფა-ლიპოის მჟავის მეგალუმინის მარილი), 600 მგ დღიური დოზით. საკონტროლო ჯგუფის (II ჯგუფი) პაციენტების სტაციონარული და ამბულატორული მკურნალობის პერიოდში, სტანდარტულ მკურნალობასთან ერთად, იგივე ხანგრძლივობით ჩართული იყო პლაცებო. მკურნალობამდე და ერთთვიანი თერაპიული კურსის შემდეგ შეფასდა პაციენტების კლინიკურ-ნევროლოგიური დარღვევები. გამოყენებული იყო ნევროლოგიური გამოკვლევა და პარკინსონიზმის შესაფასებელი უნიფიცირებული სკალა.

კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე გამო-

ტანილია დასკვნა, რომ ეფედრონის ჯგუფის კუსტარულად დაზადებული ფსიქოსტიმულატორების („ჯეფი“) მომხმარებლებს აღენიშნებათ ნევროლოგიური დარღვევები, რაც გამოიხატება, ძირითადად, პარკინსონიზმით (დისტონია, პოსტურალური არამდგრადობა, ფსევდოპულზალური და ვეგეტატიური სინდრომები).

მკურნალობის შედეგად ორივე საკლასი ჯგუფის პაციენტებს აღენიშნა პარკინსონიზმის შესაფასებელი უნიფიცირებული სკალის მაჩვენებლების შემცირება

(მდგომარეობის გაუმჯობესება), თუმცა, ეს უკანასკნელი უფრო მეტად იყო გამოხატული იყო I საკლასი ჯგუფის პაციენტებში, რომელთა მკურნალობის პროცესში სტანდარტულ მედიკამენტებთან ერთად ჩართული იყო პრეპარატი თიოგამა. ზემოაღნიშნული შედეგები მიუთითებს პრეპარატ თიოგამას ეფექტურობაზე კუსტარული ფსიქოსტიმულატორების („ჯეფი“) მოხმარებით გამოწვეული ნევროლოგიური დარღვევების მკურნალობის პროცესში.

COVID-19: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИК ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ

Фартушок Т.В.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

Возникновение и распространение новой коронавирусной инфекции. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила коронавирусную болезнь (COVID-19, SARS-CoV-2) пандемией [10]. На 7 июня 2020 г. в мире число инфицированных COVID-19 составило более 6 млн подтвержденных случаев инфицирования, количество смертей – более 394 000. В Украине на это время выявлено 26514 случаев заболевания, в том числе 12000 выздоровевших и 788 летальных. Число диагностируемых случаев составляет 500 в сутки. В последнее время наибольшее количество случаев диагностируется во Львовской области - 68 случаев в сутки, Черниговской и Киевской областях – 43 случая.

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 не исчезнет в популяции, и пока не понятно – будет ли повторяться эпидемия и станет ли она сезонной.

Существующие на сегодняшний день меры профилактики направлены на сдерживание роста заболеваемости, снижение рисков инфицирования, однако не могут гарантированно защитить от встречи с инфекцией

В связи с особенностями репродуктивной функции женщин и физиологическим прогрессирующим снижением возможности иметь беременность, начиная с 35 лет, влияние переменной “время” является критичным, особенно для женщин со сниженным овариальным резервом и старшего репродуктивного возраста.

Откладывание беременности на неопределенный срок у этих женщин является негативным прогностическим фактором для их шансов в отношении рождения здорового ребенка и может привести к тому, что лечение бесплодия станет невозможным.

Психологическое напряжение, тревога, депрессия у пациентов с бесплодием, обусловленные пандемией, усугубляются еще и пониманием отрицательного влияния откладывания лечения на перспективы иметь ребенка.

Нет убедительных данных, свидетельствующих о поражении вирусом ооцитов, сперматозоидов и эмбрионов, а также о специфическом отрицательном влиянии на плод и течение беременности.

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных, ассоциированных с поражениями верхних дыхательных путей от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома, пневмонии с острой дыхательной недоста-

точностью и осложнениями в форме острой сердечной или почечной недостаточности,

- Четыре рода коронавирусов: Alpha-, Beta-, Gamma- и Delta-coronavirus.

- Два вида Alphacoronavirus (HCoV-229E и HCoV-NL63) и два вида Betacoronavirus (HCoV-OC43 и HCoV-HKU1) круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ, и как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести.

- Два представителя рода Betacoronavirus: SARS-CoV и MERS-CoV являются возбудителями атипичной пневмонии и отнесены ко II группе патогенности. К этой группе отнесен Betacoronavirus-SARS-CoV (COVID-19).

Аббревиатура от английского CoronaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция 2019-nCoV.

Потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV (2019-nCoV) представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме, специфические осложнения которой могут включать вирусную пневмонию, влекущую за собой острый респираторный дистресс-синдром или дыхательную недостаточность с риском смерти.

Основные группы респираторных вирусов: *РНК-содержащие*

- Вирусы гриппа А, В, С (*Orthomyxoviridae*)
- Парамиксовирусы (*Paramyxoviridae*) включают три рода:
 - *Paramyxovirus* вирусы парагриппа человека (ВПГЧ) 1, 2, 3, 4-го типов, болезни Ньюкасла, парагриппа птиц и паротита;

- *Pneumovirus* – респираторно-синцитиальный вирус (РСВ);

- *Morbillivirus* – вирус кори

- Респираторные коронавирусы (*Coronaviridae*)

- Респираторные реовирусы (*Reoviridae*)

- Пикорнавирусы (*Picornaviridae*)

- собственно возбудителями ОРЗ являются риновирусы (*Rhinovirus*, более 100 серовариантов), а также некоторые сероварианты вирусов Коксаки и ЕСНО (*Enterovirus*)

ДНК-содержащие

- Респираторные аденовирусы (*Adenoviridae*)

Пути передачи: воздушно-капельный (при кашле, чхании, разговоре); воздушно-пылевой; фекально-оральный; контактный.

Факторы передачи - воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные вирусом.

Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CovB семейства Coronaviridae; II группа патогенности (SARS-CoV и MERS – CoV).

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника.

Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 в настоящее время отсутствуют.

Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, нестойкий и возможно повторное заражение.

До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. В 2002 г. эпидемия атипичной пневмонии вызвана коронавирусом SARS-CoV. За период эпидемии в 37 странах зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 г. новых случаев не зарегистрировано.

В 2012 г. появился коронавирус MERS-COV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS). Циркулирует по нервным волокнам. Зарегистрировано 2519 случаев заболеваний, из них более 866 со смертельным исходом.

В 2019 г. появился коронавирус SARS-CoV-2 первоначальный источник инфекции не установлен. Первые случаи заболевания могли быть связаны с посещением рынка морепродуктов в г. Ухани (провинция Хубэй, КНР). В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время нет статистически значимых данных о потенциальном влиянии нового коронавируса на гаметогенез у женщин. В Европейском обществе репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) предполагают, что ооциты и эмбрионы не имеют рецепторов для SARS-CoV-2 и вряд ли могут быть инфицированы новым коронавирусом. Более того, в ESHRE отмечают, что zona pellucida обеспечивает высокий уровень защиты ооцитов и эмбрионов [1].

Таблица 1. Заболевания, вызванные респираторными вирусами

Синдром	Частые причины	Менее распространенные причины
Бронхиолит	Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ)	Вирусы гриппа Вирусы парагриппа Аденовирусы Риновирусы
Простуда	Риновирусы Коронавирусы	Вирус гриппа Вирусы парагриппа Энтеровирусы Аденовирусы Метапневмовирусы человека РСВ
Круп	Вирусы парагриппа	Вирусы гриппа РСВ
Гриппоподобные заболевания	Вирусы гриппа	Вирусы парагриппа Аденовирусы
Пневмония	Вирусы гриппа РСВ Аденовирусы Коронавирусы	Вирусы парагриппа Энтеровирусы Риновирусы Метапневмовирусы

Таблица 2. Определение случая заболевания COVID-19

Подозрительный	Вероятный	Подтвержденный
Клинические проявления острой респираторной инфекции: температура тела выше 37,5°C и один или более следующих признаков: •кашель – сухой или со скудной мокротой, •одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, •насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO ₂) ≤95%, •боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы: слабость, головная боль, аносмия, диарея. !При отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.	1) Клинические проявления острой респираторной инфекции+эпидемиологический анамнез •возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов, •тесные контакты за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, которые в последующем заболели, •тесные контакты за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз COVID-19, •работа с больными с подтвержденными и подозрительными случаями COVID - 19. 2) Проявление тяжелой пневмонии, с характерными изменениями в легких. 3) Подозрительный случай при невозможности проведения исследования на наличие РНК SARS-CoV-2	Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 вне зависимости от клинических проявлений COVID-19 – это потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-COV-2.

Таблица 3. Кодирование статистической информации при наличии подозрения или установленного диагноза коронавирусной инфекции COVID-19

<p>Вирус идентифицирован – N 07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID – 19 (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов).</p> <p>Вирус не идентифицирован – N 07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID - 19 (COVID - 19 диагностируется клинически или эпидемиологически, однако лабораторные исследования неубедительны или недоступны).</p> <p>Подозрительный</p> <ul style="list-style-type: none"> • Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию – Z 03.8. • Контакт с больным коронавирусной инфекцией – Z 20.8 • Скрининговое обследование с целью выявления коронавирусной инфекции – Z 11.5 	<p>При наличии пневмонии, вызванной COVID – 19 рубрики J12-J18 используются в качестве дополнительных кодов</p> <p>Примеры формулировки диагнозов и кодирование COVID - 19 по МКБ –10.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Новая коронавирусная инфекция COVID - 19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, внебольничная двусторонняя пневмония. Острая дыхательная недостаточность (ОДН). • Новая коронавирусная инфекция COVID - 19 (подтвержденная), тяжелая форма, внебольничная двусторонняя пневмония. • Подозрение на новую коронавирусную инфекцию COVID - 19, тяжелая форма, внебольничная двусторонняя пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ОДН.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Клинические особенности COVID – 19. Инкубационный период - от 2 до 14 суток.

Формы COVID – 19 - легкая, средняя, тяжелая.

Клинические симптомы: >90% повышение температуры тела; 80% кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты); 55% одышка; 44% утомляемость; >20% ощущение заложенности в грудной клетке, миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение.

Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заражения.

Клинические проявления: ОРВИ легкого течения; пневмония, в т.ч. с ОДН; ОРДС; Сепсис; Септический шок.

Выписка пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID - 19 разрешается при отсутствии клинических проявлений болезни и получении двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS –CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня.

Диагностика COVID – 19

Диагностика COVID-19 проводится на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и лабораторных исследований (рис.1).

Диагностика COVID-19

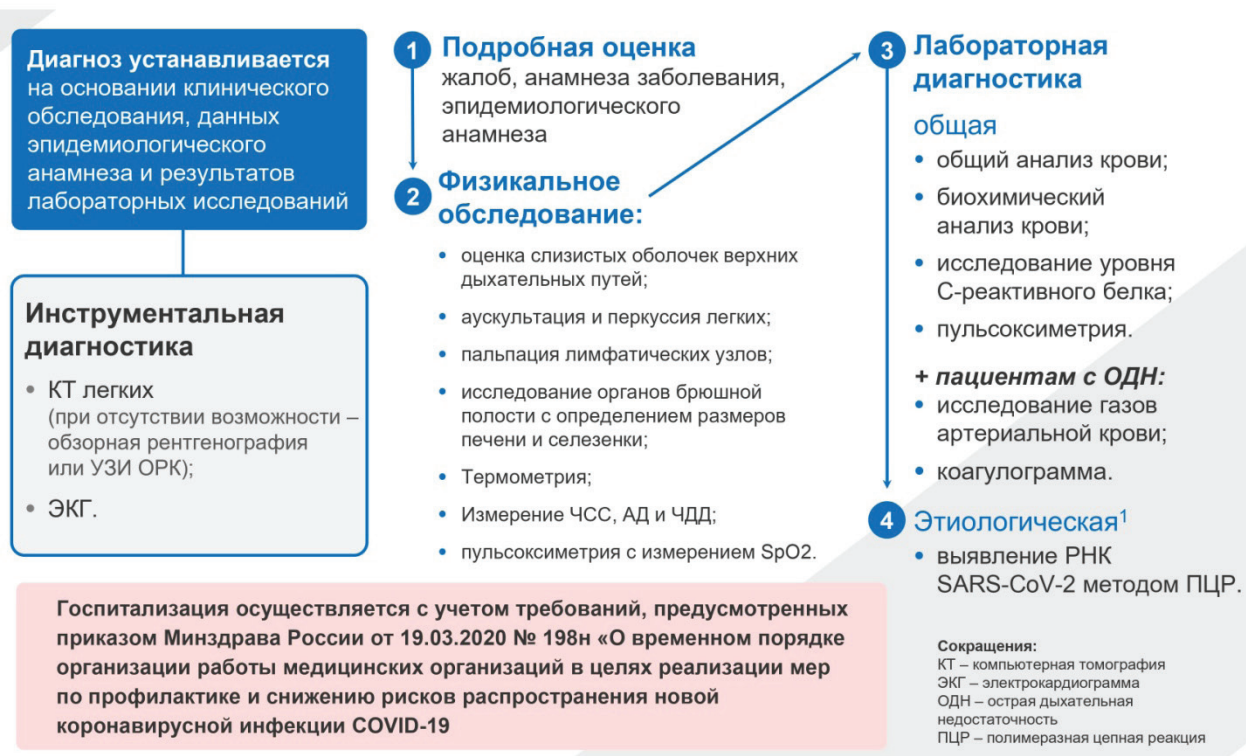


Рис. 1. Диагностика COVID-19

Эпидемиологический анамнез включает наличие зарубежных поездок до 14 дней до дебюта симптомов, а также наличие контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами с лабораторно подтвержденным COVID – 19 (рис. 2).

Лабораторная диагностика COVID-19 основана на качественном выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки и/или ротоглотки (рис. 3).

Алгоритм действий врача по обследованию пациентов

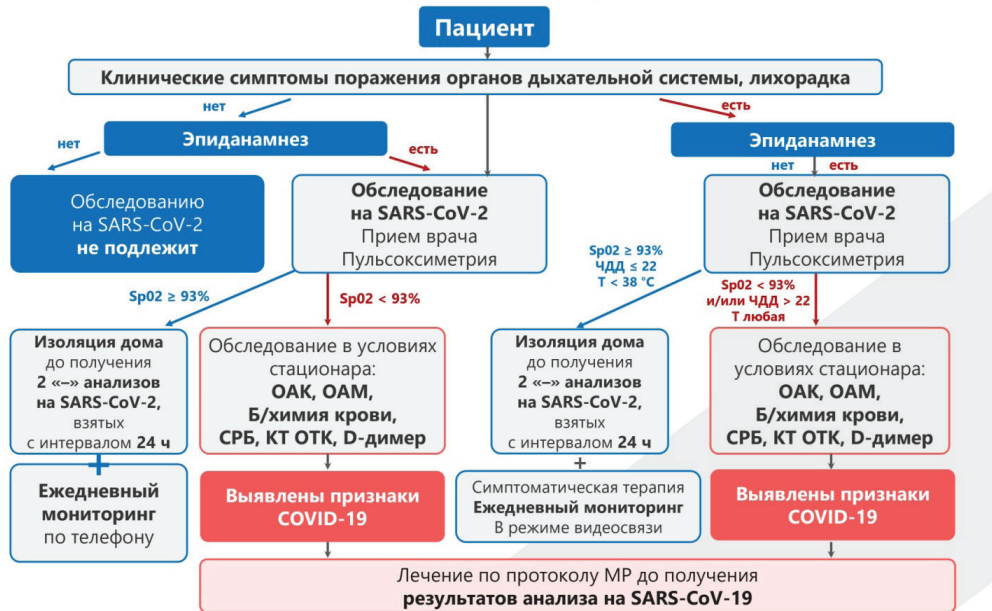


Рис.2. Алгоритм действий врача по обследованию пациентов

БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДИАГНОСТИК



Рис. 3. Биологический материал для диагностики

В качестве дополнительного биоматериала могут быть использованы мокрота, промывные воды бронхов (бронхоальвеолярный лаваж), эндотрахеальный или назофарингеальный секрет, цельная кровь, сыворотка крови, слюна, фекалии, биопсийный или аутопсийный материал легких [6].

Несовершенство имеющихся в настоящее время диагностических систем может привести к получению ложноотрицательных результатов. Это обуславливает необходимость комплексной диагностики пациентов, включающей лабораторные (общий и биохимический анализ крови, уровень

C-реактивного белка и сатурации кислородом) и лучевые методы исследования (рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки) [12].

Наряду с ПЦР, определение антител классов G и M выступает в качестве исследования, обладающего высокой диагностической ценностью (рис. 3). Такой анализ не только позволит определить реальную долю переболевших людей в популяции, но и выявить потенциальных доноров плазмы крови, необходимой для изучения ее эффективности в лечении пациентов с COVID-19.

На текущий момент неизвестно, насколько устойчивым является иммунитет к SARS-CoV-2, и отсутствуют данные о повторном инфицировании новым коронавирусом[4].

Лабораторная диагностика COVID-19

Ранняя диагностика инфицированных: обнаружение вируса в биологическом материале; обнаружение генетического материала SARS-CoV-2 (ПЦР-анализ); обнаружение антигена вируса SARS-CoV-2 (методы иммунохимического анализа); обнаружение специфических антител класса IgM.

Поздняя диагностика инфицирования, а также оценка противовирусного иммунитета – обнаружение специфических антител класса IgG в крови пациента.

Динамика инфицирования и образования антител к вирусу SARS-CoV-2 представлена на рис. 4.

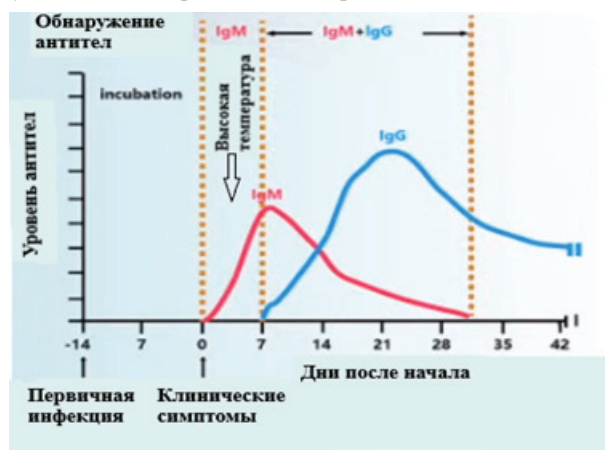


Рис. 4. Динамика инфицирования и образования антител к вирусу SARS-CoV-2

Детектируемый уровень антител обнаруживается на 9-14 день для IgM и на 14 день для IgG (100% пациентов имели IgG после 14 дня болезни).

Обнаружение IgG еще не означает, что пациент не инфицирован, 50% пациентов с умеренным и 23% с легким течением имели РНК вируса спустя 20 дней после болезни.

Обнаружение вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР

- В качестве материала используется мазок из слизистых верхних дыхательных путей;

- Экстракция нуклеиновой кислоты вируса из биологического материала – преобладают мануальные методики, отягощенные большим количеством ошибок. Как следствие, РНК вируса теряется в процессе выделения.

- Амплификация и детекция генетического материала вируса

Обнаружение антигена вируса SARS-CoV-2 .

- На автоматическом анализаторе возможно обнаружить антиген вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале

- В качестве биологического материала рекомендуется использовать мазок из слизистой верхних дыхательных путей, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж.

- Диагностическая эффективность теста приближается к молекулярно-биологическим методам (ПЦР).

- Процедура анализа не требует специальных аналитических навыков.

Алгоритм обследования на COVID-19 представлен на рис.5.

Обнаружение специфических антител к вирусу SARS-CoV-2

- Методы иммунохимического анализа позволяют за непродолжительное время обнаружить антитела класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 в крови человека

- Интерпретация результата происходит как автоматически, так и в ручную

- Клиническая чувствительность – 100%, клиническая специфичность – 96,7%.

Цель определения антител к вирусу SARS-CoV-2

Диагностика заболевания

- положительный результат – обнаружение свидетельствует об активной фазе заболевания, обнаружение IgG может свидетельствовать как о наличии заболевания, так и о том, что пациент переболел инфекцией COVID-19.

Алгоритм обследования на Covid-19



Рис. 5. Алгоритм обследования на COVID-19

Таблица 4. Дифференциальная диагностика COVID-19

	COVID-19	ОРВИ	Грипп
Длительность инкубационного периода	От 1 до 14 дней (в среднем 5 дней)	Не более 3 дней	Не более 3 дней
Острое начало	-	-	+
Высокая лихорадка	+	-	+
Слабость	+	-	+
Одышка и затрудненное дыхание	+	+/-	+/-

• отрицательный результат не позволяет исключить наличие инфекции COVID-19. Причина – серонегативное окно может достигать 15-20 дней от момента инфицирования и 7-9 дней от момента начала клинических проявлений.

Оценка иммунного статуса переболевших

• метод определения популяции для которой может быть снят карантин

• определение доноров для сдачи плазмы с целью получения вирус-инактивирующих антител

Динамика иммунного ответа

• Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 отсутствуют.

• Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, нестойкий.

• Достоверных данных о повторных заражениях нет.

• Выделение вирусной РНК уменьшается с разрешением симптомов и может продолжаться от нескольких дней до недели. Обнаружение РНК во время выздоровления не обязательно указывает на активность возбудителя.

• Клиническое выздоровление коррелирует с обнаружением антител IgM и IgG, которые сигнализируют о развитии иммунитета.

Мониторинг течения инфекции

• Оценка дыхательной функции: исследование газов крови и кислотно-основного состояния, а также метаболитов (глюкоза, лактат)

• Оценка тяжести течения инфекции и раннее обнаружение осложнений:

- оценка септических осложнений и генерализации инфекции – маркеры воспаления: прокальцитонин, С-реактивный белок, ферритин;

- оценка нарушений системы гемостаза (коагулопатические осложнения) – коагулограмма (ПТВ, АЧТВ, фибриноген), D-димеры;

- прогнозирование отрицательной динамики инфекции: отношение нейтрофилы / лимфоциты, отношение тромбоциты/лимфоциты, число тромбоцитов.

Мониторинг течения инфекции COVID-19: уровень D-димеров

• В соответствии с рекомендациями Международного общества Тромбоз и Гемостаз (ISTH) пациентам с диагностированной инфекцией COVID-19 рекомендуется ежедневный контроль уровня D-димеров

• Концентрация D-димеров значительно увеличивается у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19, причем уровень этого маркера прямо коррелирует с летальностью

• Уровень D-димера более 1000 нг/мл (>1 мкг/мл) позволяет клиницистам идентифицировать пациентов с COVID-19 с высоким риском осложнений и плохим прогнозом на ранней стадии

Мониторинг течения инфекции COVID-19: уровень С-реактивного белка

• Рекомендовано ежедневное исследование уровня С-реактивного белка для стационарных пациентов с COVID-19 (CDC, IFCC, AACCC).

• СРБ > 30 мг/л свидетельствует о тяжелом течении COVID-19 инфекции и высокой вероятности неблагоприятного прогноза.

• Высокий уровень СРБ коррелирует с тяжестью дыхательной недостаточности и вероятностью развития вирусемии и вирусного сепсиса.

• Уровень СРБ может использоваться для сортировки пациентов с COVID-19 инфекции при поступлении в стационар.

Мониторинг течения инфекции COVID-19: уровень прокальцитонина

• Рекомендовано ежедневное исследование уровня прокальцитонина для стационарных пациентов с COVID-19.

• У пациентов с легким и умеренным течением инфекции COVID-19 отмечаются уровни прокальцитонина <0,25 нг/мл (у большинства >0,1 нг/мл).

• Рост прокальцитонина >0,25 нг/мл является одним из критериев начала антибиотикотерапии при инфекциях нижних дыхательных путей.

• Уровень прокальцитонина >0,5 нг/мл свидетельствует о тяжелом течении и вероятном присоединении бактериальной инфекции.

При вирусных гастроэнтеритах ведущим будет поражение желудочно-кишечного тракта, симптомы поражения дыхательных путей, как правило, выражены минимально.

Во всех подозрительных случаях показано обследование на SARS-CoV-2 и возбудителей других респираторных инфекций.

COVID-19 и беременность

Опыт наблюдения за беременными больными инфицированными COVID-19 ограничен, а количество больных включенных в исследование – незначительное. В одном сообщенном случае, беременной женщине на 30 неделе беременности требовалась искусственная вентиляция легких и кесарево сечение [11]. Существуют опубликованные данные о том, что MERS и SARS оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности, учитывая следующие явления: выкидыш, невынашивание, внутриутробная задержка развития плода и смерть матери [5]. При наличии острого респираторного синдрома (серия из 12 беременных), летальность составила 25%. Другие осложнения охватывали острый респираторный дистресс-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, почечную недостаточность, вторичную бактериальную пневмонию и сепсис. Кроме того, у беременных, необходимость в

ИВЛ была втрое чаще по сравнению с небеременными женщинами. Среди 7 случаев инфицирования в течение первого триместра 4 закончились самопроизвольным абортom. Недоношенность наблюдалась у 4 из 5 женщин с SARS после 24 недель беременности. Также сообщалось о поражении плода и преждевременных родах, в случае если заражение произошло в третьем триместре [8]. Существует мнение о существовании риска внутриутробной передачи вируса от матери к плоду до родов [3]. Однако, по мнению большинства экспертов, значительно больший риск инфицирования от матери является именно у новорожденных [9]. Пока нет данных о том, что беременные женщины более восприимчивы к COVID-19, чем общая популяция. Однако известно, что беременность все же является фактором риска тяжелого течения заболеваний и смерти при вспышках гриппа [7].

Специфика лечения COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц представлена на рис.6. При тяжелом и среднетяжелом течении заболевания до 12 нед. гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений рекомендуется прерывание беременности после излечения инфекционного процесса.

На сегодняшний день не существует специфического лечения COVID-19, в том числе у беременных. Первоначально следует отметить, что ВОЗ, RCOG, RANZCOG не выделяют беременных в группу высокого риска инфицирования SARS-CoV-2. Однако адаптационные изменения, характерные для беременности, такие как увеличение объема циркулирующей крови, повышение потребности в кислороде, а также определенные иммунологические изменения могут способствовать высокой восприимчивости к инфекциям и увеличению риска развития осложнений.

Более того, необходимо учитывать опыт предыдущих эпидемий коронавирусных инфекций – SARS- и MERS. Так, во время эпидемии SARS (тяжелый острый респираторный дистресс-синдром) в 2002-2003 годах отмечены случаи материнской смертности, самопроизвольные выкидыши в первом триместре, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды. Во время эпидемии MERS (ближневосточный респираторный синдром) в 2012 г зарегистрированы случаи материнской и перинатальной смертности, преждевременные роды. Вертикальная передача вируса SARS-CoV и MERS-CoV не подтверждена, но у беременных наблюдалось более тяжелое клиническое течение инфекций по сравнению с небеременными женщинами. Принимая во внимание указанные факты, необходимо тщательно наблюдать за беременными и контролировать соблюдение всех мер профилактики (самоизоляция, частое мытье рук, ношение маски, дезинфекция поверхностей и прочее).

COVID - 19 и грудное вскармливание

Согласно имеющимся данным, вирус SARS-COV-2 не обнаружен в грудном молоке женщин с COVID - 19. В ранее упомянутых рекомендациях ВОЗ, CDC и RCOG указано, что грудное вскармливание COVID-положительными матерями возможно при соблюдении мер предосторожности (ношение маски, мытье рук, дезинфекция поверхностей). Вопрос о возможности грудного вскармливания решается в зависимости от состояния матери и новорожденного по согласованию с акушер-гинекологом и неонатологом. После каждого применения молокоотсоса устройство следует тщательно промыть в соответствии с рекомендациями производителя [2].

Специфика лечения COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц

Этиотропное

В настоящее время не разработано.

В качестве этиотропной терапии возможно назначение противовирусных препаратов с учетом их эффективности против нового коронавируса по жизненным показаниям.

Назначение препаратов лопинавир+ритонавир возможно в случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода

Рибавирин и рекомбинантный интерферон бета-1b **противопоказаны** к применению во время беременности

Патогенетическое

- Жаропонижающим препаратом первого выбора является парацетамол;

Симптоматическое

- Возможно применение муколитических средств и бронходилататоров
- Необходима адекватная респираторная поддержка

Акушерская тактика

Определяется несколькими аспектами:

- тяжестью состояния пациентки,
- состоянием плода,
- сроком гестации

Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также в случае непредотвратимости / неизбежности летального исхода матери с целью попытки сохранения жизни плода.

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения.

Рис. 6. Специфика лечения COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц

Специфика антибактериальной терапии COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц

При **осложненных формах** инфекции антибактериальная терапия должна быть **назначена внутривенно** в течение **первых 2-3 часов** после госпитализации



При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии:

- цефалоспорины III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид.

При третичной бактериальной пневмонии:

- цефалоспорины IV поколения ± макролид;
- карбапенемы;
- ванкомицин;
- линезолид.

Противопоказанным при беременности

- тетрациклины;
- фторхинолоны;
- сульфаниламиды.

Рис. 7. Специфика антибактериальной терапии COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц

Таблица 5. Акушерская тактика при COVID - 19

При тяжелом и среднетяжелом течении заболевания до 12 недель гестации рекомендуется прерывание беременности после излечения инфекционного процесса		
<p>Досрочное родоразрешение путем операции кесарева сечения показано при:</p> <ul style="list-style-type: none"> • невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ или при прогрессировании дыхательной недостаточности • развитии альвеолярного отека легких • при рефрактерном септическом шоке 	<p>В сроке беременности экстренное кесарево сечение</p> <ul style="list-style-type: none"> • до 20 недель – можно не проводить • 20-23 недели – проводится для сохранения жизни матери • более 24 недель – для спасения жизни матери и плода 	<p>Критерии выписки из стационара беременных и родильниц</p> <ul style="list-style-type: none"> • нормальная температура тела в течение 3 дней • отсутствие симптомов поражения респираторного тракта • восстановление нарушенных лабораторных показателей • отсутствие акушерских осложнений • двукратный отрицательный результат на наличие РНК SARS-CoV-2 с интервалом не менее 1 день
<p>При отказе от прерывания беременности до 12-16 недель – биопсия ворсин хориона или плаценты; с 16 недель – амниоцентез</p>		

Таблица 6. Тактика ведения новорожденных в условиях пандемии коронавируса COVID - 19

Маршрутизация новорожденных высокого риска по развитию COVID-19 основывается на выделении групп риска в зависимости от инфицирования матери	
Потенциально инфицирован:	Требования:
<ul style="list-style-type: none"> • подтвержденная инфекция у матери в период от 14 дней до рождения и от рождения до 28 дня постнатального периода; • мать находилась на самоизоляции после контакта с инфицированным. <p>Инфицирован:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при положительном результате на наличие SARS-CoV-2 в биоматериале, вне зависимости от наличия или отсутствия клинической картины 	<ul style="list-style-type: none"> • заранее выделенная врачебно экстренная бригада для новорожденного; • мазки из носа и ротоглотки на COVID – 19 берутся сразу после перемещения из родильного зала (1, 3, 70-10 день жизни). • предметы диагностики и лечения, средства ухода индивидуального использования для каждого ребенка; врачи, медсестры и другой персонал должны находиться в средствах индивидуальной защиты; • после рождения ребенок должен быть изолирован в специально выделенном отделении. <p>Не рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсроченное пережатие пуповины; • контакт мать-ребенок; • вакцинация и неонатальный скрининг (откладываются)

При необходимости реанимационная помощь оказывается в свободном родильном зале или в специально выделенном помещении в соответствии с клиническими рекомендациями.

Таблица 7. Профилактика коронавирусной инфекции
Меры неспецифической профилактики направлены на:

Источник инфекции	Механизм передачи	Контингент	Специфическая профилактика
<ul style="list-style-type: none"> изоляция больных и лиц с подозрением на заболевание назначение этио-тропной терапии 	<ul style="list-style-type: none"> соблюдение правил личной гигиены использование одноразовых медицинских масок использование средств индивидуальной защиты для медработников проведение дезинфекционных мероприятий утилизация медицинских отходов класса В; транспортировка больных специальным транспортом 	<ul style="list-style-type: none"> элиминационная терапия (“промыв-ка” носа раствором NaCl) местное использование лекарств, обладающих барьер-ными функциями своевременное обращение в медицинские организации при появлении симптомов 	<ul style="list-style-type: none"> в настоящее время средства специфической профилактики COVID - 19 не разработаны Медикаментозная профилактика для взрослых интраназальное введение рекомбинантного интерферона альфа для беременных только введение рекомбинантного интерферона альфа 2b Химиопрофилактика гидроксихлорохин, при недоступности мефлохин

Таблица 8. Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинской организации

При поступлении в приемное отделение медицинской организации с характерными симптомами и данными эпидемиологического анамнеза	
<ul style="list-style-type: none"> извещение руководителя медицинской организации о выявленном пациенте и его состоянии; решение вопроса об изоляции пациента; медицинский работник должен использовать средства индивидуальной защиты (СИЗ); наблюдение пациента до приезда и передачи его специализированной выездной бригаде скорой медицинской помощи; утилизация СИЗ, обработка рук и обуви, смена комплекта одежды после медицинской эвакуации пациента; рот и горло прополаскивают 70% этиловым спиртом, в нос и в глаза закапывают 2% раствор борной кислоты 	<ul style="list-style-type: none"> организация сбора биологического материала медицинских работников и лиц, находившихся с ним в контакте; дезинфекция приемного отделения; в случае подтверждения диагноза COVID-19 в стационаре выявить лиц, имевших контакт с пациентом; Медицинские отходы, в т.ч. биологические выделения пациентов, утилизируются в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями, применяемыми к отходам класса В.

Выводы. 1. В настоящее время беременные не относятся к группе высокого риска COVID-19, однако по опыту прошлых эпидемий необходимо быть настороженными в отношении возможного тяжелого течения этой инфекции у беременных. В группу высокого риска входят беременные с экстрагенитальными заболеваниями (сердечно-сосудистыми, заболеваниями органов дыхательной системы (пневмонией, бронхиальной астмой), диабетом, аутоиммунными заболеваниями, опухолями), оперативными вмешательствами в анамнезе, отягощенным акушерским анамнезом, беременные во втором и особенно в третьем триместре.

2. На текущий момент течение COVID-19 у беременных схоже с таковым по общей популяции, нет четких доказательств вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2, а также нет данных, свидетельствующих о тератогенном воздействии вируса SARS-CoV-2. Однако необходимо с осторожностью подходить к выбору медикаментозной терапии с учетом потенциального тератогенного воздействия. Следует отметить, что вирус SARS-CoV-2 не обнаружен в образцах амниотической жидкости, грудного молока, плаценты и выделений из влагалища.

3. Грудное вскармливание COVID-19-положительными матерями разрешено при условии соблюдения мер предо-

сторожности (ношение маски, мытье рук) и с согласия неонатолога и акушера-гинеколога. Следует подчеркнуть, что наличие COVID-19 у беременной не является показанием к кесареву сечению или изменению плана в критическом состоянии, при котором родоразрешение может улучшить состояние матери.

4. Что касается гинекологических операций, согласно рекомендациям международных сообществ плановые оперативные вмешательства минимизированы. В случае необходимости проведения операции COVID-19-положительной пациентке рекомендуется отложить оперативное лечение до выздоровления, если это представляется возможным.

Безусловно, необходимы дальнейшие крупные исследования различных аспектов в патогенезе COVID-19 и эффективности диагностических тестов на SARS-CoV-2, изучение и разработка потенциальных препаратов для специального лечения COVID-19 и разработка вакцин против нового коронавируса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assisted reproduction and Covid-19. An updated statement from ESHRE. 2 April 2020 Accessed April 05.2020 Available

- ab https://www.eshre.eu/Press_Room/ESHRE-News
2. Centers for Disease Control and Prevention, Coronavirus disease (COVID – 19) and breastfeeding, Accessed March 25, 2020. Available at <http://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-infections/COVID-19-and-breastfeeding.html>.
3. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 07;395[10226]:809–15.
4. Chen S, Xiong S, Bao L, Shi Y Convalescent plasma as a potential therapy for COVID – 19. *The Lancet Infectious Diseases* 2020 [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9).
5. Favre G., Pomar L., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2020 Apr 17];0[0]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30157-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30157-2/abstract)
6. FDA Accelerates emergency use authorization (EUA) summary SARS- COV-2 ASAY (Rutgers Clinical genomics Laboratory)/ April 20, 2020. Available at <https://www.fda.gov/media/13675/download> Accessed
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic Influenza and Pregnant Women - Volume 14, Number 1-January 2008 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cited 2020 Apr 17]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/1/07-0667_article
8. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2020 Apr 17];0[0]. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30197-6/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30197-6/abstract)
9. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020 10;12[2].
10. Sohrabi C., Alsafi Z., O'Neill N., Khan M., Kerwan A., Al-Jabir A., et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020 Apr;76:71-6.
11. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. *Clin Infect Dis* [Internet]. [cited 2020 Apr 17]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa200/5771323>
12. Xiao A.T., Tong Y.X., Zhang S. Fomit –negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid detection. *Journal of Virology*. 2020 [Online ahead of print <http://doi.org/10.1002/jnk.25855>

SUMMARY

COVID-19: TOPICAL ISSUES OF CLINIC ACTIVITIES DURING A PANDEMIC

Fartushok T.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

World Health Organization has declared coronavirus disease (COVID-19, SARS-CoV-2) a pandemic. There is little evidence regarding the negative impact of COVID-19 infection on wom-

en's reproductive health. Previous coronavirus outbreaks that occurred in previous years are known to include severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2002-2003 and Middle East respiratory syndrome (MERS), which was first reported in 2012. So far, there is no evidence that pregnant women are more susceptible to COVID-19 than the general population. This short review provides a review of the scientific literature, which highlights the classification of respiratory viruses, transmission routes, transmission factors, virus-related diseases, case determination of COVID-19, clinical symptoms of COVID-19, laboratory diagnostics of COVID-19, algorithm the doctor's actions to examine patients, the impact on pregnancy, the treatment of pregnant women, women in childbirth and puerperas, as well as tactics of managing newborns in a pandemic, measures to prevent spread in a medical institution are highlighted.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, MERS, pandemic, pregnant, complications.

РЕЗЮМЕ

COVID-19: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛИНИК ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ

Фартушок Т.В.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина

Всемирная организация здравоохранения объявила коронавирусную болезнь (COVID-19, SARS-CoV-2) пандемией. Существует недостаточно данных о негативном влиянии инфицирования COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. Известно, что предыдущие вспышки коронавируса характеризовались тяжелым острым респираторным синдромом – severe acute respiratory syndrome (SARS) в 2002-2003 гг. и респираторным синдромом на Ближнем Востоке – Middle East respiratory syndrome (MERS), о котором впервые сообщили в 2012 г. По сей день не имеется данных о большей восприимчивости беременных женщин к COVID-19 в сравнении с общей популяцией. В обзоре представлен анализ научной литературы по вопросам классификации респираторных вирусов, путях из передачи, факторах, способствующих их распространению, клинических симптомах и лабораторной диагностики COVID-19. Рассматриваются алгоритм действия врача по обследованию пациентов, влияние вируса на течение беременности и тактика ведения новорожденных в условиях пандемии, мероприятия по недопущению распространения вируса в медицинском учреждении.

რეზიუმე

COVID-19: კლინიკების საქმიანობის აქტუალური საკითხები პანდემიის დროს

ტ.ფარტუშოკი

ლვოვის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ კორონავირუსული დაავადება (COVID-19, SARS-CoV-2) პანდემიად გამოაცხადა. არსებობს არასაკმარისი მონაცემები COVID-19-ით ინფიცირების უარყოფითი გავლენის

შესახებ ქალის რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე. ცნობილია, რომ კორონავირუსის წინა აფეთქებები ხასიათდებოდა მძიმე მწვავე რესპირაციული სინდრომით - Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS, 2002-2003 წწ.) და მწვავე რესპირაციული სინდრომით ახლო აღმოსავლეთში - Middle East Respiratory Syndrome (MERS, 2012 წ.). მონაცემები, საერთო პოპულაციასთან შედარებით, ორსულების მეტი მიმდებლობის შესახებ COVID-19-ის მიმართ დღემდე არ არსებობს.

სტატიაში წარმოდგენილია სამეცნიერო ლიტერ-

ატურის ანალიზი რესპირაციული ვირუსების კლასიფიკაციის, მათი გადაცემის გზების, გავრცელების ხელშემწყობი ფაქტორების, კლინიკური სიმპტომების და COVID-19-ის ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის შესახებ. განხილულია ექიმის მოქმედების ალგორითმი პაციენტების კვლევის, ორსულობის მიმდინარეობაზე ვირუსის გავლენის და პანდემიის პირობებში ახალშობილების მართვის ტაქტიკის თვალსაზრისით, ასევე, სამედიცინო დაწესებულებაში ვირუსის გავრცელების საწინააღმდეგო ღონისძიებები.

IMPACT OF HOUSEHOLD MICROWAVE OVEN NON-IONIZING RADIATION ON BLOOD PLASMA CORTISOL LEVELS IN RATS AND THEIR BEHAVIOR

Dondoladze Kh., Nikolaishvili M., Museliani T., Jikia G., Zurabashvili D.

*I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Department of Radiobiology;
Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Department, Tbilisi, Georgia*

At present it is scientifically proven that microwave radiation enjoy a negative influence on living organism. High levels of microwaves cause a painful burn, changes rhythms energy and dynamics of cerebral electroactivity [2], damages eyes and the testes [5].

Most vulnerable to microwave radiation is brain, especially hippocampus [13]. Microwave radiation, as well as other electromagnetic radiation, causes various mechanism oxidative stress in the cells, in particular, in its action the formation of free oxygen radicals occurs, which leads to the acceleration of the processes of neuronal degeneration, peroxidation of the cell lipid membrane, apoptosis.

Reactive oxygen species (ROS), which are formed when exposed to microwave radiation act with the reactive nitrogen species (RNS) causing nitrosative stress and as a result of cell damage.

in medical literature is known that the 24 hour action of 900 MHz 2W/kg radiation caused the neuronal apoptosis through mitochondrial pathway activation in rat [9].

Mitochondrial injury of Brain tissue cells occurs much earlier than in the cells of other organs [10]. Respectively, the microwave radiation affects these parts of the brain and changes behavior. For example: after irradiation of pregnant rats with microwaves, in their offspring were observed anxiety-related behaviors [24].

In addition to the direct action of the organism, microwave radiation changes the chemical composition of food [11].

Material and methods. To find out what danger microwave radiation can cause, which escape from household microwave oven and how it affects the body, namely the nervous system, which is very sensitive to it, we decided to study the effect of microwave radiation on the body weight, the levels of stress hormones such as cortisol and behavior: the emotion and the locomotor activity.

Animals: for research we have selected 20 weeks Wistar line 20 rats (male and female). Animals was divided into two groups: 10-10 rats in each. One group were placed in the cage near (in 0.5 cm distance) microwave oven (microwave radiation

exposure group). Second group were placed in identical condition (same lighting and nutrition), but in another room (Control group of rats).

Before beginning of experiment, both groups of rats were weighed by the scales with ± 0.1 g accuracy. Their weight was $364 \pm 3, 175$ gr.

Generation of microwave radiation: for microwave generation we used LG microwave oven, from which $727, 24 \pm 84, 55$ Mw/m² Power Density Microwave radiation is escaped (when the oven is turned on and the door of oven is closed). Escaped radiation we measured with a special tool - Cornet microsystem, electrosmog meter.

Research design: microwave radiation exposure group of rats were placed in plexi cage on the next side of the microwave oven door. Twice a day, at 10:00 and 18:00, we switched the oven in 'micro' mode for 3-3 minutes. In microwave oven we placed vessels with water. The study was conducted for 10 days.

To study the influence of microwave radiation on body weight, on the 11th day we measured the weight of both group of rats: in microwave radiation exposure group and in control group of rats.

To study the stress level caused by microwave radiation we have measured the concentration of cortisol in plasma. Blood was obtained from the lateral tail vein of rats. Cortisol has been measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

To study the influence of microwave radiation on emotion state and locomotor activity, we conducted an open field test. The open field maze was developed as a test to assess of the animals (rodents) motion and emotional activity: general locomotor activity levels, anxiety, and willingness. Open field is round arena, whose diameter is 120 cm, the field is marked with a 42 grid and square crossings. The open field is illuminated with 1 m height of 200 watts. The duration of each session in the open field was 180 seconds, and the results were transferred to the electric computing machine, with a special program. A video camera recorded following parameters: total distance traveled, the distance passed, the movement duration, average speed, line

crossings, center square entries and time spend in it – for assessment locomotor activity, and number of vertical upright positions, rearing – for an exploratory behavior and anxiety assessments. For hyperactivity assessment the number of crossings and rearings behaviors are counted. To measure an animal emotional activity, number of fecal boli deposits or defecation and to discussed the stereotypical activity – number of grooming was counted.

After completing the survey we analyzed the data obtained.

For statistical analysis of obtained data from sham control and microwave radiation exposure groups, we used Single Variable Data Analysis (one-way ANOVA). The results are presented (mean \pm standard error (SE), in statistical significance of evidence $p<0.05$. In case of nonsignificant effect, through t-test, we have identified the possible differences between the groups. Program used: Prism - GraphPad.

Living conditions of animals for the experimental research were agreed by Beritashvili Center for Experimental Biomedicine committee. The principles of ethical treatment of animals were protected in accordance with the legislation of Georgia and international treaties.

Results and discussion. *Weight changes induced by microwave radiation exposure.*

In order to study the influence of microwave radiation on weight, on the 11th day we weighed both groups of rats. The microwave radiation exposure group rats weight gain was more than the control group rats 26,7 \pm 2,22 and 18,55 \pm 3,6 gr, respectively $n=20$ ($p<0,05$, Fig. 1).

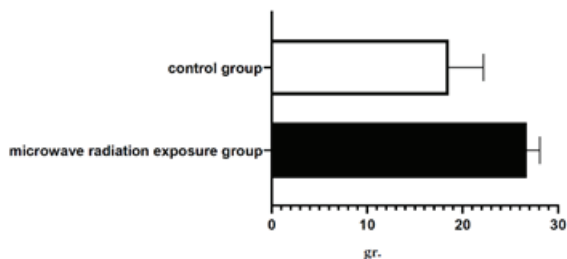


Fig. 1. The weigh changes after 10 day in microwave radiation exposure and in control group rats. The results showed that after 10 days of microwave radiation exposure, body weight gain increase more in microwave radiation exposure group of rats, $p<0,0001$

Plasma cortisol level changes induced by microwave radiation exposure. The plasma cortisol level was increased in microwave radiation exposure group rats, than in control group rats 0,32 \pm 0,08 and 0,64 \pm 0,12 ng/ml respectively $n=20$, $p<0,05$ (Fig. 2).

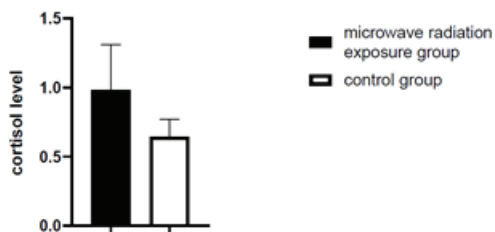


Fig. 2. The cortisol level changes after 10 day in microwave radiation exposure and in control group rats. $n=20$. $p<0,05$; Plasma cortisol level by ELISA revealed an increase Concentration after 10 days of 727,24 \pm 84,55 Mw/m² Power Density Microwave radiation exposure

Locomotor activity after microwave radiation exposure. As for the open field test, the test records seemed that locomotor activity was more frequently observed in microwave radiation exposure group rats, namely: line crossings, center square entries and time spend in it, total distance moved. Immediately after being placed in the arena the microwave radiation exposure group rats began to move in arena, freely crossing the lines, entering the center after a few seconds (Fig. 3).

In microwave radiation exposure and in control group rats total distance traveled was 1366,2 \pm 362,9 and 1050,4 \pm 259,6 cm ($p<0,05$), line crossings number: 104,1 \pm 14,82 and 84,40 \pm 15,89 ($p<0,05$) consequently. In central square of open field arena microwave radiation exposure group rats spends more time than control group rats (5,2 \pm 1,93 and 1,6 \pm 0,94, consequently).

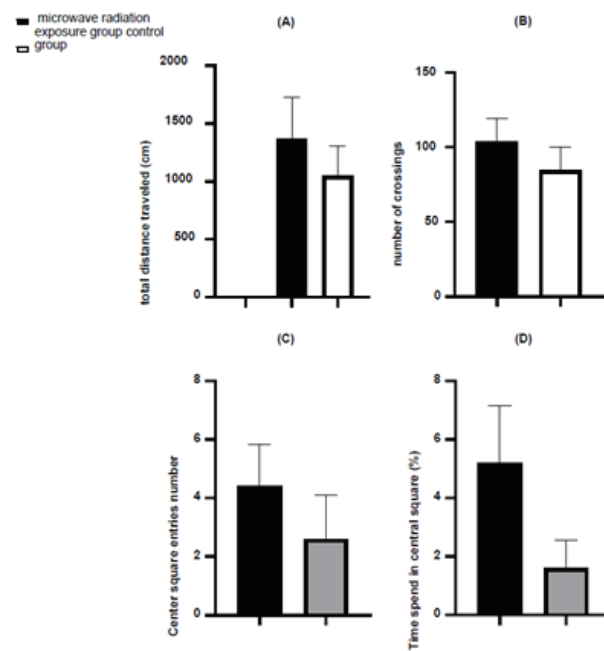


Fig. 3. The locomotor activity in microwave radiation exposure and in control group rats. The open field test results; Task performance duration: 180 Sec.; $n=10$. Microwave radiation exposure group rats exhibit hyperactivity according the results. (A) The total distance traveled $p<0,0382$ (B) Line crossings number; $p<0,05$ (C) Center square entries number; $p<0,05$ (D) Time spend in central square, (%=duration of time the rat spent in the central square is divided on total test time/100 (180 sec); $p<0,0001$; $n=20$

Exploratory behavior and stereotypical activity after microwave radiation. For hyperactivity assesment the number of crossings and rearings behaviors are counted.

In open field test the microwave radiation exposure group rats have slightly more grooming cycles (6,70 \pm 1,52 in microwave radiation group and 3,65 \pm 1,69 in control group rats, $p<0,05$) and rearing (8,60 \pm 2,64 in microwave radiation group and 5,85 \pm 2,25 in control group rats, $p<0,05$) number than in control group rats, which means an exploratory behavior and stereotypical activity increasing after microwave radiation; Stretch attend postures number was higher than in control group rats 20,85 \pm 6,15 and 14,60 \pm 1,66, consequently ($p<0,05$, Fig. 4).

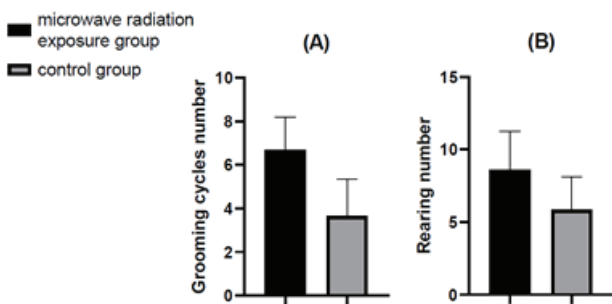


Fig. 4. The exploratory behavior and stereotypical activity in microwave radiation exposure and in control group rats. The open field test results; Task performance duration: 180 sec. $n=20$. (A) Grooming cycles number in microwave radiation exposure and in control group rats. $P<0,0001$; (B) rearing number. $P<0,0011$

Emotionality after microwave radiation. In order to study how microwave radiation affects emotionality, we calculate the number of bolus and urination during open field test. In our results, the microwave radiation exposure group rats have less fecal boli and urination, than in control group rats during test ($p>0,05$), which indicates a less emotionality of microwave radiation exposure group rats (Fig. 5).

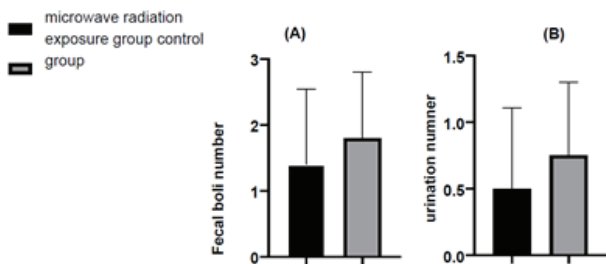


Fig. 5. Emotionality in microwave radiation exposure and in control group rats. The open field test results; Task performance duration: 3 minutes; $n=20$. (A) Fecal boli number in microwave radiation exposure and in control group rats. (B) urination in microwave radiation exposure and in control group rats

In scope of this research, we studied changes in three parameters caused by microwave radiation: weight, cortisol and behavior.

As seen from the research results, the concentration of plasma cortisol significantly increase in the microwave radiation exposure group of rats than in the control-group of animals. This change can be explained by microwave radiation's directly or indirectly acting on animal's brain, hypothalamus and hippocampus.

Microwave radiation is non-ionizing radiation, which means that its energy can make the atoms move (vibrate) without emitting electrons and this results in heat generation. However, recent studies have shown that the heat produced by microwave radiation is generated on a mechanism that is different from ordinary heat [12] and it can also act differently on the body. This non-ionizing radiation acts on organism like stressor, affects brain functioning and cause the release of cortisol, which

controlled by the hypothalamus. In dorsomedial hypothalamus after repeated low-level exposure to extremely low frequency microwave radiation Changes on EEG was found [21]. Prolonged action of microwave radiation influence the morphology of the brain cells, 'neurons exhibit edema and are arranged irregularly. Nuclear pyknosis and capillary congestion are also observed' [25]. In rats, after microwave radiation exposure, the structures of the hippocampus were damaged and impairment of long-term potentiation, decrease of neurotransmitter concentrations was found, which is clinically manifested in memory impairment [27].

Microwave radiation cause subliminal stress, in result overactive adrenal glands produce extra level of cortisol and adrenaline. Existence of other symptoms described in the literature also prove that microwave radiation cause acute stress symptoms, example: headaches, insomnia, fatigue, vertigo, tinnitus etc. When television transmitter station workers left the source of microwave radiation, symptoms like headaches, stress, fatigue decrease [6].

Furthermore, repeated exposures to extremely low frequency-modulated microwave radiation has cumulative effect [21], this means that when small doses of radiation affect the body, eventually the dose is a total dose resulting from repeated exposure to ionizing radiation. People who use microwaves are at increased risk for many serious diseases and health conditions.

In addition, chronic problems like cancer [5], other harmful processes occur in the body under the influence of high or low frequency electromagnetic fields. In our earlier study, results shows that electromagnetic radiation effect cognitive processes and decreased attention and concentration in rats [7]. Changes in cognitive process was observed in mobile phone user children where electromagnetic field effect response time, number of errors in the Groton maze learning task, and response time for a Stroop interference task [3].

Significantly higher levels of cortisol, adrenaline and norepinephrine were found in the physiotherapist's body (they work in the electromagnetic field) [20]. Which has also been observed in the results of our research, where high concentrations of cortisol have been found in microwave radiation exposure group rats. In open field test in this group rats locomotor activity is more evident than in control group rats, namely: microwave radiation exposure group rats are more active, they began to move immediately after being placed in the arena, freely cross the lines, enter the center after a few seconds and respectively number of line crossings, center square entries and time spend in it, rearing was significantly more than in sham control group. The same results are described in studies, were a low-frequency (5 Hz) [15] and radio-frequency electromagnetic field (RF-EMF) [14] cause behavioral changes in rat: an increase in locomotor activation, the number of cases of rearing and sniffing, hyperactivity.

In our results, after 10 day of microwave radiation exposure, the study of emotional reactivity and movement activity in the open field test showed that the effect of radiation does not affect the emotional response. In animal, emotions are discussed in relation to fear reaction. According to the large amount of literature relationship between defecation events with emotionality was affirmed, the increase in emotional reactivity of the animal in the open field is expressed by increasing the number of bolus and urine [17]. In our case, microwave radiation did not effect this indicator: so, the effect of microwave radiation in rats does not cause increased emotions despite the fact that there was a increase number of rearing and grooming in microwave radiation exposure group, which means an activation of exploratory

behavior and stereotypical activity. The microwave radiation exposure group rats have fewer bolus and urination, than control group rats, which didn't shows changes in emotional response.

Depression of fear reaction can be caused by activation of excitation processes. The reason for this is the increase of cortisol level after microwave radiation exposure.

In general, electromagnetic field cause changes in excitation and inhibition amino acid ratio in the brain [25], resulting which is a pronounced change of behavior. Namely [18] found that the basis for behavior change (after 28 days) under the influence of microwave radiation is the reduction of the main excitatory amino acid - glutamic acid (Glu) [18], though, there is a dose-effect relationship between the level of excitatory and inhibitory amino acids and the radiation dose [22], for example: if microwave radiation from 10 to 50 mW/cm² increases the concentration only glycine (Gly) and asparagine (Asp) in the cerebral cortex, 30 mW/cm² radiation after 6 hour causes a decrease in the level of glycine, and 50 mW/cm² microwave radiation increase the level of asparagine, glutamic acid, gamma-aminobutyric acid (GABA) and Gly.

In addition to the abnormal release of brain amino acids, microwave radiation causes an abnormal uptake process in the hippocampal neurons [16].

Mentioned neuroendocrine and biochemical changes caused by microwave radiation is followed by changes in excitation and inhibition processes, which is expressed in increased locomotor activity, exploratory behavior and stereotypical activity, otherwise the animal's hyperactivity. We can talk about hyperactivity, when a few signs are present: high levels of motor activity, attention deficit, low frustration tolerance, hyperexcitability, an inability to control impulses etc. [19], in our case for hyperactivity assessment the number of crossings and rearings behaviors are counted, also with the distance traveled, motor activity, center square entries, stretch attend postures and with general observation during open field test which was revealed in the microwave radiation exposure group rats and all of this was on the background of decreased emotional disturbance, which is also characteristic of hyperactivity.

As for the impact of microwave radiation on the weight, according to our research, weight gain is significantly higher in the microwave radiation exposure group rats, than in the control group rats. One of the reasons for this may be increased level of cortisol. Namely, microwave radiation cause mitochondria dysfunction, as a result, the energy balance is disturbed and obesity develops.

Cortisol effects fat storage and weight gain in stressed organism, high level of cortisol leads to increased appetite. Chronic stress affect adrenocortical activity, cause insulin resistance and abdominal obesity [4], however there are studies where the correlation between cortisol concentration [1] and increase in weight is not confirmed [8].

Based on our results, we can clearly see the picture of the harmful effects of microwave radiation on the body, namely during the microwave stress, the concentration of stress hormones increases, which increases the demand for food. A person who is in the kitchen near microwave oven is exposed to microwave radiation escaped from the oven, the organism reacts to stress and with high concentration of cortisol, instead of the normal volume, gets much more food. Considering that the microwave radiation changes the chemical composition of food, after taking food that was prepare in microwave oven, in organism rapidly increasing the cholesterol level in blood, hemoglobin decreased significantly, increase in number of leukocytes, increase stress

[11] and obviously, there is a real danger of weight gain.

If in addition we have the behavior changes, the hyperactivity without changing the emotional background, that we observed in microwave radiation exposed group of rats, the picture becomes more dramatic. However, it should be noted that our research was conducted on rats where the Specific (energy) Absorption Rate is different from humans. Therefore our goal is to continue research in this direction and study the dangers of microwave radiation on the human body.

To study the dose-effect relationship between biological effects and radiation, it is necessary to conduct in-depth studies.

Conclusion. The results of our research show that the microwave radiation generated by household microwave oven affects the biological system, namely: body weight, animal growth, behavior and cortisol level in the blood plasma.

REFERENCES

1. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. // *Obesity*. 2013.Jan;21(1):E105-17
2. Bachmann M, Lass J, Kalda J, Sakki M, Tomson R, Tuulik V, et al. Integration of differences in EEG Analysis Reveals Changes in Human EEG Caused by Microwave. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2006. 1:1597-1600.
3. Bhatt CR, Benke G, Smith CL, Redmayne M, Dimitriadis C, Dalecki A, et al. Use of mobile and cordless phones and change in cognitive function: a prospective cohort analysis of Australian primary school children. // *Environ Health*. 2017 19;16(1):62
4. Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG. Prospective effect of job strain on general and central obesity in the Whitehall II Study. // *Am J Epidemiol*. 2007.165:828-37.
5. Dart P, Cordes K, Elliott A, Knackstedt J, Morgan J, Wible P et al. 2013. Biological and health effect of microwave radio frequency transmission. [A report to the staff and directors of the Eugene water and electronic board]
6. Dasdag S, Balci K, Celik M, Batun S, Kaplan A, Bolaman Z, et al. Neurologic and biochemical findings and CD4/CD8 ratio in people occupationally exposed to RF and microwave.// *Biotechnology and Biotechnological Equipment* . 1992; 6:37-39. doi: 10.1080/13102818.1992.10818674
7. Dondoladze K, Nikolaishvili M, Museliani T, Jikia G, Zura-bashvili D. The Impact of Electromagnetic Field on Conditioned Reflex Memory. // *Neuro Quantology*. 2018. 16(11)
8. Jelodar GA, Nazifi S. Effect of radiation leakage of microwave oven on body weight, cortisol and thyroid hormones of adult female mice.// *Physiol Pharmacol*. 2010. 13:416-422
9. Joubert V, Bourthoumieu S, Leveque P, Yardin C. Apoptosis is induced by radiofrequency fields through the caspase-independent mitochondrial pathway in cortical neurons. // *Radiat Res*. 2008. 169(1):38-45.
10. Hao Y, Zhao L, Peng R. Effect of Microwaver radiation on brain energy metabolism and related mechanisms. // *Military Med*. 2015. 2(4)
11. Hertel UH. Microwave Ovens: A Hazard to Health. // *Journal of Natural Science*. 2002. Vol. 1 No. 2; Vol. 2 No. 4.
12. Hinrikus H, Bachmann M, Lass J. Understanding physical mechanism of low-level microwave radiation effect // *International Journal of Radiation Biology*. 2018. (1-6)
13. Kesari KK, Behari J. Fifty-gigahertz microwave exposure effect of radiations on rat brain. *Appl Biochem Biotechnol*. 2009.158(1):126-39.

14. Kim J, Yu D, Huh Y, Lee E, Kim H, Kim H. Long-term exposure to 835 MHz RF-EMF induces hyperactivity, autophagy and demyelination in the cortical neurons of mice. // *Sci. Rep.* 2017. 7:41129
15. Mahdavi SM, Sahraei H, Yaghmaei P, Tavakoli H. Effects of electromagnetic radiation exposure on stress-related behaviors and stress hormones in male wistar rats. // *Biomol Ther* 2014. 22:570–576
16. Mortazavi S, Rouintan M, Taeb S, Dehghan N, Ghaffarpanah A, Sadeghi Z, et al. Human short-term exposure to electromagnetic fields emitted by mobile phones decreases computer-assisted visual reaction time. // *Acta Neurol Belg.* 2012. 112:171–5
17. Ramos A, Berton O, Mormede P, Chaouloff F. A multiple-test study of anxiety-related behaviours in six inbred rat strains. // *Behav Brain Res.* 1997.85:57–69
18. Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. // *Behav Brain Res.* 2003.140:1–47
19. Sagvolden T, Russell VA, Aase H, Johansen EB, Farshbaf M. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. // *Biol Psychiatry.* 2005. 57: 1239-1247.
20. Vangelova K, Israel M, Velkovaand D, Ivanova M. Changes in excretion rates of stress hormones in medical staff exposed to electromagnetic radiation. // *Environmentalist.* 2007. 27: 551-555
21. Vorobyov V, Janac B, Pesic V, Prolic Z. Repeated exposure to low-level extremely low frequency-modulated microwaves affects cortex-hypothalamus interplay in freely moving rats: EEG study. // *Int J Radiat Biol.* 2010. 86:376–383. doi: 10.3109/09553000903567938
22. Wang H, Peng R, Zhou H, Wang S, Gao Y, Wang L, et al. Impairment of long-term potentiation induction is essential for the disruption of spatial memory after microwave exposure. // *Int J Radiat Biol.* 2013. 89(12):1100-7
23. World Health Organization. 2005. Electromagnetic fields & public health: Microwave ovens. Accessed 2017. [Internet].
24. Zhang Y, Li Z, Gao Y. Effects of fetal microwave radiation exposure on offspring behavior in mice. // *J Radiat Res.* 2015. 56:261–268.
25. Zhi WJ, Wang LF, Hu XJ. Recent advances in the effects of microwave radiation on brains. // *Mil Med Res.* 2017. 4
26. Zurabashvili D, Nikolaishvili M, Mindiashvili N, Zazashvili N, Chichakua N. The influence of electromagnetic field on active avoidance reaction, biogenic amines and amino acids in brain of rats in spite of background of food-stuff addition serotonus. // *Georgian Medical News* 2010. (187): 61-65
27. Wang L, Hu X, Peng R. Influence of long-term microwave radiation on contents of amino acids and monoamines in urine of Wistar rats. // *Chin J Indus Hyg.* 2010. 28:445

SUMMARY

IMPACT OF HOUSEHOLD MICROWAVE OVEN NON-IONIZING RADIATION ON BLOOD PLASMA CORTISOL LEVELS IN RATS AND THEIR BEHAVIOR

Dondoladze Kh., Nikolaishvili M., Museliani T., Jikia G., Zurabashvili D.

I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Department of Radiobiology; Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Medical Department, Tbilisi, Georgia

In medical literature is known that the electromagnetic waves own a harmful effect on human organism. Is convinced shows

that surround household microwave oven exist certain quantity of non-ionizing radiation leak.

The aim of the present work is study the effect of non-ionizing radiation, emitted by household microwave oven, on the body weight, emotional and locomotor activity and cortisol blood plasma level in rats.

6 weeks Wistar rats cage were placed near microwaves oven, from closed door escape $727,24 \pm 84,55$ Mw/m² Power Density microwaves. The oven was switch over two times a day for 3-3 minutes during 10 days. Experimental and control group rats are weighed before and after experiment. To assess the emotional state and locomotor activity open field test was performed and for determine stress level the concentration of plasma cortisol was measured. It was found that after 10 days, in microwave radiation exposure group rat body weight gain increase more than in control group. In open field test, microwave radiation exposure group rats spent more time in center square than control group rats, line crossings, center square entries, stretch attend postures are also more in microwave radiation exposure group rats than in control. Cortisol level in plasma were increased in microwave radiation exposure group rats than in control group.

Complete analysis of our results have convinced shown the necessary to study of household microwave oven non-ionizing radiation.

Keywords: microwave radiation, weight, cortisol, hyperactivity, behavior.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НЕИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ, ОКРУЖАЮЩЕЙ БЫТОВЫЕ МИКРОВОЛНОВЫЕ ПЕЧИ, НА ПОВЕДЕНИЕ И УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС

Дондоладзе Х.Н., Николаишвили М.Н., Муселиани Т.А., Джикиа Г.Д., Зурабашвили Д.З.

Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Согласно существующим представлениям, конструкция бытовых микроволновых печей должна полностью исключать возможность утечки неионизирующей электромагнитной радиации. Однако её присутствие выявлено в пространстве, непосредственно окружающем бытовые микроволновые печи.

В исследовании представлены данные о влиянии неионизирующей радиации, окружающей бытовую микроволновую печь, на массу тела и поведение в открытом поле крыс линии Wistar, а также на уровень кортизола в плазме крови. Животные разделены на две группы: интактные крысы (контроль) и крысы, помещенные на расстоянии 0,5 см от закрытых дверей бытовой микроволновой печи, которую включали два раза на три минуты (утром и вечером) каждые 10 дней.

У крыс, получивших неионизирующее микроволновое облучение, прирост массы тела увеличился больше, чем в контрольной группе. В тесте «открытое поле» крысы, прошедшие микроволновое облучение, затратили больше времени на центральном квадрате, чем крысы группы контроля. Пересечение линий, количество поз на растяжку, также превалировали у крыс, получивших микроволновое облуче-

ние. Уровень кортизола в плазме крови крыс, получивших микроволновое облучение, достоверно превышал контрольные показатели.

Исходя из вышеизложенного, авторы считают целесообразным дальнейшее исследование биологического действия неионизирующей радиации, окружающей бытовые микроволновые печи.

რეზიუმე

მიკროტალღური საოჯახო ღუმელების ირგვლივ არსებული არამაიონიზირებელი რადიაციის ზემოქმედება ვირთაგვების ქცევაზე და სისხლის პლაზმაში კორტიზოლის დონეზე

ხ.დონდოლაძე, მნიკოლაიშვილი, თ.მუსელიანი,
გ.ჯიქია, დ.ხურაბაშვილი

ი. ბერიტაშვილის სახ. ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

თანამედროვე მონაცემების თანახმად, საოჯახო მიკროტალღური ღუმელების კონსტრუქცია მთლიანად გამორიცხავს არამაიონიზირებელი ელექტრომაგნიტური ველის გამოსხივებას, მაგრამ აღმოჩნდა, რომ საოჯახო მიკროტალღური ღუმელების ირგვლივ არსებობს საკმაოდ მნიშვნელოვანი არამაიონიზირებელი რადიაცია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს საოჯახო მიკროტალღური ღუმელების ირგვლივ არსებული არამაიონიზირებელი რადიაციის ზემოქმედების განსაზღვრა ვირთაგვების სხეულის წონაზე, ლოკომოტორულ აქტივობაზე და სისხლის პლაზმაში კორტიზოლის დონეზე.

6 კვირის Wistar-ის სახის ვირთაგვები მოთავსდა ღუმელების დახურულ კართან, 0,5 სმ დაშორებით. ღუმელის ჩართვა ხდებოდა დღეში ორჯერ, 3-3 წუთით, 10 დღის განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფი არ დებულა მიკროტალღურ დასხივებას.

ნაწვენებია მიკროტალღური რადიაციის ქვეშ მყოფი ვირთაგვების წონის მატება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

"ღია ველის" ტესტში, რადიაციის ქვეშ მყოფი ვირთაგვები ატარებდნენ უფრო მეტ დროს არენის ცენტრში, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები, ასევე სახეების გადაკვეთა, ცენტრალურ კვადრატში შესვლის და ფეხზე წამოდგომათა რაოდენობა შესამჩნევად მეტი იყო რადიაციის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ვირთაგვთა ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კორტიზოლის დონე სისხლის პლაზმაში მიკროტალღური რადიაციის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ვირთაგვთა ჯგუფში სარწმუნოდ გაიზარდა.

ავტორებს მიზანშეწონილად მიანჩნათ საოჯახო მიკროტალღური ღუმელების ელექტრომაგნიტური ველის ბიოლოგიური გავლენის შესწავლა.

INFLUENCE OF THE ACTING SUBSTANCE "SODIUM DICLOFENAC" ON BONE MARROW CELLS

^{1,2}Ivanov O., ²Haidash O., ²Voloshin V., ²Kondratov S., ²Smirnov A.

¹Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education;

²The State Institution "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine

Every day, the pharmaceutical industry improves the drugs that are used in the treatment of certain diseases, but the drugs and active substances of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain the most used. One of the first representatives of this group who has not lost its relevance and relevance to this day remains Diclofenac sodium (formula, Fig. 1), which is part of a large number of drugs [8].

A feature of this active substance is its ability to dissolve in hydrophilic or hydrophobic media, as well as excellent absorption from the gastrointestinal tract under oral conditions [5].

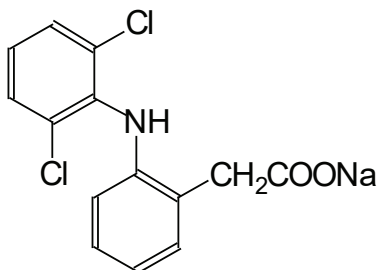


Fig. 1. Diclofenac sodium formula

The active substance is especially popular with doctors of therapeutic and surgical specialties. Indications for its use are injuries of various nature, Diclofenac sodium has proven itself as an anesthetic in the postoperative period, which reduces the number of narcotic analgesics and the risks of complications after their use [7]. Among doctors of therapeutic specialties, Diclofenac sodium, as an active substance, is used in the treatment of inflammatory processes [12]. On the recommendation of the WHO, Diclofenac sodium as an active substance can be used for pain relief in palliative patients for many years [10, 13]. Diclofenac sodium is one of the non-selective blockers of cyclooxygenase (COX), but recent studies speak of a predominant effect on COX-2, as the main factor in the development of the inflammatory process [14].

The effect of NSAIDs on the homeostasis system, the main representative of which is the bone marrow, does not lose its relevance. The effect of Diclofenac sodium as an active substance on the bone marrow of animals in the experiment remains insufficiently studied, since it is a weak organic acid. The research results suggest that Diclofenac sodium, as an active substance, affects the function of the body's immune system, as a result of which a refractory period of 2-3 days develops. NSAIDs have

an effect on the rate of bone tissue regeneration [4,9]. Discussions lend themselves to the question of the immunomodulating properties of Diclofenac sodium, due to which the inflammatory process is suppressed in a short time [10,18].

The task of red blood cells is to transport oxygen, through the blood, with its shaped elements, many necessary substances are transmitted, which determines the urgency of solving the issue of the effect of the active substance "Diclofenac Sodium" on the hematopoiesis system. The coagulation system is involved in maintaining the internal environment of the body and with prolonged use of NSAIDs, the development of various cardiovascular complications is possible [3]. A similar condition develops due to the accumulation of COX-1, which entails an increase in the number of platelets in the blood [6]. Taking NSAIDs leads to the development of a deficiency of erythropoietin and interleukin-3, as well as prostaglandins - factors that are involved in the formation of mature forms of red blood cells [2,11,15].

The aim of the work is to study the action of the active substance Diclofenac sodium and its effect on the erythrocyte series of bone marrow cells of white laboratory mice in an experiment, provided that it is used for 96 hours.

Material and methods. The studies were conducted on 44 white laboratory mice, 6 months old and weighing 60 grams. All individuals were divided into three groups. The first included 16 individuals with which Diclofenac sodium was introduced into the quadriceps femoris in the amount of 0.08 mg, the second was 16 individuals. Which received the active substance in an amount of 0.18 mg, the third was 12 individuals, which received saline. After 96 hours of the experiment, all animals were slaughtered under general anesthesia, using sodium thiopental in an amount of 5 mg/kg. After checking the absence of vital reflexes, decapitation was performed and femurs were extracted, from which bone marrow was extracted.

The work was carried out under strict observance of all the rules of a humane attitude to laboratory animals, asepsis and antiseptics, according to the "European Convention for the Protec-

tion of Vertebrate Animals used for Scientific and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986), "General Ethical Principles of Animal Experiments" (Kyiv, 2001) and the Law of Ukraine № 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruel Behavior" - dated 21.02.2006 [16].

The resulting material was studied histologically to determine the nature of the cells [1]. An immunomagnetic separation procedure was carried out, in which the cell loss was 0.01% [17]. The resulting clean cell lines were counted and the resulting materials were statistically processed based on the number of cells in 1 ml. To check the one-dimensionality of the probability distribution, span diagrams of the "box with mustache" type were used [19]. To build graphs and all calculations, the Statistica 10 program was used.

Results and discussion. The study obtained after immunomagnetic separation of cells showed a clear pattern between the use of the active substance "Diclofenac Sodium" for 96 hours and the state of the erythrocyte bone marrow growth. An increase in the nuclear forms of cells in animals of the first group was established. Due to the increase in the amount of COX-1, an increase in the number of megakaryocytes was observed, which subsequently could be a factor in the development of thrombus formation. Against the background of an increase in the number of erythroblasts, a decrease in the number of reticular cells was observed. This is due to the blocking of factors that contribute to the formation of more mature forms of red blood cells - erythropoietin, prostaglandins and interleukin-3. A decrease in the leuko-erythrokaryoid ratio, which is the ratio of the elements of leukopoiesis to the number of nuclear forms of red blood cells, indicates the development of agranulocytosis against the background of the development of intoxication. A decrease in the erythrokaryocyte maturation index was also observed, which is the ratio of hemoglobin containing normoblasts to the number of all cells making up the erythroid germ. A decrease in this indicator indicates a violation of the synthesis of hemoglobin by cells (Table 1).

Table 1. Indicators of red blood cell cells and bone marrow megakaryocytes of white laboratory mice of the first and third groups when exposed to Diclofenac sodium for 96 hours

Indicator	I group (n=16)			III group (n=12)		
	\bar{X}	δ_x	Δ_x	\bar{X}	δ_x	Δ_x
Erythroblasts (%)	2	0,1	0,05	0,5	0,1	0,05
Reticular cells (%)	1,15	0,1	0,05	1,5	0,1	0,04
Erythrokaryocyte maturation index (%)	0,62	0	0,01	1,08	0,1	0,05
Leuko-erythrokaryoid (%)	5,16	0,2	0,09	5,7	0,1	0,08
Megakaryocytes (%)	1,1	0,1	0,05	0,3	0,1	0,05

note: \bar{X} – the average value, δ_x – the standard deviation, Δ_x – the standard error with a significance level of 0.05

The results of the table indicate an increase in the number of erythroblasts by 75% ($p<0.05$). In turn, the number of reticular cells decreased by 33.4% ($p<0.05$). Due to more mature cell forms, a decrease in the erythrokaryocyte index in animals of the first group was observed by 42.6% ($p<0.05$). Since there is an increase in the nuclear forms of red blood cells, the leuko-erythrokaryoid ratio declined slightly, by 9.5% ($p<0.05$), mainly due to the leukocyte series of cells. The use of the active substance Diclofenac sodium showed that COX-1 accumulates in the body of the first group of animals, which leads to an increase in the number of megakaryocytes by 266.6% ($p<0.05$), which can directly indicate the risk of thrombosis.

A completely different picture was observed when using Diclofenac sodium at a dose of 0.18 mg. The active substance has led to the fact that the number of nuclear forms of red blood cells has increased even more, while non-nuclear, on the contrary, has decreased. This is due to a more pronounced inhibition of erythropoietin, prostaglandins, as well as interleukin-3. Diclofenac sodium caused an increase in the concentration of COX-1, which led to an increase in the number of megakaryocytes. The index of the erythrokaryocyte index also decreased due to the inhibition of more mature forms of red blood cells (Table 2).

Table 2. The bone marrow erythrocyte cells of white laboratory mice of the first and third groups when exposed to Diclofenac sodium for 96 hours

Indicator	II group (n=16)			III group (n=12)		
	\bar{X}	δ_x	Δ_x	\bar{X}	δ_x	Δ_x
Erythroblasts (%)	3,8	0,1	0,04	0,5	0,1	0,05
Reticular cells (%)	0,6	0,1	0,03	1,5	0,1	0,04
Erythrokaryocyte maturation index (%)	0,73	0	0,01	1,08	0,1	0,05
Leuko- erythrokaryoid (%)	5	0,1	0,03	5,7	0,1	0,08
Megakaryocytes (%)	2,5	0,1	0,05	0,3	0,1	0,05

note: \bar{X} – the average value, δ_x – the standard deviation, Δ_x – the standard error with a significance level of 0.05

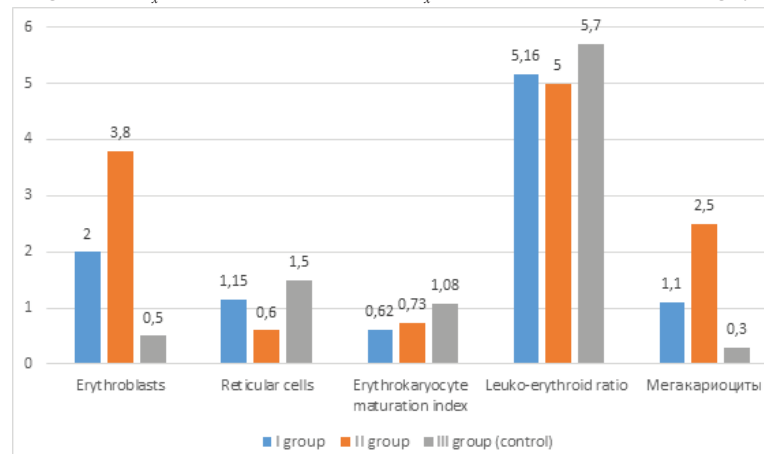


Chart 1. The fluctuation indices of erythrocyte cells and bone marrow megakaryocytes in mice of group I (n=16) and group II (n=16) compared with group III (n=12) under the action of Diclofenac sodium for 96 hours

From table 2 it follows that the rate of erythroblasts increased by 166.5% ($p < 0.05$), which directly indicates the blocking of factors that contribute to the formation of more mature forms of red blood cells. An increase in the dose in animals of the second group led to a drop in the number of reticular cells by 60% ($p < 0.05$). The index of erythrokaryocyte maturation decreased by 32.5% ($p < 0.05$), which is less than in animals of the first group due to an increase in the nuclear forms of red blood cells. The diclofenac sodium had a depressing role on the leuko- erythrokaryoid ratio, by 12.3% ($p < 0.05$). The rate of

megakaryocytes in animals of the second group increased significantly, by 733.3% ($p < 0.05$), which confirms the blocking of COX-2 sodium by Diclofenac to a greater extent with increasing dose. A similar circumstance may become a risk of developing cardiovascular complications. Trends of the described changes are presented in a graphic image (Chart 1).

Considering that three uniformly distant (abscissa axis) dose values can be located on the span diagram, it is possible to get ideas about the trends in the effect of the dose in the range 0, 50, 100% (diagrams 1-4)

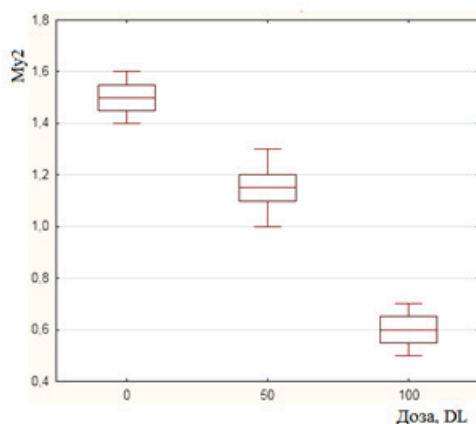


Fig. 1. Reticular cells (My2)

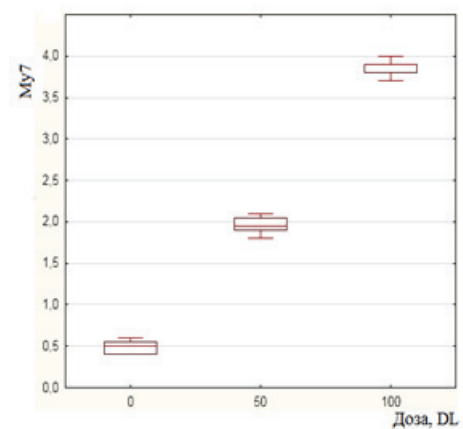


Fig. 2. Erythroblasts (My7)

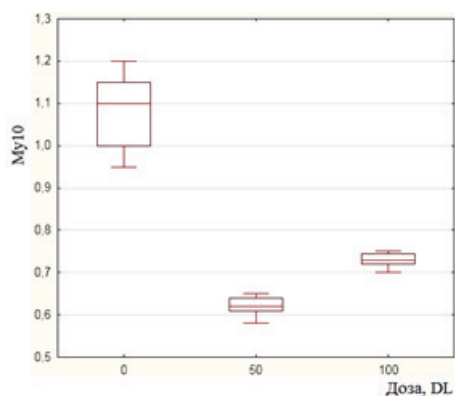


Fig. 3. Erythrocyte maturation index (My 10)

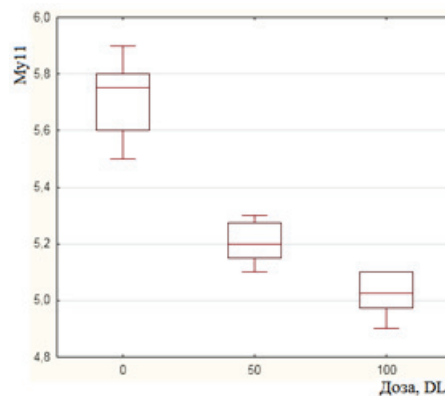


Fig. 4. leuko-erythrocyroid ratio (My 11)

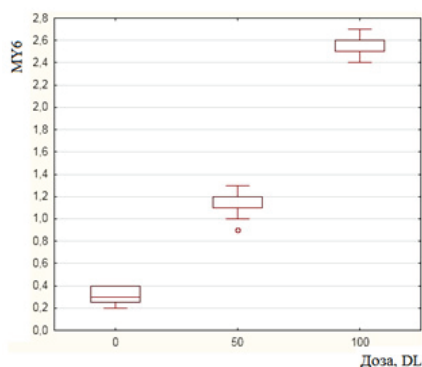


Chart 2. Megakaryocytes (My 6)

Designations:

- Median
- 25-75%
- Span without ejection
- Blowout
- * Extreme points

The presented diagrams indicate the absence of intersection of the straight line drawn through the “boxes” vertically. This confirms the dependence of the degree of differentiation of the studied cells on the used dose of the active substance. An almost linear increase in the curve can be observed for indicators of erythroblast cells with an increase in the dose of the active substance (chart 2). For the indicator of the erythrocyte maturation index, a nonlinear variable is observed, which is minimal for the indicators of the animals of the first group under the influence of Diclofenac sodium.

Conclusions. As a result of the study, it was found that the dose of 0.08 mg had the most positive effect on bone marrow cells, while 0.18 mg had a toxic effect. In the first group, the number of erythroblasts increased by 75%, while in the second by 166.5%. Due to the blocking of factors contributing to the appearance of more mature forms, the number of reticular cells decreased in the first group by 33.4%, while in the second by 60%. Under the influence of a dose of Diclofenac sodium in animals of the first group, the erythrocyte maturation index is 42.6%, while an increase in dose led to a decrease of 32.5%. The indicator of the leuko-erythrocyroid ratio decreased, but not significantly, since there was an increase in the nuclear forms of red blood cells and a decrease in white blood cells. In the first group, the indicator decreased by 9.5%, while in the second 12.3%. Due to the blocking of COX-2 levels and the accumulation of COX-1, the number of megakaryocytes increased, in the first group by 266.6%, while in the second by 733.3%, which is a risk of developing cardiovascular complications.

REFERENCES

1. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии с гистологической техникой: уч. для студ. высш. уч. зав. Москва: Медицина, 1971. – 415 с.

2. Гладких Ф. В., Степанюк Н.Г. Характеристика терапевтического эффекта ибупрофену та його комбінації з вінбороном за даними гематологічних показників на моделі адьювантного артриту у щурів. // Acta medica Leopoliensia. 2015. Т. 21. № 4. С. 64-70. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2015_21_4_14.

3. Головач, И. Ю. Стратегические решения в отношении безопасности и возможности длительной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами при остеоартрите. // Травма. 2017. 18(4). С. 27-34. DOI: 10.22141/1608-1706.4.18.2017.109341

4. Грищенко В.А. Гематологічний профіль у щурів при експериментальному диклофенак-індукованому гепатиті.// Ukrainian Journal of Ecology. 2017. №7(3). С.78–83. doi:10.15421/2017_52

5. Дериведмідь Л.В., Верейтінова В.П. Комбіновані хондропротектори при лікуванні остеоартриту. // Біль, суглоби, хребет. 2018. Т. 8. №1. С.31-36.<http://dSPACE.nuph.edu.ua/handle/123456789/17361>

6. Зырянов С. К., Бутранова О. И. Клинико-фармакологическое обоснование варибельности антиагрегантного ответа при использовании разных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты. // Consilium Medicum. 2017. 19(10). С. 105-112. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.105-112

7. Иванов О. С., Багмут І. Ю., Цапко Г. В., Скляр С. І. Вплив токсичних та субтоксичних доз диклофенаку натрію на механізми диференціювання клітин гранулоцитарного ряду, недиференційованих бластів та мітозу мієлоїдних клітин кісткового мозку щурів. // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. № 6(4). С. 46-51. DOI: 10.26693/jmbs04.06.046.

8. Иванова Е.А., Воронина Т.А. Влияние диклофенака натрия на уровень гистамина и серотонина при остром экссудативном воспалении у крыс. // Фармакокинетика и

- фармакодинамика. 2018. №2. С. 12–15. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10009
9. Каратеев А.Е. НПВП-Гастропатия: Динамика за 12 лет. // Научно-практическая ревматология. 2011. №3. С. 20-24.
10. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. // Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018. №56 (прил 1.). С. 1-29.
11. Липунова Е.А., Скоркина М.Ю. Система красной крови: Сравнительная физиология: Монография. Белгород: Изд-во БелГУ, 2004. 216 с.
12. Носивець Д. С., Мамчур В. Й., Опришко В. І. Зміни вмісту металопротеїназ сироватки крові шурів під впливом нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу на фоні експериментального остеоартрозу та гіпотиреозу. // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2020. №14(1). С. 36-42. <https://doi.org/10.33250/14.01.036>
13. Каратеев А.Е. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. // Современная ревматология. 2015. №1. С. 7-23.
14. Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В. Новые грани классического нестероидного противовоспалительного средства диклофенак. // Сучасні препарати та технології. 2013. МЛН№8 (104). С. 35-40.
15. Ужанский Я. Г. Физиологические механизмы регенерации крови. Москва: Медицина, 1968. 264 с.
16. Шеховцов В. Особенности дикой фауны как объекта экологического права Украины. // *Leges et Viae*. 2020. 338(2/2). 95-98.
17. Bae Y. M., Jeong B., Kim, J. I. Kang, D. G. Shin, K. Y. Yoo, D. W. Array of 3D permanent micromagnet for immunomagnetic separation. // *Journal of Micromechanics and Microengineering*. 2019. 29(8), 085007
18. Orinya Agbaji Orinya, Adeshina Yahaya Adenkola, Raphael John Ogbe. Haematological and biochemical studies on the effect of Diclofenac sodium on Wistar Rattus norvegicus. // *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2016. 10(5). P. 2231-2242. DOI: 10.4314 / ijbc.v10i5. 23
19. Potter K., Hagen H., Kerren A., Dannenmann P. Methods for presenting statistical information: The box plot. // *Visualization of large and unstructured data sets*. 2006. № 4. P. 97-106.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE ACTING SUBSTANCE SODIUM DICLOFENAC ON BONE MARROW CELLS

^{1,2}Ivanov O., ²Haidash O., ²Voloshin V., ²Kondratov S., ²Smirnov A.

¹Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education; ²The State Institution "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine

In humans and mammals, the homeostasis system is supported by many organs and systems, but hematopoietic remains one of the most important. A negative effect on the hematopoietic system is rejected by many factors, but the first place remains for drugs, which one in three are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The most popular among them remains the active substance "Diclofenac Sodium", which is part of many drugs. The purpose of the work is to study the action of the active substance Diclofenac sodium and its effect on the eryth-

rocyte series of bone marrow cells of white laboratory mice in an experiment. The studies were conducted on white laboratory mice, males, 6 months old, 60 grams. The animals were divided into three groups, the first received 0.09 mg of Diclofenac sodium in the quadriceps of the thigh, the second - 0.18 mg and the third physiological solution for 96 hours. After observing all the rules of bioethics, the animals were slaughtered and the bone marrow was examined using pure immuno-magnetic separation techniques. During the study, it became known that in the first group the number of erythroblasts increased by 75%, while in the second group by 166.5%, due to the blocking of differentiation into more mature cells. The number of reticular cells decreased by 33.4%, while in the second group by 60%. A decrease in the erythrocyte maturation index in the first group by 42.6% whereas in the second by 32.5%, primarily due to immature red blood cell precursors. In the first group, the leuko-erythrocyte ratio decreased by 9.5%, while in the second group by 12.3%. The number of megakaryocytes due to the predominant blockade of cyclooxygenase-2 increased in the first group by 266.6%, while in the second by 733.3%. It was found that the most favorable effect on red bone marrow cells has a dose of 0.09 mg, while 0.18 mg has a toxic effect and contributes to the development of cardiovascular complications.

Keywords: Diclofenac sodium, bone marrow, toxic effect, erythrocyte series, megakaryocytes.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ НА КЛЕТКИ ЭРИТРОЦИТАРНОГО РЯДА КОСТНОГО МОЗГА

^{1,2}Иванов А.С., ²Гайдаш Е.И., ²Волошин В.Н., ²Кондратов С.А., ²Смирнов А.С.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет», Рубежное, Украина

Целью исследования явилось определение влияния действующего вещества диклофенака натрия на эритроцитарный ряд клеток костного мозга белых лабораторных мышей в эксперименте.

Исследования проводились на белых лабораторных 6-месячных мышках-самцах, весом 60 грамм. Животные разделены на три группы: первая группа получала 0,09 мг диклофенака натрия в четырехглавую мышцу бедра, вторая группа – 0,18 мг и третья группа - физиологический раствор в течение 96 часов. Животные забивались с соблюдением всех правил биоэтики, затем исследовался костный мозг и с использованием методики иммуноманнитной сепарации выделены чистые линии клеток. В ходе исследования выявлено, что в первой группе количество эритробластов увеличилось на 75%, а во второй группе - на 166,5%, за счет блокировки дифференциации в более зрелые клетки. Количество ретикулярных клеток снизилось на 33,4%, во второй группе - на 60%. Индекс созревания эритрокариоцитов в первой группе снизился на 42,6%, во второй - на 32,5%, в основном, за счет незрелых предшественников эритроцитов. В первой группе показатель лейко-эритроидного соотношения снизился на 9,5%, во второй группе - на 12,3%. Количество мегакариоцитов

возросло за счет преимущественной блокады ЦОГ-2 в первой группе на 266,6%, во второй - на 733,3%. Установлено, что наиболее благоприятное воздействие на клетки красного костного мозга проявляет доза 0,09 мг, тогда как 0,18 мг оказывает токсическое действие и способствует развитию кардиоваскулярных осложнений.

რეზიუმე

დიკლოფენაკ-ნატრიუმის მოქმედი ნივთიერების გავლენა ძვლის ტვინის ერთროციტული რიგის უჯრედებზე

¹ა.ივანოვი, ²ე.გაიდაში, ²ვ.გოლოშინი, ²ს.კონდრატოვი, ²ა.სმირნოვი

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ²ლუგანსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუზენოვ, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დიკლოფენაკ-ნატრიუმის მოქმედი ნივთიერების გავლენის შეფასება ლაბორატორიული ვირთაგვების ძვლის ტვინის ერთროციტული რიგის უჯრედებზე ექსპერიმენტში.

კვლევა ჩატარდა 6 თვის ასაკის, 60 გრ მასის, მამრ ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე. ცხოველები დაიყო

სამ ჯგუფად: პირველი ჯგუფი ოთხთავა კუნთში 96 საათის განმავლობაში იღებდა დიკლოფენაკ-ნატრიუმის 0,09 მგ-ს, მეორე – 0,18 მგ-ს, მესამე – ფიზიოლოგიურ ხსნარს. ცხოველების ექსპერიმენტიდან მოკვდინება ხორციელდებოდა ბიოეთიკის ყველა წესის დაცვით, შემდეგ იმუნომაგნიტური სეპარაციის მეთოდის გამოყენებით გამოყოფილი უჯრედების სუფთა საზღვრით ხორციელდებოდა ძვლის ტვინის კვლევა. გამოვლინდა, რომ პირველ ჯგუფში ერთრობლასტების რაოდენობა გაიზარდა 75%-ით, მეორეში – 166,5%-ით, უფრო ზრდასრულ უჯრედებად დიფერენციაციის დაბლოკვის ხარჯზე. პირველ ჯგუფში რეტიკულური უჯრედების რაოდენობა შემცირდა 33,4%-ით, მეორეში – 60%-ით; ერთროკარდიოციტების მომწიფების ინდექსი პირველ ჯგუფში შემცირდა 42,6%-ით, მეორეში – 32,5%-ით, ძირითადად, ერთროციტების მოუმწიფებელი წინამორბედების ხარჯზე. ლეიკოერთროციტული თანაფარდობის მაჩვენებელი პირველ ჯგუფში შემცირდა 9,5%-ით, მეორეში – 12,3%-ით. მეგაკარიოციტების რაოდენობამ პირველ ჯგუფში მოიმატა 266,6%-ით, მეორეში – 733,3%-ით. დადგინდა, რომ ძვლის წითელი ტვინის უჯრედებზე ყველაზე კეთილსაიმედო მოქმედებას ავლენს დოზა 0,09 მგ, ხოლო დოზას 0,18 მგ აქვს ტოქსიკური ზემოქმედება და ხელს უწყობს კარდიოვასკულური გართულებების განვითარებას.

HEAT TREATED BONE ALLOGRAFT AS AN ANTIBIOTIC CARRIER FOR LOCAL APPLICATION

Tulebaev B., Saginova D., Saginov A., Tashmetov E., Koshanova A.

Karaganda Medical University, Kazakhstan

Infectious complications in traumatology and orthopedics that occur after chronic osteomyelitis remain a serious problem. Traditional methods of treatment often do not allow to achieve complete eradication of the pathogen [8,9].

At present, the impregnation of antibiotics into various implants is gaining more and more application. Thanks to this, it became possible to create high local concentrations of antibiotics and to avoid their systemic toxic effects. As implants, both non-biodegradable (bone cement, titanium plates) and biodegradable (hydroxyapatite, calcium sulfate, calcium phosphate, collagen sponge) are used [11,12,16].

The main causative agents of osteomyelitis, according to the literature, are *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci. Next come Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and streptococci. Moreover, in a percentage ratio, a gradual shift of growth towards gram-negative bacteria, such as *P. Aeruginosa* Enterobacteriaceae occurs. This is due to an increase in the number of orthopedic surgeries using implants, as well as an increase in the number of injuries with open fractures [8,10]. In addition, Enterobacteriaceae, *K. pneumoniae*, *E. Coli*, and others belong to the causative agents of osteomyelitis among gram-negative bacteria [9].

The basic requirements for ideal implants are: effective bactericidal activity against all pathogens of osteomyelitis, including methyl-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); a prolonged release of high concentration of the antibiotic in the site of in-

fection without local or systemic toxicity; biodegradation and enhancement of bone tissue repair processes; the possibility of impregnation with an antibiotic according to the sensitivity of the pathogen. However, the ideal material has not been found [7,9,15].

Bone grafts are considered “the gold standard” as they can replace any bone defect, have osteoconductive properties and do not require subsequent removal, also they can absorb various antibacterial drugs. The negative aspects of their application are the complexity of transplant procurement, legal and ethical restrictions, limited resources of donor zones, the risk of fractures and chronic pain syndromes at the site of harvesting of bone [6,12,14]. However, the possibility of using bone allografts prepared according to the Marburg system of the bone bank avoids these difficulties [13].

In this study, our objective was to assess antibacterial activity of antibiotic-impregnated bone allograft processed according to the Marburg bone bank system.

Material and methods. The study was conducted at the clinical base of the Nonprofit Joint-Stock Company “Karaganda Medical University” (KMU) in the Regional Center for Traumatology and Orthopedics (RCTO) named after prof. H.Z. Makazhanov, at the Department of Microbiology of the KMU and in the laboratory for collective use (LCU) of the KMU.

Human femoral heads were used as bone allograft. Written consent was taken obtained from patients to utilize the femoral heads from total hip replacement for further research. The ex-

periment included femoral heads with a diameter of 50-55 mm, without the presence of severe sclerosis and damage. After harvesting all femoral heads were processed according to the Marburg bone bank system. Thermal disinfection involved heating of the femoral heads placed into a sealed container with saline in Lobator SD-2 system (TELOS, Germany). The duration of the protocol was 94 min, while temperature (82.5C) was sustained for at least 15 min [13]. Then the bone allografts were then impregnated with gentamicin solution 4 mg/ml.

Depending on the method of impregnation four experimental and control groups were formed. Three allografts were included in each group. In I and II groups entire femoral heads were used, in III and IV - perforated.

In group I, entire femoral heads were used, which were heat treated with the addition of gentamicin.

In group II, entire femoral heads were heat treated, then soaked in a sterile gentamicin solution at room temperature with an exposure of 60 minutes.

In group III, entire femoral heads were first perforated, and then were heat treated with the addition of gentamicin. The bone allograft is perforated in the device [1]. Using a drill, channels are formed according to the template. Channels are located at the same distance from each other over the entire surface of two perpendicular walls of the device. Then the graft is washed in saline to clean the canals from bone chips. This perforating method a bone allograft promotes uniform impregnation with an antibiotic.

In group IV, perforated bone allografts were heat treated, then soaked in a sterile gentamicin solution at room temperature with an exposure of 60 minutes.

In V, the control group, the bone allografts were heat treated, then impregnated with saline.

Bone chips with a size of 5–10 mm were prepared from the spongy tissue using a medical hand saw. Three bone fragments were taken from each group. Assessment of antibiotic release was carried out by agar diffusion. Laboratory strains of different microorganisms causing osteomyelitis were studied, including *Staphylococcus aureus* ATCC 1518, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Klebsiella pneumonia* WHO-1.

The suitability of *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia* strains were assessed by determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) at which no visible growth existed. Broth dilution are used to determine MICs of gentamycin [3].

A Petri dish (diameter 9 cm) with a standardized amount (15 mL) of Mueller Hinton Medium (broth + agar) was floated with 1 mL of a *S. aureus* ATCC 1518 (1×10^8 CFU/mL), *P. aeruginosa* ATCC 9027 (1×10^8 CFU/mL), *K. pneumonia* WHO-1 (1×10^8 CFU/mL) suspensions, respectively. Bone chips in triplicate from each group were placed on one plate and incubated at 37 ° for 24 h. Evaluation of the results was carried out by measuring the diameters of the zone of inhibition with a ruler with an accuracy of 0.1 mm from the edge of the bone fragments after 24 hours.

Statistical data processing was carried out using the software package Excel 2016 (Microsoft Corporation, USA) and the software package STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA). The analysis was carried out using descriptive statistics. For each quantitative indicator, the average, median (Me), quartiles (Q25; Q75) were calculated. To compare the differences between the groups, a nonparametric one-dimensional analysis of variance was used (Kruskal-Wallis test). For comparisons of the differences between perforated and non-perforated samples, as well as comparisons of antibiotic groups before or after heat treatment the non-parametric Mann-Whitney test was used. Statistical significance was considered at p-values less than 0.05.

Results and discussion. Comparison of the diameters of the zone of inhibition in the medium with *S. aureus* was carried out based on the results of measuring the inhibition zone among themselves. The diameter of the zone of inhibition in I group was 6.7 ± 1.1 (Me (Q25; Q75) 6.6 (6.5; 6.9)) mm, in II group it was 9.0 ± 0.6 (Me (Q25; Q75) 9.1 (8.9; 9.2)) mm, in III group - 20.4 ± 0.4 (Me (Q25; Q75) 20.8 (19.4; 21.1)) mm and in IV group - 24.6 ± 0.8 (Me (Q25; Q75) 24.6 (24.3; 24.8)) mm. There is a wide range of indicators in the groups of entire and perforated allografts (Fig. 1).

Comparison of the diameters of the zone of inhibition in the medium with *P. aeruginosa* was carried out based on the results of measuring the inhibition zone among themselves. The diameter of the zone of inhibition in I group was 7.1 ± 0.4 (Me (Q25; Q75) 7.2 (6.9; 7.3)) mm, in II group 12.7 ± 0.6 (Me (Q25; Q75) 12.6 (12.5; 13.1)) mm, in III group - 17.6 ± 0.9 (Me (Q25; Q75) 18.1 (17.6; 18.5)) mm and in IV group - 21.3 ± 0.8 (Me (Q25; Q75) 21.3 (20.7; 21.8)) mm. There is a wide range of indicators in the groups of entire and perforated allografts (Fig. 2).

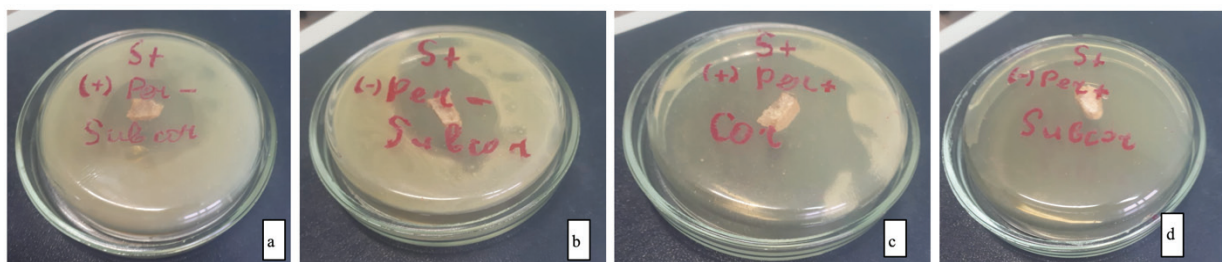


Fig. 1. The diameters of zone of inhibition in the medium with *S. aureus*: a- I group; b- II group; c- III group; d- IV group

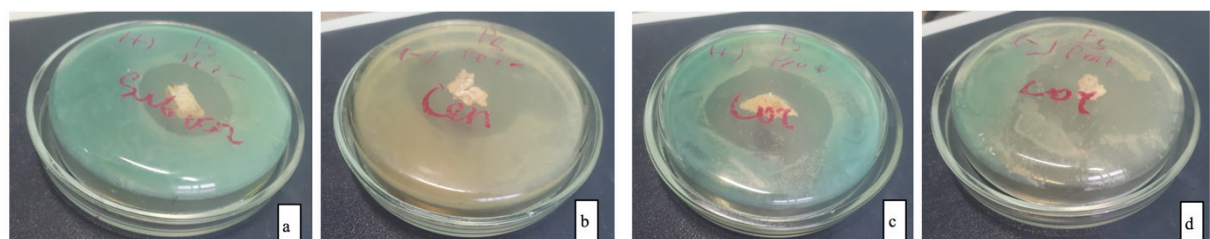


Fig. 2. The diameters of zone of inhibition in the medium with *P. Aeruginosa*: a- I group; b- II group; c- III group; d- IV group

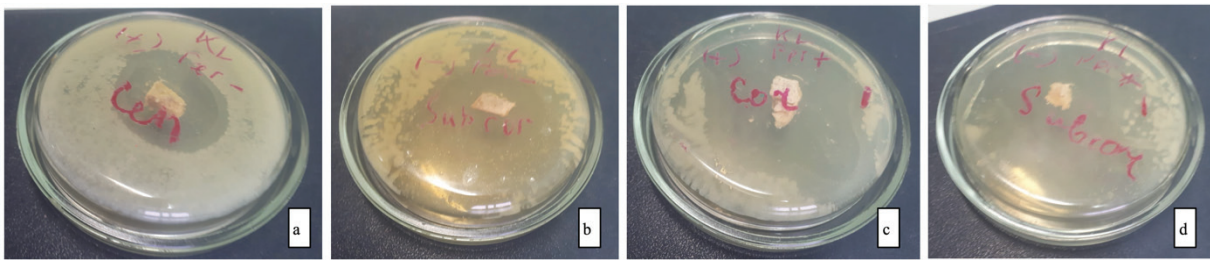


Fig. 3. The diameters of zone of inhibition in the medium with *K. pneumoniae*: a- I group; b- II group; c- III group; d- IV group

Table. Comparison of zone of inhibition between groups

Strains	n	The diameters of zone of inhibition (mm)				H*	p
		I (n=3)	II (n=3)	III (n=3)	IV (n=3)		
		Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)					
<i>S. aureus</i>	12	6.6 (6.5; 6.9)	9.1 (8.9; 9.2)	20.8 (19.4; 21.1)	24.6 (24.3; 24.8)	12,64	0,0065
<i>P. aeruginosa</i>	12	5.9 (5.5; 6.4)	8.7 (8.3; 9.4)	12.6 (12.5; 13.2)	16.8 (16.6; 17.3)	11,84	0,0079
<i>K. pneumoniae</i>	12	7.2 (6.9; 6.2)	12.6 (12.5; 13.1)	18.1 (17.6; 18.5)	21.3 (20.7; 21.8)	12,66	0,0072

note: * - Kruskal-Wallis Test

Comparison of the diameters of the zone of inhibition in the medium with *K. pneumoniae* was carried out based on the results of measuring the inhibition zone among themselves. The diameter of the zone of inhibition in I group was 5.9 ± 0.9 (Me (Q₂₅; Q₇₅) 5.9 (5.5; 6.4)) mm, in group II - 8.8 ± 0.6 (Me (Q₂₅; Q₇₅) 8.7 (8.3; 9.4)) mm, in group III 12.8 ± 0.5 (Me (Q₂₅; Q₇₅) 12.6 (12.5; 13.2)) mm and in IV group - 16.9 ± 0.8 (Me (Q₂₅; Q₇₅) 16.8 (16.6; 17.3)) mm. There is a wide range of indicators in the groups of entire and perforated allografts (Fig. 3).

According to statistics (Table) the diameters of the zone of inhibition are significantly different in the groups of entire and perforated allografts. It can also be noted how the data on the inhibition area on different nutrient media differ. It is clear that the diameters of zone of inhibition in II and IV groups are statistically higher than in I and III groups in all mediums ($p < 0.05$).

In chronic osteomyelitis, bone grafting is required after radical excision of a large amount of necrotic tissue. One of the methods for filling defects are biodegradable grafts impregnated with antibacterial drugs. Typically, autologous bone, allografts and bone graft substitutes are used. All of them have osteoconductive and osteoinductive properties [6,12,14]. The gold standard in replacing a bone defect is an autologous bone taken from a iliac crest or tibial tuberosity. However, the limited resources of donor areas, the risk of fractures and chronic pain syndromes at the site of collection of donor material, additional trauma during surgery limits the use of this treatment method. The use of bone allografts as a carrier for antibiotics has been described by many authors. E. Witsø et al. came to the conclusion that crushed and antibiotic-saturated bone grafts can be used in various clinical situations and can store and release large amounts of aminoglycosides and vancomycin [18]. The spongy bone is believed to be the best vehicle because of its larger surface area for binding to the antibiotic compared to the cortical bone. Also, the porous structure of the cancellous bone is a favorable condition for the growth of bone tissue [4,12].

Aminoglycosides, in particular gentamicin, are considered the most commonly used antibiotics for impregnation of materials

such as PMMA, collagen sponges etc., due to their high solubility, their thermal stability, and their bactericidal activity at low concentrations. Moreover, aminoglycosides are effective against most of the most common microorganisms isolated from orthopedic infections, such as *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and enterococci [7,10].

In this experiment, antibacterial activity of antibiotic impregnated bone allografts was evaluated. Impregnation was carried out by 4 different methods. These allografts were harvested from the femoral heads after arthroplasty of the hip joint. In the literature more often described impregnation of a bone graft with manual stirring by shaking, placing the bone graft in antibiotic-containing solutions for a certain period of time, as well as physical methods (iontophoresis) [4,5,12]. In the aforementioned methods, the bone allograft is ground to a chip size (1×1 cm) before impregnation. Grinding an allograft leads to the destruction of the structure of bone tissue, a decrease in the binding surface with an antimicrobial preparation, which in turn leads to a rapid release of the antibiotic from the transplant [15,18]. In contrast, perforation according to the developed technique allows preserving the integrity of the bone allograft. In addition, due to uniform perforation, femoral head can be impregnated with an antibiotic totally.

In vitro studies of local antibiotic release have employed various microbiological methods. Measurement of the zone of inhibition of growth of microorganisms in agar is a technique that is used in studies of the release of antibiotic from bone cement from polymethyl methacrylate (PMMA). According to Walenkamp, the agar diffusion test is a qualitative analysis that allows you to determine the release of antibiotics and the antibacterial activity of bone cement or, in our case, cancellous bone [17]. In our study, drug release was determined by agar diffusion against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* as an indicator strain. These strains were selected as an indicator because according to the literature, *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci are the main causative agents. Next come Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and streptococci.

Moreover, in a percentage ratio, a gradual shift of growth towards gram-negative bacteria, such as *P. Aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* occurs. This is due to an increase in the number of orthopedic surgeries using implants, as well as an increase in the number of open fractures. In addition, *K. pneumoniae*, *E. Coli*, etc. are among the causative agents of osteomyelitis among gram-negative facultative anaerobic bacteria [9,10].

The results obtained indicate the presence of antimicrobial activity against *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* in all groups. However, the diameter of zone of inhibition in media with *S. aureus*, *P. aeruginosa* was higher than in medium with *K. pneumoniae*, which may be associated with a higher activity of gentamicin on these microbial strains. Allografts (group III and IV) perforated according to the developed technique showed a higher growth inhibition zone compared to entire femoral heads (group I and II) ($p < 0.05$). Despite the fact that gentamicin belongs to thermostable antibacterial drugs, in this and a previous study [2], its antibacterial property decreased after exposure to high temperatures. Samara E. in an experiment simulating temperature during bone cement polymerization (PMMA) showed that gentamicin is degraded by 25% under the influence of high temperatures [14].

This study has some limitations. The study was conducted in vitro, and therefore, additional in vivo studies using animals are needed before clinical introduction. Regardless of the molecular mechanism, current research suggests that heat treated and antibiotic-impregnated bone allograft can potentially be an effective means of preventing and treating bone and joint infections. This method can also provide activity against the most common pathogens of bone infections. Further research is needed to further examine the concentration and duration of antibiotic release in vivo and the safety of a bone allograft impregnated with an antibiotic in an animal model before it can be considered for use in humans.

Conclusion. We conclude that the capacity of bone allografts processed according to the Marburg bone bank system to act as gentamicin carriers has been confirmed in this study. Gentamicin loaded perforated bone allograft (IV group) showed statistically higher efficacy against *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* among studied groups.

REFERENCES

1. Тулеубаев Б. Е., Абиев Т. М., Сагинова Д. А., Сагинов А. М., Руденко А. П., Кошанова А.А., Арутюнян М. Г., Долотбек уулу А., Шабанов А.А. Устройство для перфорирования костного аллогraftа. Патент на полезную модель Республики Казахстан №3980 от 4 декабря 2019 года.
2. Тулеубаев Б. Е., Сагинова Д. А., Ташметов Э.Р., Кошанова А.А., Арутюнян М. Г. Микробиологическая оценка воздействия высокой температуры на антибактериальную активность противомикробных препаратов. // Медицина (Алматы). 2019;1(199):27-31..
3. Andrews J. Determination of minimal inhibitory concentrations. // J Antimicrob Chemother. 2003 Jul;48(1):5-16
4. Coraça-Huber DC, Ammann CG, Nogler M, Fille M, Frommelt L, Kühn K-D. et al. Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier. // Cell Tissue Bank. 2016;17(4):629–642.
5. Edmondson MC, Day R, Wood D. Vancomycin iontophoresis of allograft bone. // Bone Joint Res. 2014;3(4):101–107.
6. Egol KA, Nauth A, Lee M, Pape HC, Watson JT, Borrelli J. Bone Grafting. // Journal of Orthopaedic Trauma. 2015;29:10–14.
7. Gálvez-López R, Peña-Monje A, Antelo-Lorenzo R, Guardia-Olmedo J, Moliz J, Hernández-Quero J. et al. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. // Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78(1):70–74.
8. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, Sexton G, Fennell J, O'Rourke S, Cahill KC, Kearney CJ, O'Brien FJ, Kerrigan SW. Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions. // Clin Microbiol Rev. 2018 Feb 14;31(2):e00084-17.
9. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ, Huddleston PM. Trends in the Epidemiology of Osteomyelitis. // J Bone Jt Surg. 2015;97(10):837–845.
10. Lebeaux D, Ghigo J-M, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. // Microbiol Mol Biol Rev American Society for Microbiology. 2014;78(3):510–43.
11. McNally M, Ferguson J, Kendall J, et al. A comparative study of three bioabsorbable antibiotic carriers in chronic osteomyelitis: 313 patients with minimum one-year follow-up. // Bone Joint J Proc Suppl. 2015;97(Suppl 16):21–22.
12. Peeters A, Putzeys G, Thorrez L. Current Insights in the Application of Bone Grafts for Local Antibiotic Delivery in Bone Reconstruction Surgery. // J Bone Jt Infect. 2019 Oct 15;4(5):245-253.
13. Pruss A, Seibold M, Benedix F et al. Validation of the “Marburg bone bank system” for thermoinfection of allogeneic femoral head transplants using selected bacteria, fungi, and spores. // Biologicals. 2003;31:287–94.
14. Samara E, Moriarty TF, Decosterd LA, Richards RG, Gautier E, Wahl P. Antibiotic stability over six weeks in aqueous solution at body temperature with and without heat treatment that mimics the curing of bone cement. // Bone Joint Res. 2017 May;6(5):296-306.
15. Tavidou A, Laidou F, Kolios G, Tavidou A, Drosos G. Bone grafts as carriers for local antibiotic delivery for the treatment and prevention of bone infections. // Surgical Technology international.2014;25:239-45.
16. van Vugt TA, Geurts J, Arts JJ. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis. // Biomed Res Int. 2016;2016:6984656.
17. Walenkamp GM, Vree TB, van Rens TJ. Gentamicin-PMMA heads. Pharmacokinetic and toxicological study. // Clin Orthop Relat Res. 1986;205:171-83
18. Witsø E, Persen L, Benum P, Bergh K. Release of netilmicin and vancomycin from cancellous bone. // Acta Orthopaedica Scandinavica. 2002;73(2):199-205.

SUMMARY

HEAT TREATED BONE ALLOGRAFT AS AN ANTIBIOTIC CARRIER FOR LOCAL APPLICATION

Tuleubaev B., Saginova D., Saginov A., Tashmetov E., Koshanova A.

Karaganda Medical University, Kazakhstan

The objective of the study was to assess antibacterial activity of antibiotic-impregnated bone allograft processed according to the Marburg bone bank system.

In the experiment, thermal processed bone allografts according to the Marburg bone bank system were used. They were impregnated with gentamicin. Four groups are formed depending on the impregnation method. In I and II groups, an entire femoral heads and, in III and IV perforated femoral heads were used. In groups I and III, antibiotic impregnation was carried out simultaneously with the thermal disinfection, and in groups II and IV after thermal disinfection. In the control group, the bone allografts were heat treated, then impregnated with saline. The antibiotic release was evaluated by agar diffusion test against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumonia*.

The results of the study indicate the presence of antimicrobial activity against *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *K. pneumonia* in all groups except the control group. However, in the II and IV group, the inhibition zone was higher compared with the I and III groups ($p < 0.05$).

We conclude that the capacity of bone allografts processed according to the Marburg bone bank system to act as gentamicin carriers has been confirmed in this study. Gentamycin loaded perforated bone allograft (IV group) showed statistically higher efficacy against *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *K. pneumonia* among studied groups.

Keywords: Osteomyelitis, *Staphylococcus aureus*, antibiotic, local delivery, biomaterials and delivery systems.

РЕЗЮМЕ

ТЕРМИЧЕСКИ ОБРАБОТАННЫЙ КОСТНЫЙ АЛЛОГРАФТ В КАЧЕСТВЕ ЛОКАЛЬНОГО НОСИТЕЛЯ АНТИБИОТИКОВ

Туллубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Сагинов А.М.,
Ташметов Э.Р., Кошанова А.А.

Медицинский университет Караганды, Казахстан

Целью исследования явилась оценка антибактериальной активности импрегнированной антибиотиком головки бедренной кости, заготовленной по Марбургской системе костного банка.

В эксперименте использовались головки бедренной кости, заготовленные по Марбургской системе костного банка, которые импрегнировали гентамицином. В зависимости от метода импрегнации сформированы четыре группы. В I и II группах использовалась цельная головка бедренной кости, в III и IV – перфорированная. В I и III группах импрегнация антибиотиком проводилась одновременно с термической обработкой головок бедренной кости, во II и IV группах – после термической обработки. В контрольной группе цельный костный аллотрансплантат подвергался стандартной термической обработке без импрегнации его антибиотиком. Оценка высвобождения антибиотика из фрагментов проводилась методом диффузии в агаре с *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*.

Результаты исследования показали наличие антибактериальной активности импрегнированных антибиотиком аллографтов на средах с *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia* во всех группах, кроме контрольной. Однако, во II и IV груп-

пах зона задержки роста микроорганизмов была больше в сравнении с I и III группами ($p < 0,05$).

В проведенном исследовании подтверждена способность костных аллотрансплантатов, заготовленных по Марбургской системе костного банка, действовать в качестве носителей гентамицина. Перфорированный импрегнированный гентамицином костный аллографт (IV группа) показал статистически более высокую антибактериальную активность против *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *K. pneumonia* среди исследуемых групп.

რეზიუმე

ძვლის თერმულად დამუშავებული ალოგრაფტი, როგორც ანტიბიოტიკების ლოკალური მატარებელი

ბ.ტულუბაევი, დ.საგინოვა, ა.საგინოვი, ე.ტაშმეტოვი, ა.კოშანოვა

ყარაგანდის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ანტიბიოტიკით იმპრეგნირებული, ძვლოვანი ბანკის მარბურგის სისტემის მიხედვით დამზადებული ბარძაყის ძვლის თავის ანტიბაქტერიული აქტივობის განსაზღვრა.

ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო ბარძაყის ძვლის თავი, დამზადებული ძვლოვანი ბანკის მარბურგის სისტემის მიხედვით და იმპრეგნირებული გენტამიცინით. იმპრეგნაციის მეთოდის მიხედვით ჩამოყალიბდა ოთხი ჯგუფი. I და II ჯგუფებში გამოყენებული იყო ბარძაყის ძვლის მთლიანი თავი, III და IV ჯგუფებში კი - პერფორირებული. I და III ჯგუფებში ანტიბიოტიკის იმპრეგნაცია ჩატარდა ბარძაყის ძვლის თერმულ დამუშავებასთან ერთად, II და IV ჯგუფებში კი - თერმული დამუშავების შემდეგ. საკონტროლო ჯგუფში მთლიანი ძვლოვანი ალოტრანსპლანტანტი ექვემდებარებოდა თერმულ დამუშავებას, ანტიბიოტიკით იმპრეგნაციის გარეშე. ანტიბიოტიკის გამოთავისუფლების შეფასება ფრაგმენტებიდან ხორციელდებოდა დიფუზიის მეთოდით აგარზე *Staphylococcus aureus*-ით, *Pseudomonas aeruginosa*-ით და *Klebsiella pneumonia*-ით.

კვლევის შედეგებმა ყველა ჯგუფში, გარდა საკონტროლო ჯგუფისა, აჩვენა ანტიბიოტიკებით იმპრეგნირებული ალოგრაფტების ანტიბაქტერიული აქტივობის არსებობა *S. aureus*-, *P. aeruginosa*- და *K. pneumonia* ნიადაგებზე. თუმცა, II და IV ჯგუფებში მიკროორგანიზმების ზრდის შეფერხება მეტი იყო, ვიდრე I და III ჯგუფებში ($p < 0,05$).

წინამდებარე კვლევით დადასტურებულია ძვლოვანი ბანკის მარბურგის სისტემის მიხედვით დამზადებული ძვლოვანი ალოტრანსპლანტანტების უნარი იმოქმედოს, როგორც გენტამიცინის მატარებელმა. პერფორირებული გენტამიცინით იმპრეგნირებული ძვლოვანი ალოგრაფტი (IV ჯგუფი) სხვა გამოკვლევულ ჯგუფებთან შედარებით, სტატისტიკურად სარწმუნოდ ავლენს უფრო მაღალ ანტიბაქტერიულ აქტივობას *S. aureus*-ის, *P. aeruginosa*-ს და *K. pneumonia*-ს მიმართ.

RELATIONSHIP BETWEEN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND IMPLANTS (REVIEW)

¹Kakabadze M.Z., ²Paresishvili T., ¹Kordzaia D., ^{1,2}Karalashvili L., ²Chakhunashvili D., ²Kakabadze Z.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University; ²Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Throughout the recent decade, dental implants have been widely used for the treatment of complete and partial edentulism. A dental implant is being placed into the oral tissues beneath the mucosa and/or periosteum and/or within, or through the bone to provide retention and support for a fixated or removable dental prosthesis. For manufacturing the dental implants, mainly the materials such as cobalt, titanium, zirconia, and others are used [1-3]. Currently, the demand for titanium dental implants has increased dramatically. Titanium is considered to be an excellent biomaterial used for the production of dental implants. This is associated with the fact that it is characterized by convenient mechanical properties such as its high strength-to-weight ratio, malleability, and low density [4]. Titanium is non-toxic and infrequently rejected by the body. Apart from this, it has favorable mechanical and osseointegration properties [5,6].

The biocompatible nature of the pure form of titanium is the main benefit of its use [7]. Markets for dental implants have been estimated at \$3.4 billion in 2008, and it has been estimated that that same year, 900 000 dental implants were placed in the United States alone [8].

However, despite the fact that dental implants have seen tremendous clinical success, there are some worrying reports in the literature that describe various complications after the implantation, including the development of squamous cell carcinoma (SCC), peri-implantitis, and etc [9].

In this review, our main attention has been drawn towards the SCCs that are associated with dental implants. As it is known, dental implants made of titanium do not have known malignant potential themselves. It was suggested that one of the causes for the development of SCC can be associated with inflammatory diseases, such as peri-implantitis, maxillary sinusitis, and osteomyelitis, which may present around the implants.

Acute inflammation, the one that occurs in response to a transient infection, is not regarded as a risk factor for the development of neoplasia. However, chronic inflammation may be a causative factor in a variety of cancers. In general, the longer the inflammation persists, the higher the risk of cancer. Inflammatory mediators include metabolites of arachidonic acid, cytokines, chemokines, and free radicals. Chronic exposure to these mediators leads to increased cell proliferation, mutagenesis, oncogene activation, and angiogenesis. Thus, it can be assumed that the implants that cause chronic inflammation, can increase the risk of peri-implantitis, which in turn can be the cause of the squamous cell carcinoma formation from the tissues surrounding the implant.

Titanium implant-based factor as a possible risk for peri-implantitis

Titanium, a chemical element, is one of the most widely used materials for dental implants [10]. Physical and chemical features of implant materials influence the clinical outcome of treatment. An ideal material should have adequate strength, toughness, should be corrosion resistant and compatible biologically, mechanically, and morphologically. Titanium possesses most of these favorable effects and this is why the demand for titanium dental implants has risen dramatically. Titanium has a high strength-to-weight ratio, malleability and fractures are rarely occurring [11].

Titanium is protected from corrosive breakdown via a surface oxide layer, produced by immediate oxidation when exposed to air. This layer also contributes to excellent biocompatibility [12]. It has been reported that titanium has low toxicity and allergic potential, and rarely develops rejection reactions. The risk of allergy is more prevalent in patients having sensitivity to other metals [13]. Additionally to these characteristics, titanium has an osseointegration capability [14].

These properties define the great role of titanium in the global dental implant market, which, in 2019, has been estimated at USD 4.6 billion [15].

Together with the increase of tremendous clinical success of dental implants and the use of titanium implants, concerns over its safety and efficiency are increasing as well.

There are cases where titanium causes allergic reactions and hypersensitivity. Titanium can form haptenic antigens, strong inducers of hypersensitivity which can cause degranulation of basophils and mastocytes, and also, can cause type I and IV hypersensitivity. A more common type of hypersensitivity in the oral cavity is type IV, which develops in days or years after the contact [16]. Allergic reactions to implants can be manifested as eczema, recurrent effusions, skin rash, pain, delayed healing, and in worst cases, it can even cause the loss of implant [17-19].

Titanium is well known as one of the most corrosion-resistant metals. However, it has been reported that titanium can undergo corrosion in some specific conditions to which it might be exposed in the oral environment. The factors that determine corrosion are saliva composition, dietary factors, contact with different organic compounds, pH change in the buccal region, and biofilm production [20]. The acidic environment created by the bacteria, which releases lactic acid or inflammation that causes local acidification are important contributors to corrosion [21].

Particles released during corrosion cause local changes and also affect more distant organs. It has been shown, that nanoparticles have passed through the blood-brain barrier and have been located in the central nervous system [22]. It has been reported that, in the animal and cultured cell experiments, titanium can accumulate in different organs in the body [23]. The dissemination of titanium alloy particles from a hip prosthesis has also been observed. Particles cause visceral granulomatous reaction and hepatosplenomegaly. Metallic wear particles in the patients who have had hip or knee replacement have been disseminated to the para-aortic lymph nodes, to the liver and spleen. The release of titanium particles in surrounding tissues damages oral epithelial barrier and causes inflammation, bacterial colonization and microbiofilm formation [24].

Corrosion of titanium dental implants is considered one of the triggering factors for peri-implantitis. Titanium can alleviate inflammation especially in combination with bacteria and lead to peri-implantitis and consequently implant failure. It has been reported that in peri-implantitis tissue, high titanium levels are observed [25, 26]. Two interesting cases demonstrate pyogenic granuloma and peripheral giant cell granuloma associated with titanium dental implants. The presence of metal-like particles was confirmed by histological observation. Other studies also demonstrate the presence of titanium particles in peri-implantitis tissue. They have used laser ablation inductively coupled plasma

mass spectrometry and high-resolution optical darkfield microscope to identify these particles and confirm their presence [27].

Titanium can cause chronic inflammation. The inflammatory infiltrates in the case of peri-implantitis are primarily chronic [28]. The study has shown that the mean number of chronic inflammatory cells in the area with titanium was significantly greater than in areas without titanium. Also, overexpression of cytokines, RANKL, IL-33 and TGF- β 1 in areas with titanium was reported [29]. Titanium particles also increase levels of inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6 and TNF α [30]. It was reported that chronic stimulation by titanium particles can lead to oxidative stress and persistent inflammation [31].

Oral squamous cell carcinoma and peri-implantitis

Nowadays, it is accepted that chronic inflammation is associated with increased conversion of normal cells to preneoplastic foci and promote tumor development. Inflammation in the oral cavity plays a role in the initiation and the progression of the neoplastic process. Important components of these underlying processes are cytokines. The relationship between carcinogenesis and inflammation occurs in two ways: an extrinsic pathway driven by inflammation, and an intrinsic pathway driven by genetic alterations [32]. Also, oral squamous cell carcinoma (OSCC) is a relatively rare complication of peri-implantitis, it is something very important to take into consideration.

We have conducted a systematic search from 1996 through 2020 years using Medline (PubMed), Cochrane Database, and Google Scholar with the search terms “cancer”, “squamous cell carcinoma”, “dental implant”, “peri-implantitis”, “oral cancer”, and “implantology”.

Analysis of literature has shown that the number of reported cases that demonstrate SCC development in association with dental implants was increased through the years. For example, in 1996 article, it was reported that several cases of SCC arose around an osseointegrated dental implant [33].

There were similar findings reported in other articles as well. It is mentioned that one patient had an important risk factor – was a heavy smoker with oral lichen planus, a chronic inflammatory disease with possible premalignant character. The role of evaluation of existing risk factors and the possibility of malignancy being masked as peri-implantitis is also being emphasized [34]. In 2008, a report has been made about 3 cases of patients with risk factors, in whom the development of SCC might have been associated with implants. In all cases, the patients have had a history of cigarette smoking, and in 2 cases - the history of alcohol consumption. Authors suggested that OSCC might develop in peri-implant tissues and mimic peri-implantitis [35]. There are 2 clinical cases about the development of OSCC after the implantation. In the first case, a non-painful, non-bleeding lesion on the right outer edge of the tongue has been developed after 1 year following the implantation. Since the patient considered it as the result of self-traumatism, the patient refused to take biopsy, and there were issues with follow-up appointments. Consequently, based on the biopsy results, OSCC was diagnosed and surgically treated. No recurrence has been observed. In the second case, the patient had a history of using full oral implant-supported denture for nine years. The patient had developed an ulcerated lesion in the middle third portion of the left lateral edge of the tongue. Afterwards, biopsy confirmed OSCC was successfully resected [36]. However, in 2012, the case of OSCC in patients who had no specific predisposing etiological risk factors was reported. There was no history of smoking, alcohol consumption, or cancer. The mucosa around the dental implant was ulcerative and had irregular margins. The

bone loss surrounding the implant was shown radiographically [37]. Chronic peri-implantitis which contributed to the development of SCC has also been observed. In the patient, no major risk factors for oral carcinoma were reported. Seven years after implantation, the patient noticed swelling of the gingiva near the dental implant. A panoramic radiograph revealed bone resorption. As it is known, the prolonged inflammation may have been a major risk for OSCC development [38]. The other data suggested that implant treatment and inflammatory co-factors were important contributors to malignant transformation in two patients with neoplasm around an implant. The attention was drawn to the population with a low risk of OSCC development. They have concluded that, in non-smokers and non-drinkers, an important factor predisposing to the cancer is a previous exposure to the metal dental hardware. Also, a case was reported where OSCC was diagnosed following the failure to treat peri-implantitis [39-42].

All of the above-mentioned cases demonstrate that neoplasia must be considered in the evaluation of peri-implant pathology, and also, importance of periodic oral and radiographic examination after implantation should be underlined.

Conclusion. The purpose of this report was to raise awareness of the fact that the most frequent carcinomas associated with dental implants occur in the form of peri-implantitis. This is linked to the presence of chronic inflammation developing around an implant, which is commonly found condition that can lead to the development of OSCC. Particular attention should be drawn to the patients with peri-implantitis with risk factors such as smoking, excessive alcohol consumption, previous history of OSCC, leukoplakia or lichen planus. The possibility of SCC development must be considered in the evaluation of peri-implant pathology. We highly recommend periodic oral and radiographic examination after implant placement. In the patients that do not respond to conventional treatment methods of peri-implantitis and patients with a severe or progressive form of peri-implantitis, the biopsy should be necessary. The histopathological examination will aid with the differential diagnosis between peri-implantitis and OSCC, and hence, provide the correct diagnosis. We also suggest screening all patients even if the risk factors are absent because recently, there has been an increase of reported cases of OSCC in patients with no risk factors.

REFERENCES

1. Jorge JR, Barão VA, Delben JA, Faverani LP, Queiroz TP, Assunção WG. Titanium in dentistry: historical development, state of the art and future perspectives. // *J Indian Prosthodont Soc.* 2013 Jun;13(2):71-7. doi: 10.1007/s13191-012-0190-1. Epub 2012 Oct 20.
2. Jemat A, Ghazali MJ, Razali M, Otsuka Y. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. // *Biomed Res Int.* 2015;2015:791725. doi: 10.1155/2015/791725. Epub 2015 Sep 7.
3. Sivaraman K, Chopra A, Narayan AI, Balakrishnan D. Is zirconia a viable alternative to titanium for oral implant? A critical review. // *J Prosthodont Res.* 2018 Apr;62(2):121-133. doi: 10.1016/j.jpor.2017.07.003. Epub 2017 Aug 18
4. Příkrylová J, Procházková J, Podzimek Š. Side Effects of Dental Metal Implants: Impact on Human Health (Metal as a Risk Factor of Implantologic Treatment). // *Biomed Res Int.* 2019 Jul 10;2019:2519205. doi: 10.1155/2019/2519205. eCollection 2019.
5. He W, Yin X, Xie L, Liu Z, Li J, Zou S, Chen J. Enhancing osseointegration of titanium implants through large-grit sandblast-

- ing combined with micro-arc oxidation surface modification. // *J Mater Sci Mater Med*. 2019 Jun 11;30(6):73. doi: 10.1007/s10856-019-6276-0.
6. Qi X, Shang Y1, Sui L. State of Osseointegrated Titanium Implant Surfaces in Topographical Aspect. // *J Nanosci Nanotechnol*. 2018 Dec 1;18(12):8016-8028. doi: 10.1166/jnn.2018.16381.
7. Dental Implants Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Titanium Implants, Zirconium Implants), By Region (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, MEA), And Segment Forecasts, 2018 - 2024 <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/dental-implants-market>
8. WinterGreen Research. Worldwide nanotechnology dental implant market shares, strategies, and forecasts, 2009 to 2015. http://www.researchandmarkets.com/reportinfo.asp?report_id=941893&t=d&cat_id=. Accessed March 10, 2011.
9. Bhatavadekar NB. Squamous cell carcinoma in association with dental implants: an assessment of previously hypothesized carcinogenic mechanisms and a case report. // *J Oral Implantol*. 2012 Dec;38(6):792-8. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00045. Epub 2011 May 16.
10. Jorge JR, Barao VA, Delben JA, Faverani LP, Queiroz TP, Assuncao WG. Titanium in dentistry: historical development, state of the art and future perspectives. // *J Indian Prosthodont Soc*. 2013; 13:71-77. doi: 10.1007/s13191-012-0190-1.
11. Přikrylová J, Procházková J, Podzimek Š. Side Effects of Dental Metal Implants: Impact on Human Health (Metal as a Risk Factor of Implantologic Treatment). // *Biomed Res Int*. 2019;2019:2519205. Published 2019 Jul 10. doi:10.1155/2019/2519205
12. Santiago-Medina P, Sundaram PA, Difffoot-Carlo N. Titanium Oxide: A Bioactive Factor in Osteoblast Differentiation. // *Int J Dent*. 2015;2015:357653. doi:10.1155/2015/357653
13. Chaturvedi T. Allergy related to dental implant and its clinical significance. // *Clin Cosmet Investig Dent*. 2013;5:57-61. Published 2013 Aug 19. doi:10.2147/CCIDE.S35170
14. Qi X, Shang Y, Sui L. State of Osseointegrated Titanium Implant Surfaces in Topographical Aspect. // *J Nanosci Nanotechnol*. 2018;18(12):8016-8028. doi:10.1166/jnn.2018.16381
15. Dental Implants Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Titanium Implants, Zirconium Implants), By Region (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, MEA), And Segment Forecasts, 2018 – 2024
16. Goutam M, Giriypura C, Mishra SK, Gupta S. Titanium allergy: a literature review. // *Indian J Dermatol*. 2014;59:630. doi: 10.4103/0019-5154.143526.
17. Fage SW, Muris J, Jakobsen SS, Thyssen JP. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. // *Contact Dermatitis*. 2016;74(6):323-345. doi:10.1111/cod.12565
18. Wood MM, Warshaw EM. Hypersensitivity reactions to titanium: diagnosis and management. // *Dermatitis*. 2015;26(1):7-25. doi:10.1097/DER.0000000000000091
19. Albrektsson T, Chrcanovic B, Mölne J, Wennerberg A. Foreign body reactions, marginal bone loss and allergies in relation to titanium implants. // *Eur J Oral Implantol*. 2018;11Suppl 1:S37-S46.
20. Berbel LO, Banczek EDP, Karoussis IK, Kotsakis GA, Costa I. Determinants of corrosion resistance of Ti-6Al-4V alloy dental implants in an In Vitro model of peri-implant inflammation [published correction appears in *PLoS One*. 2019 May 28;14(5):e0217671]. // *PLoS One*. 2019;14(1):e0210530. Published 2019 Jan 31. doi:10.1371/journal.pone.0210530
21. Yu F, Addison O, Baker SJ, Davenport AJ. Lipopolysaccharide inhibits or accelerates biomedical titanium corrosion depending on environmental acidity. // *Int J Oral Sci*. 2015;7(3):179-186. Published 2015 Sep 14. doi:10.1038/ijos.2014.76
22. Feng X, Chen A, Zhang Y, Wang J, Shao L, Wei L. Application of dental nanomaterials: potential toxicity to the central nervous system. // *Int J Nanomedicine*. 2015;10:3547-3565. Published 2015 May 14. doi:10.2147/IJN.S79892
23. Suárez-López Del Amo F, Garaicoa-Pazmiño C, Fretwurst T, Castilho RM, Squarize CH. Dental implants-associated release of titanium particles: A systematic review [published online ahead of print, 2018 Oct 2]. // *Clin Oral Implants Res*. 2018;10.1111/clr.13372. doi:10.1111/clr.13372
24. Suárez-López Del Amo F, Rudek I, Wagner VP, et al. Titanium Activates the DNA Damage Response Pathway in Oral Epithelial Cells: A Pilot Study. // *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(6):1413-1420. doi:10.11607/jomi.6077
25. Pettersson M, Pettersson J, Johansson A, Molin Thorén M. Titanium release in peri-implantitis. // *J Oral Rehabil*. 2019;46(2):179-188. doi:10.1111/joor.12735
26. Mombelli A, Hashim D, Cionca N. What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications? A critical review. // *Clin Oral Implants Res*. 2018;29Suppl 18:37-53. doi:10.1111/clr.13305
27. Flatebø RS, Høl PJ, Leknes KN, Kosler J, Lie SA, Gjerdet NR. Mapping of titanium particles in peri-implant oral mucosa by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry and high-resolution optical darkfield microscopy. // *J Oral Pathol Med*. 2011;40(5):412-420. doi:10.1111/j.1600-0714.2010.00958.x
28. Wilson TG Jr, Valderrama P, Burbano M, et al. Foreign bodies associated with peri-implantitis human biopsies. // *J Periodontol*. 2015;86(1):9-15. doi:10.1902/jop.2014.140363
29. Berryman, Z. et al., Titanium particles: An emerging risk factor for peri-implant bone loss. // *Saudi Dental Journal* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.09.008>
30. Eger M, Sterer N, Liron T, Kohavi D, Gabet Y. Scaling of titanium implants entrains inflammation-induced osteolysis. // *Sci Rep*. 2017;7:39612. Published 2017 Jan 6. doi:10.1038/srep39612
31. Chen W, Li Z, Guo Y, et al. Wear Particles Impair Antimicrobial Activity Via Suppression of Reactive Oxygen Species Generation and ERK1/2 Phosphorylation in Activated Macrophages. // *Inflammation*. 2015;38(3):1289-1296. doi:10.1007/s10753-014-0099-4
32. KıvançBektaş-Kayhan. Role of Inflammation in Oral Squamous Cell Carcinoma. // *Intech Open*. 2012. doi = {10.5772/26170},
33. Clapp C, Wheeler JC, Martof AB, Levine PA. Oral squamous cell carcinoma in association with dental osseointegrated implants. An unusual occurrence. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(12):1402-1403. doi:10.1001/archotol.1996.01890240108024
34. Czerninski R, Kaplan I, Almozni G, Maly A, Regev E. Oral squamous cell carcinoma around dental implants. // *Quintessence Int*. 2006;37(9):707-711.
35. Kwok J, Eyeson J, Thompson I, McGurk M. Dental implants and squamous cell carcinoma in the at risk patient--report of three cases. // *Br Dent J*. 2008;205(10):543-545. doi:10.1038/sj.bdj.2008.980
36. Jané-Salas E, López-López J, Roselló-Llabrés X, Rodríguez-Argueta OF, Chimenos-Küstner E. Relationship between

oral cancer and implants: clinical cases and systematic literature review. // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan 1;17 (1):e23-8. Published online 2011 Jul 15. doi: 10.4317/medoral.17223

37. Bhatavadekar NB. Squamous cell carcinoma in association with dental implants: an assessment of previously hypothesized carcinogenic mechanisms and a case report. // *J Oral Implantol*. 2012;38(6):792-798. doi:10.1563/AAID-JOI-D-11-00045

38. Noguchi M, Tsuno H, Ishizaka R, et al. Primary peri-implant oral intra-epithelial neoplasia/carcinoma in situ: a case report considering risk factors for carcinogenesis. // *Int J Implant Dent*. 2017;3(1):47. Published 2017 Nov 16. doi:10.1186/s40729-017-0109-z

39. Yesensky JA, Hasina R, Wroblewski KE, et al. Role of dental hardware in oral cavity squamous cell carcinoma in the low-risk nonsmoker nondrinker population. // *Head Neck*. 2018;40(4):784-792. doi:10.1002/hed.25059

40. Ito K, Takahashi K, Eda T, Kondoh T, Goss A. Peri-implant squamous cell carcinoma. // *Aust Dent J*. 2018;63(2):261-264. doi:10.1111/adj.12581

41. Oh SH, Kang JH, Seo YK, Lee SR, Choi YS, Hwang EH. Unusual malignant neoplasms occurring around dental implants: A report of 2 cases. // *Imaging Sci Dent*. 2018;48(1):59-65. doi:10.5624/isd.2018.48.1.59

42. Granados F, Santos-Ruiz L, Contreras M, et al. Squamous cell carcinoma related with dental implants. A clinical cases report. // *J ClinExp Dent*. 2020;12(1):e98-e102. Published 2020 Jan 1. doi:10.4317/medoral.55964

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND IMPLANTS (REVIEW)

¹Kakabadze M.Z., ²Paresishvili T., ¹Kordzaia D.,
^{1,2}Karalashvili L., ²Chakhunashvili D., ²Kakabadze Z.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia;
²Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

In this review, we have discussed the relationships between oral squamous cell carcinoma (OSCC) and dental implants. In the last decade, dental implants have been widely used for the treatment of complete or partial edentulism. Despite the fact that they have seen incredible success and the use of dental implants increases, concerns over safety and efficiency is rising as well. The literature analysis has shown that the number of reported cases when the OSCC development is associated with peri implantitis is gradually increasing. The possibility of squamous cell carcinoma development must be considered when evaluating the peri-implantitis. We highly recommend periodic oral and radiographic examination after the implant placement. The patients with peri-implantitis that do not respond to conventional treatment methods, and the patients who have a severe or rapid progression of peri-implantitis require biopsy. The histopathological examination will aid with the differential diagnosis between peri-implantitis and OSCC, and hence, provide the correct diagnosis.

Keywords: oral squamous cell carcinoma, dental implants, peri-implantitis.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РАЗВИТИЕМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ПОЛОСТИ РТА И ЗУБНЫМИ ИМПЛАНТАМИ (ОБЗОР)

¹Какабадзе М.З., ²Паресишвили Т.З., ¹Кордзаиа Д.Д.,
^{1,2}Каралашвили Л.Г., ²Чахунашвили Д.К., ²Какабадзе З.Ш.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В обзоре анализируется текущая и ретроспективная научная литература об имплантах, как риск-факторах развития плоскоклеточной опухоли полости рта. В течение многих десятилетий зубные импланты широко используются для лечения полного или частичного эдентулизма. В последние годы, вместе с ростом числа имплантаций, все чаще публикуются сведения о различных осложнениях, связанных с имплантами, вплоть до развития плоскоклеточной опухоли полости рта вокруг импланта. Отмечается, что перимплантит, как одно из осложнений импланта, играет значимую роль в инициации и прогрессировании опухолевого процесса. Исходя из вышесказанного, при оценке перимплантита следует учитывать возможность развития плоскоклеточной опухоли полости рта. Авторы настоятельно рекомендуют проводить периодический осмотр полости рта после установки импланта с использованием как визуального, так и радиологического методов исследования. У пациентов, которые не поддаются стандартным методам лечения перимплантита, а также с вялой или быстро прогрессирующей его формой, необходимо проведение биопсии. Гистопатологические методы исследования позволяют провести дифференциальный диагноз и на ранних стадиях выявить ту или иную патологию, развившуюся в зоне зубного импланта.

რეზიუმე

პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვან კარცინომის განვითარებასა და კბილის იმპლანტებს შორის ურთიერთკავშირი (მიმოხილვა)

¹მ.ზ.კაკაბაძე, ²თ.ფარესიშვილი, ¹დ.კორძაია,
^{1,2}ლ.ყარალაშვილი, ²დ.ჩახუნაშვილი, ²ზ. კაკაბაძე

¹თბილისის ი. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

მიმოხილვაში განხილულია პირის ღრუს ბრტყელ-უჯრედოვან კარცინომასა და იმპლანტებს შორის ურთიერთკავშირის საკითხებისადმი მიძღვნილი თანამედროვე და რეტროსპექტული ლიტერატურა. მრავალი ათწლეულის განმავლობაში კბილის იმპლანტები ფართოდ გამოიყენება ნაწილობრივი და სრული ედენტულიზმის სამკურნალოდ. ბოლო წლებში იმპლანტაციის რაოდენობის ზრდასთან ერთად ლიტერატურაში უფრო ხშირად გვხვდება იმპლანტებთან დაკავშირებული სხვადასხვა გართულება,

პირის ღრუს ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების ჩათვლით. სამედიცინო ლიტერატურის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ პერიიმპლანტი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნეოპლაზიური პროცესის ინიციაციასა და პროგრესიაზე. სწორედ ამიტომ ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების შესაძლებლობა აუცილებლად უნდა იყოს მიღებული მხედველობაში პერიიმპლანტიტის შეფასების დროს. ავტორებს მიზანშეწონილად მიჩნიათ იმპლანტის დაყენების შემდგომ პერიოდულად პირის ღრუს დათ-

ვალყერება და იმპლანტის შეფასება როგორც ვიზუალურად, ასევე რადიოლოგიური მეთოდის გამოყენებით. იმ შემთხვევებში, როდესაც პირის ღრუში მიმდინარეობს პერიიმპლანტიტი ნელი ან სწრაფი პროგრესიული ფორმით ან პერიიმპლანტიტის მკურნალობა სტანდარტული მეთოდით უშედეგო აღმოჩნდა, აუცილებელია ბიოფსიის ჩატარება. ჰისტოპათოლოგიური კვლევა საშუალებას იძლევა ჩატარდეს დიფერენციული დიაგნოზი და ადრეულ სტადიაზე გამოვლინდეს იმპლანტის გარშემო განვითარებული პათოლოგია.

КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА

Удод А.А., Центило В.Г., Солодка М.М.

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

В современной челюстно-лицевой хирургии для повышения эффективности оперативных вмешательств, особенно в условиях обеспечения минимально инвазивных операций, необходимы точные знания краниотопографии костных структур лицевого отдела головы и их взаимоотношений с значимыми сосудисто-нервными образованиями. На основе этих знаний возможно правильное и безопасное выполнение оперативных вмешательств, понимание механизмов развития патологических процессов, осуществление топической диагностики [11].

Антропологические закономерности определяют стандартные подходы к оперативному лечению заболеваний органов и тканей челюстно-лицевой области, однако индивидуальная вариабельность тех или иных признаков весьма значительна и зависит от целого ряда факторов, в том числе возрастных, гендерных и других [3]. В связи с этим, важно представлять границы изменчивости, учитывать их в ходе оперативных мероприятий и прогнозировать возможные результаты вмешательств и исходы заболеваний. Предиктивные аспекты особую роль играют в пластической и реконструктивной челюстно-лицевой хирургии, которая в последние десятилетия максимально востребована [9].

Лицевой отдел черепа образует передний отдел головы. Форма и параметры лица определяются известными антропологическими признаками и, как правило, зависят от телосложения и роста человека [4]. Для описания формы лица достаточно часто используют различные геометрические фигуры [1].

Верхняя челюсть занимает передне-верхний отдел лица и является парной костью, которая участвует в формировании полостей для органов глазницы, носа и рта. Она состоит из тела и четырех отростков: лобного, альвеолярного, небного, скулового, а также имеет воздухоносную гайморову пазуху [2]. Для определения степени вариабельности формы, параметров и положения верхней челюсти необходимо учитывать их зависимость от возраста, пола, конституциональных и индивидуальных особенностей человека.

В области верхней челюсти проводят многочисленные и разнообразные оперативные вмешательства, необходи-

мые в комплексном лечении при устранении деформаций и врожденных пороков развития верхней челюсти у детей, причем в сложных клинических ситуациях, связанных с минимальной площадью операционного поля, успех определяют точные и выверенные действия, зависящие, в основном, от топографически обоснованных расчетов [14]. Нередко вынужденно прибегают к оперативному лечению переломов верхней челюсти, скуловых костей, а также исправлению хирургическим путем патологического прикуса [8]. Хирургические вмешательства показаны в ходе лечения некоторых хронических воспалительных заболеваний с локализацией в области верхней челюсти, в частности одонтогенного гайморита, остеомиелита, а в случае верифицированной диагностики доброкачественных или злокачественных новообразований проводят резекцию верхней челюсти с последующим, при наличии соответствующих условий и показаний, пластическим возмещением эстетического дефекта, что влияет на качество жизни пациентов и обеспечивает им определенную социализацию и психологический комфорт [7].

Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей верхней челюсти у лиц различного возраста по результатам краниометрического исследования.

Материал и методы. Материалом для исследования служили 50 костных препаратов черепов человека различного пола в возрасте от 22 до 63 лет из коллекции кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии Луганского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, в частности 36 (72%) черепов мужчин и 14 (28%) черепов женщин. Исследование, выполненное в 2012-2013 гг., проведено в полном соответствии с требованиями биоэтической экспертизы, принципами Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997-2000 гг.), и Конвенции Совета Европы о правах человека и биоэтике (1997 г.).

Краниометрические исследования включали изучение формы черепа и его размеров, параметров лицевого отдела и верхней челюсти. Для проведения измерений череп раз-

мешали в определённом положении, в частности, во франкфуртской горизонтали, которую проводили через верхние края наружных слуховых отверстий и нижние края глазниц [13]. Краниометрические измерения выполняли с помощью различных измерительных инструментов - краниоциркуля, измерительной ленты, штангенциркуля и угломера. С целью визуализации использовали компьютерные технологии, в том числе программирование, 3D-графику, цифровую фотосъемку с последующим анализом цифрового изображения (рис. 1).



Рис. 1. Верхняя челюсть и ее структуры: 1 – тело верхней челюсти; 2 – лобный отросток; 3 – скуловой отросток; 4 – альвеолярный отросток (фото костного препарата черепа №23)

Для определения морфологического типа строения черепа вычисляли черепной индекс по формуле:

$$\text{Черепной индекс} = \frac{\text{Поперечный размер головы (см)}}{\text{Продольный размер головы (см)}} \times 100.$$

Согласно методике вычисления черепного индекса по В.Н. Шевкуненко, поперечный размер черепа определяли с помощью краниоциркуля между наиболее удаленными точками теменных бугров (europion), продольный – от надпереносья (glabella) до наружного затылочного бугра (opistocranium) [10].

В зависимости от величины черепного индекса, определяли принадлежность черепа к тому или иному морфологическому типу: при черепном показателе ниже 74,9 выделяли долихоцефалов (долихокранов), при его значении в пределах от 75 до 79,9 – мезоцефалов (мезокранов), при значении 80 и более – брахицефалов (брахикранов) [5].

Для анализа индивидуальной анатомической изменчивости формы лица в исследовании применяли лицевой индекс, который вычисляли на основании показателей высоты и ширины лица в области скуловых дуг по формуле:

$$\text{Лицевой индекс} = \frac{\text{Полная высота лица (см)}}{\text{Скуловая ширина (см)}} \times 100.$$

Полная высота лица соответствует расстоянию от задней точки корня носа (nasion) до нижнего края подбородочного выступа на нижней челюсти (gnation). Скуловую ширину измеряли между двумя наиболее выступающими точками на латеральной поверхности скуловой дуги (zigion) [3].

При показателях лицевого индекса до 78,9 классифицировали очень широкое (гиперэурипрозопное) лицо, при показателях в пределах от 79,0 до 83,9 – широкое (эурипрозопное) лицо, в случае значений, находящихся в пределах от 84,0 до 87,9 – среднее (мезопрозопное) лицо, при значениях от 88,0 до 92,9 – узкое (лептопрозопное) лицо, при показателях больше 93,0 определяли очень узкое (гиперлептопрозопное) лицо [10].

Для более глубокой краниометрической характеристики верхней челюсти дополнительно вычисляли поперечно-скуловую и лобно-скуловую индексы, определяли основные линейные параметры верхней челюсти (длина, ширина и высота). Поперечно-скуловой индекс соответствует соотношению наибольшей ширины головы и межскулового расстояния, а лобно-скуловой индекс – соотношению лобной ширины и скуловой ширины [3].

В ходе исследования применяли и другие индексы, в частности высотно-продольный индекс, который определяли по соотношению высоты черепа и его длины, и высотно-широтный индекс, который выражает соотношение высоты черепа и ширины [12].

Вариационно-статистический анализ данных измерений осуществляли с помощью компьютерной программы “SPSS statistics 17.0” с вычислением необходимых показателей средней арифметической величины (X), сигмального отклонения (σ), средней ошибки (m) и интервала показателей [6].

Результаты и обсуждение. В исследованном материале, согласно полученным результатам, представлено три основных морфологических типа строения черепа: брахикrania (круглоголовые люди), мезокrania (среднеголовые люди), долихокrania (длинноголовые люди), при этом брахикrania в исследованном материале составляли наибольшую группу, их было 25 (50% от общего количества исследованных черепов), далее следовали мезокrania, которые составили среднюю по численности группу – 17 (34%), значительно меньше было долихокранов, всего 8 (16%). Распределение проведено на основании показателей черепного индекса, полученных в результате выполненных измерений.

Во всем массиве исследованного материала черепной индекс варьировал в пределах от 70,8 до 91,5, однако при брахикранной форме выявлено существенное увеличение его значений - от 80,2 до 91,5 со средним показателем $84,87 \pm 0,88$, а при долихокранной форме – резкое их смещение в сторону уменьшения с колебаниями от 70,8 до 74,9 и средним значением $73,6 \pm 0,64$, при этом промежуточные показатели черепного индекса были характерны для лиц с мезокранной формой черепа, они колебались в пределах от 76,2 до 79,9 со средним показателем $77,75 \pm 0,61$, приведенные средние значения достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,05$).

В зависимости от принадлежности черепа к определенному морфологическому типу, выявлена динамика и других индексов, в частности лицевого, высотно-продольного и высотно-широтного, а также линейных параметров верхней челюсти (рис. 2).

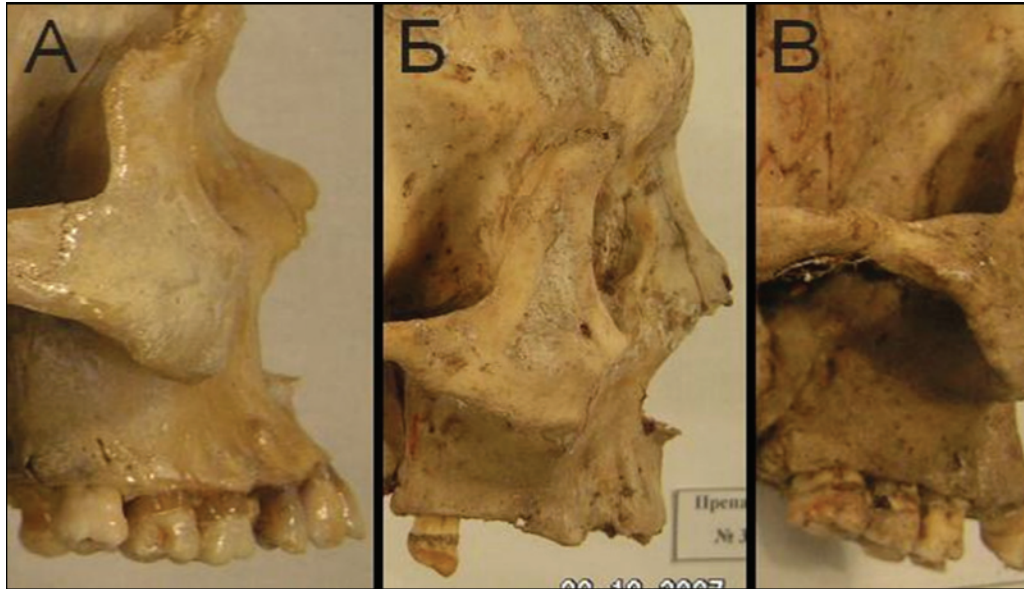


Рис. 2. Особенности строения верхней челюсти в зависимости от морфологического типа черепа: А – у долихокранов, В – у мезокранов, В – у брахикранов (фото костных препаратов черепов №23, №35, №47)

Таблица. Индексы черепа в зависимости от морфологического типа

Морфологический тип	Индексы черепа	Показатели индексов	
		Диапазон	X±m
Брахикrania	Лицевой индекс	42,9–57,5	44,84±0,97*
	Высотно-продольный индекс	68,5–74,9	72,56±1,00
	Высотно-широтный индекс	84,7–97,7	90,26±1,03*
	Поперечно-скуловой индекс	77,6–98,6	88,1±0,99*
	Лобно-скуловой индекс	65,9–95,9	80,9±0,73
Мезокrania	Лицевой индекс	48,1–59,5	49,74±0,72**
	Высотно-продольный индекс	72,1–76,1	73,07±0,14**
	Высотно-широтный индекс	93,0–97,1	94,96±0,53**
	Поперечно-скуловой индекс	83,2–98,5	90,85±0,74**
	Лобно-скуловой индекс	67,0–90,0	78,5±0,92**
Долихокrania	Лицевой индекс	44,3–65,2	52,93±0,98
	Высотно-продольный индекс	73,1–81,0	77,96±0,91
	Высотно-широтный индекс	105,8–110,1	108,18±0,62
	Поперечно-скуловой индекс	86,0–101,6	93,8±0,75
	Лобно-скуловой индекс	68,2–99,1	83,65±0,89

примечание: * - индексы брахикранов и мезокранов отличались достоверно ($p < 0,05$);

** - индексы мезокранов и долихокранов отличались достоверно ($p < 0,05$).

У брахикранов лицевой индекс находился в пределах от 42,9 до 57,5 со средним значением $44,84 \pm 0,97$, что достоверно минимальный показатель ($p < 0,05$). Высотно-продольный индекс у представителей данного морфологического типа колебался в пределах 68,5–74,9, его средний показатель составил $72,56 \pm 1,00$, он, как и лицевой индекс, был минимальным среди всех соответствующих, однако недостоверно ($p > 0,05$). Высотно-широтный индекс был определен в рамках 84,7–97,7 со средним значением $90,26 \pm 1,03$, он также был самым низким, причем достоверно ($p < 0,05$). Следует отметить, что у брахикранов наблюдается превалирование поперечных размеров черепа, что приводит к уменьшению показателей высотно-продольного и увеличению высотно-широтного индекса (таблица).

© GMN

Для мезокранов при лицевом индексе в рамках от 48,1 до 59,5 со средним значением $49,74 \pm 0,72$ характерны показатели исследуемых индексов среднего уровня. У них высотно-продольный индекс колебался в пределах 72,1–76,1 со средним показателем $73,07 \pm 0,14$, а высотно-широтный – в пределах 93,0–97,1 со средним значением $94,96 \pm 0,53$. Следует отметить увеличение всех показателей в сравнении с параметрами брахикранов, при этом достоверность различий ($p < 0,05$) установлена лишь для лицевого и высотно-широтного индексов.

У долихокранов, которых выделили на основании наименьших значений черепного индекса, все другие изученные индексы черепа имели наибольшие показатели. Так, средний высотно-продольный индекс у них в сравнении с брахикранами и мезокранами достоверно был максимальным ($p < 0,05$),

он составил $77,96 \pm 0,91$ с колебаниями в пределах от 73,1 до 81,0. Высотно-широтный индекс также оказался достоверно ($p < 0,05$) самым высоким со средним значением $108,18 \pm 0,62$ и колебаниями в пределах от 105,6 до 110,1. Такая же ситуация и с еще одним индексом, в частности лицевым, который в противоположность черепному, наоборот, достиг достоверно ($p < 0,05$) самых высоких значений, находясь в пределах от 44,3 до 65,2 со средним показателем $52,93 \pm 0,98$.

В ходе анализа остальных параметров установлено, что поперечно-скуловой индекс при брахикранической форме черепа варьировал в пределах от 77,6 до 98,6, его среднее значение составило $88,1 \pm 0,99$, при долихокранической форме – от 86 до 101,6 со средним значением $93,8 \pm 0,75$, это достоверно ($p < 0,05$) самый высокий показатель, при мезокранической форме черепа индекс колебался в пределах от 83,2 до 98,5, его среднее значение – $90,85 \pm 0,74$. Показатели данного индекса увеличивались вследствие уменьшения поперечных размеров головы и скулового диаметра.

Аналогично изменялись значения лобно-скулового индекса, который варьировал у брахикранов от 65,9 до 95,9, при этом его среднее значение составило $80,9 \pm 0,73$; у мезокранов он колебался в пределах от 67,0 до 90,0, средний показатель – $78,5 \pm 0,92$, приведенные значения отличаются недостоверно ($p > 0,05$); у долихокранов – от 68,2 до 99,1 со средним значением $83,65 \pm 0,89$, которое достоверно выше остальных ($p < 0,05$). С уменьшением поперечных показателей лба и скулового диаметра выявлена тенденция к незначительному увеличению данного индекса.

Вариабельность индексов черепа в известной степени определяет изменчивость основных параметров верхней челюсти. Установлено, что средняя длина верхней челюсти у долихокранов составила $5,45 \pm 0,58$ см с колебаниями в пределах 5,0–5,8 см, средняя ширина – $4,89 \pm 0,86$ см с колебаниями 4,5–5,5 см, средняя высота – $2,10 \pm 0,98$ см с рамками 1,8–2,5 см. У брахикранов линейные размеры верхней челюсти имели разнонаправленную динамику относительно приведенных значений у долихокранов, в частности показатели длины верхней челюсти у них колебались в пределах 4,5–5,0 см со средним значением $4,78 \pm 0,97$ см, ширины – в пределах 5,7–6,8 см со средним значением $6,45 \pm 0,81$ см, высоты – в рамках 1,0–1,5 см, ее среднее значение составило $1,26 \pm 1,1$ см. Средние линейные параметры верхней челюсти, характерные для мезокранов, были следующими: длина – в пределах 4,7–5,3 см, среднее значение $5,0 \pm 0,72$ см, ширина – в пределах 5,0–6,1 см со средним значением $5,56 \pm 0,63$ см, высота – в пределах 1,2–1,7 см, среднее значение $1,52 \pm 0,96$ см. Следует отметить, что все соответствующие средние показатели длины, ширины и высоты верхней челюсти у представителей трех морфологических типов достоверно между собой не отличались ($p > 0,05$), однако смещение пределов колебаний значений в ту или иную сторону создают вполне определенные тенденции.

Таким образом, в ходе исследования получены новые количественные данные о краниометрических особенностях верхней челюсти у людей различного возраста, что свидетельствует об определенном полиморфизме и зависимости от морфологического типа черепа. У людей с брахиморфным черепом наблюдается более широкий тип лицевого отдела и, соответственно, верхней челюсти. В черепах с мезо- и долихоморфным строением, наоборот, более распространены средний и узкий тип верхней челюсти. Длина верхней челюсти имеет тенденцию к увеличению у людей с долихо- и мезокранным строением черепа, что связано с преобладанием продольных параметров.

Выводы. 1. Результаты исследования показали, что брахикраническую форму имели 50% изученных черепов людей различного возраста, мезокраническую – 34%, долихокраническую – лишь 16% черепов, что указывает на преобладание лиц с круглой формой головы.

2. При брахикрании наблюдается уменьшение высотно-продольных параметров черепа, при долихокрании – увеличение высотно-продольных и высотно-широтных параметров, при мезокрании – их промежуточные показатели.

3. Для лиц с брахиморфным черепом характерным является широкий тип верхней челюсти, а при мезо- и долихоморфном черепе чаще встречается средний и узкий тип верхней челюсти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовк Ю.Н., Антонюк О.П. Аннотированный словарь морфологических терминов. Луганск–Черновцы, 2006: 215.
2. Вовк Ю.Н., Вовк В.Ю. Топографическая анатомия и оперативная хирургия. Луганск, 2007: 203.
3. Ландау Э.Г. Краткое руководство по изучению антропологии. М.: Книга по требованию, 2011: 84.
4. Лянькова Р.Н., Крылов В.В. Анатомо-топографическая изменчивость каркасных интракраниальных структур средней локализации. Вестник медицинского института “Реавиз”: реабилитация, врач и здоровье. 2019; 1 (37): 6–7.
5. Персин Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстных аномалий. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004: 360.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: Медиасфера, 2002: 312.
7. Решетов И.В. Реконструктивная и пластическая хирургия опухолей головы и шеи. Практическая онкология. 2003; 4 (1): 9-14.
8. Рузин Г.П., Бурых М.П. Основы технологии операций в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Харьков: Знание, 2000: 292.
9. Сергиенко В.И. Кулаков А.А., Петросян Н.Э. Пластическая хирургия лица и шеи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 325.
10. Сперанский В.С. Основы медицинской краниологии. М.: Медицина, 1988: 287.
11. Трезубов В.Н., Арутюнов С.Д. Клиническая стоматология. М.: Практическая медицина, 2015: 788.
12. Флейшер Г.М. Эстетика лица, оценка параметров лица. Руководство для врачей. М.: ЛитРес, 2019: 164.
13. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, многофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. М.: МИА, 2006: 544.
14. Fearon JA. Evidence-based medicine: craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 133: 1261–1275.

SUMMARY

THE CRANIOMETRIC PARAMETERS AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MAXILLA IN THE HUMAN

Udod A., Tsentilo V., Solodkaya M.

Donetsk National Medical University, Ukraine

The aim of the research was to study morphological features of the maxilla in people of different ages according to the results of craniometric researches.

A craniometric study was performed on 50 bone preparations of the skull with the calculation of the main indices of the skull, including cranial, facial, high-longitudinal, high-latitude, transverse-zygomatic and frontal-zygomatic indices, as well as the main linear parameters of the maxilla - length, width and height.

In the studied material, three main morphological types of the structure of the skull are presented: brachyrania (people with round head), mesocrania (people with middle head) and dolichocrania (people with long head). More often than others there was a brachycranial form, in which a decrease in the height-longitudinal parameters of the skull was observed, at the same time in dolichocrania there was an increase in the height-longitudinal and height-latitude parameters, in mesocrania - their intermediate indicators. The variability of the skull indices determines the variability of the main parameters of the maxilla. In people with a brachymorphic skull, a wider type of the facial section and, accordingly, of the maxilla is observed, in skulls with a meso- and dolichomorphic form of structure, on the contrary, the middle and narrow type of the maxilla is more common.

Keywords: craniometry, morphological type of skull, maxilla, structure features.

РЕЗЮМЕ

КРАНИОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА

Улад А.А., Центило В.Г., Солодкая М.М.

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей верхней челюсти у лиц различного возраста по результатам краниометрического исследования.

Проведено краниометрическое исследование 50 костных препаратов черепа с вычислением основных его индексов, в том числе черепного, лицевого, высотного-продольного, высотного-широтного, поперечно-скулового и лобно-скулового индексов, а также основных линейных параметров верхней челюсти – длины, ширины и высоты.

В исследованном материале представлены три основных морфологических типа строения черепа: брахикрания (круглоголовые люди), мезокрания (среднеголовые люди) и долихокрания (длинноголовые люди). Чаще других встречалась брахикрания форма, при которой наблюдалось уменьшение высотного-продольных параметров черепа, в то же время при долихокрании отмечалось увеличение вы-

сотного-продольных и высотного-широтных параметров, при мезокрании – их промежуточные показатели. Варибельность индексов черепа определяет изменчивость основных параметров верхней челюсти. У лиц с брахиморфным черепом наблюдается более широкий тип лицевого отдела и, соответственно, верхней челюсти, в черепах с мезо- и долихоморфной формой строения, наоборот, чаще встречается средний и узкий тип верхней челюсти.

რეზიუმე

ადამიანის ზედა ყბის კრანომეტრიული პარამეტრები და მორფოლოგიური თავისებურებები

ა.უღლოდი, ვ.ცენტილო, მ.სოლოდკაია

დონეცკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სხვადასხვა ასაკის ადამიანების ზედა ყბის მორფოლოგიური თავისებურებების შეფასება კრანომეტრიული გამოკვლევის შედეგების მიხედვით.

ჩატარებულია თავის ქალას 50 ძვლოვანი პრეპარატის კრანომეტრიული კვლევა თავის ქალას ძირითადი ინდექსების გამოთვლით, მათ შორის – თავის ქალასი, სიგრძით-გასწვრივი, სიგრძით-განივი, განივ-ყვრიმალების და შუბლ-ყვრიმალების ინდექსების, ასევე, ზედა ყბის ძირითადი ხაზოვანი პარამეტრების – სიგრძის, სიგანის და სიმაღლის.

გამოკვლეულ მასალაში წარმოდგენილია თავის ქალას შენების სამი ძირითადი მორფოლოგიური ტიპი: ბრაქიკრანია (მრგვალთავიანი ადამიანები), მეზოკრანია (საშუალოთავიანი ადამიანები) და დოლიქოკრანია (გრძელთავიანი ადამიანები). უფრო ხშირია ბრაქიკრანიული ფორმა, რომლის შემთხვევაშიც აღინიშნება თავის ქალას სიგრძით-გასწვრივი პარამეტრების შემცირება, ამასთან, დოლიქოკრანიის დროს სახეზეა სიგრძით-გასწვრივი და სიგრძით-განივი პარამეტრების მომატება, მეზოკრანიის დროს – მათი შუალედური მანქნებლები. თავის ქალას ინდექსების ვარიაბელობა განსაზღვრავს ზედა ყბის ძირითადი პარამეტრების განსხვავებულობას. ადამიანებში თავის ქალას ბრაქიფორმული ტიპით აღინიშნება სახის ნაწილის, და შესაბამისად - ზედა ყბის, უფრო ფართო ტიპი; მეზო- და დოლიქომორფული შენების შემთხვევაში, პირიქით, უფრო ხშირია ზედა ყბის საშუალო და ვიწრო ტიპები.

ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИЙ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ

¹Удод А.А., ¹Помпий А.А., ²Кришук Н.Г., ¹Волошин В.А.

¹Донецкий национальный медицинский университет, Лиман;

²Национальный технический университет "КПИ им. И. Сикорского", Киев, Украина

Адгезивные мостовидные протезы (АМП) достаточно широко используются для восстановления целостности зубных рядов. Среди преимуществ таких конструкций выделяют минимальную инвазивность, щадящее отношение к твердым тканям опорных зубов, биосовместимость, прочность, прекрасные эстетические свойства, возможность быстрого изготовления [1,2]. АМП, выполненные прямым методом в одно посещение, моделируют из фотокомпозиционных материалов, восстанавливая анатомическую форму отсутствующих зубов. Для повышения жесткости конструкции в толщу фотокомпозита вводят различные армирующие элементы. Наибольшее распространение получили стекловолоконные каркасы, которые имеют высокую прочность, физико-механические характеристики, близкие к параметрам твердых тканей зубов, способность адгезивно связываться с фотокомпозитами [2,4].

К основным факторам, которые, в конечном итоге, определяют длительность эксплуатации адгезивных конструкций, принято относить их армирование и конфигурацию ретенционных элементов в твердых тканях опорных зубов [4,5]. Изучение прочностных характеристик АМП, изготовленных с различным армированием и дизайном ретенционных элементов, дает возможность сделать обоснованный выбор в отношении конструкции в конкретной клинической ситуации и спрогнозировать эффективность применения таких протезов, особенно в боковых участках зубных рядов, где на них действуют permanently высокие, разнонаправленные жевательные нагрузки [4,9].

Физико-механические характеристики АМП изучают, в основном, путем лабораторных механических испытаний, однако полученные во время их проведения показатели довольно часто существенно отличаются от результатов клинических исследований, что можно объяснить упрощением в лабораторных условиях комплексного влияния ряда факторов, которые действуют на протез в ходе его функционирования в полости рта, в частности, циклической жевательной нагрузки, направлений перемещения нижней челюсти во время жевательных движений, различий формы и размеров опорных и отсутствующих зубов у конкретных пациентов, частичную амортизацию жевательного давления волокнами периодонта и костной тканью альвеолярного отростка [6, 10]. Одним из инновационных методов исследования физико-механических характеристик протезов, реставраций, шинирующих конструкций является изучение напряженно-деформированных состояний (НДС), возникающих в различных элементах ортопедических конструкций и тканей организма человека [5,8]. Этот метод позволяет учитывать большинство факторов, влияющих на функционирование конструкций в полости рта, определять места концентрации напряжений и величины перемещения слоев материалов в них, изучать коэффициенты запаса прочности для отдельных составляющих [3,8]. Подобные исследования АМП проводят в специальной компьютерной среде ANSYS, в которой моделируют конструкцию протеза,

зафиксированную на опорных зубах. Недостатком метода является использование среднеанатомических параметров биологических тканей, формы и размеров коронок опорных зубов и зубов-антагонистов, длины их корней, площади фиксации корней в альвеолярном отростке, амортизирующей функции периодонта и костной ткани.

Для более точного воспроизведения фрагмента зубочелюстной системы пациента с его анатомическими особенностями возможно использование метода компьютерной томографии с последующим переносом индивидуальной информации относительно анатомии необходимого сегмента биологических тканей больного в виртуальную компьютерную среду и дальнейшим моделированием конструкции АМП.

Таким образом, разработка и внедрение высокоинформативных методов лабораторных исследований, учитывающих индивидуальные особенности жевательного аппарата каждого пациента и моделирующих естественные условия эксплуатации ортопедических конструкций, позволит выбирать оптимальную конструкцию АМП.

Цель исследования - обосновать оптимальный вариант армирования адгезивных мостовидных протезов для замещения малых включенных дефектов зубных рядов в боковом участке путем изучения напряженно-деформированных состояний различных конструкций этих протезов.

Материал и методы. Для изучения НДС конструкций адгезивных мостовидных протезов выбран сегмент зубочелюстной системы, включающий фрагмент бокового участка нижней челюсти, который состоит из кортикальной и губчатой костной ткани, второй премоляра и второй моляра с волокнами периодонта и ретенционными полостями, АМП с различными армирующими элементами.

Геометрические характеристики костной ткани нижней челюсти, опорных зубов и их периодонта получены по результатам компьютерной томографии челюстей пациента, который нуждался в протезировании малого включенного дефекта зубного ряда в боковом участке (отсутствие первого моляра), с последующим воспроизведением поверхностей и объемов каждой составляющей имитационной модели в CAD/CAE-системах. Предварительно, в соответствии с биоэтическими принципами, получено информированное согласие пациента на использование в исследовании его данных.

При создании имитационных моделей АМП использовали три способа их армирования. Для I модели в качестве армирующего каркаса применяли две стекловолоконные преимпрегнированные ленты Interlig, Angelus (Бразилия), шириной 2 мм и толщиной 0,2 мм, уложенные горизонтально одна над другой, параллельно гребню альвеолярного отростка. Армирование конструкции II модели проводили двумя стекловолоконными преимпрегнированными балками Jen Fiber Bulk №3, Jendental (США), диаметром 1,8 мм, которые были установлены также горизонтально одна над другой и параллельно друг другу. АМП III модели армировали горизонтально уложенной стекловолоконной лентой Interlig, Angelus, указанных выше размеров и установлен-

ной над ней в том же, параллельном гребню альвеолярного отростка, направлении балкой Jen Fiber Bulk №3, Jendental, того же диаметра. Анатомическую форму искусственного и опорных зубов восстанавливали с использованием фотокомпозиционного материала Filtek Ultimate, 3M ESPE (США). Для суперадаптивного слоя на придесневых поверхностях полостей применяли текучий фотокомпозит Filtek Ultimate Flowable, 3M ESPE (США).

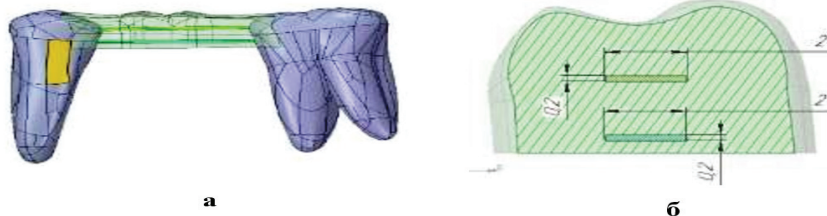


Рис. 1. Трехмерная I модель протеза, армированного двумя стекловолоконными лентами Interlig, Angelus, (а) и ее поперечное сечение (б)

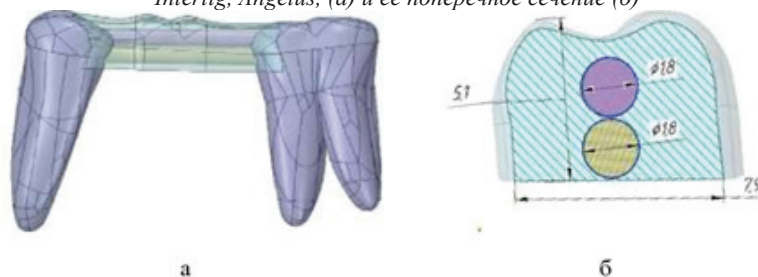


Рис. 2. Трехмерная II модель протеза, армированного двумя стекловолоконными балками Jen Fiber Bulk №3, Jendental, (а) и ее поперечное сечение (б)

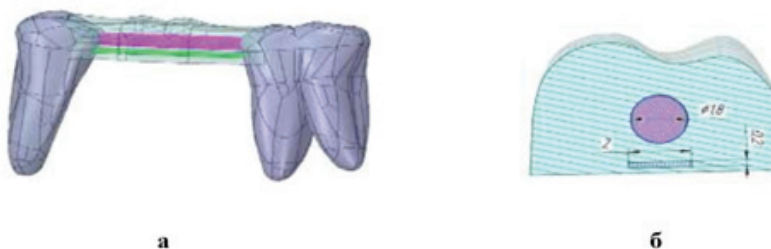


Рис. 3. Трехмерная III модель протеза, армированного лентой Interlig, Angelus, и балкой Jen Fiber Bulk №3, Jendental, (а) и ее поперечное сечение (б)

Сопряжение поверхностей твердых тканей опорных зубов и АМП обеспечивали формированием зон контакта данных тел с неоднородными механическими свойствами без проскальзывания (жесткое соединение).

В исследовании рассмотрены три варианта силовой нагрузки на АМП интенсивностью 100 Н. В первом варианте (V1) силу прикладывали к центральной ямке искусственного зуба перпендикулярно окклюзионной поверхности. Для второго варианта (V2) нагрузку прикладывали к дистально-щечному бугорку искусственного зуба также перпендикулярно этой поверхности. В качестве третьего варианта (V3) избрали нагрузку на дистально-щечный бугорок под углом 75° к продольной оси зуба. Дискретизацию моделей неоднородных по структуре и механическим характеристикам составных элементов протезной конструкции, зубов и нижней челюсти проводили в декартовой системе координат программы ANSYS 12.1 с использованием десяти- и пятнадцатизуловых 3D-конечных элементов (КЭ) с тремя степенями свободы в каждом узле (рис. 4). Задание размеров КЭ в областях высоких градиентов напряжений конструкции соотносили, как 1:3 к геометрическим характеристикам стекловолоконной ленты тол-

Для имитационного моделирования АМП определяли их структуру с различными армирующими каркасами в толще фотокомпозиата, при этом были разработаны имитационные 3D-модели трех конструкций АМП (рис. 1, 2, 3). Упругие и прочностные характеристики биологических тканей были определены по литературным данным, а армирующих и фотокомпозиционных материалов – по данным фирм-изготовителей [7,10].

щиной 0,0002 м. Выбор таких размеров КЭ в зоне контакта армирующих элементов с фотокомпозиционным материалом обеспечивал необходимую точность вычисления компонентов НДС, которые контролировали сопоставимостью результатов вычислений в аналогичных участках протеза на контрольной имитационной модели.

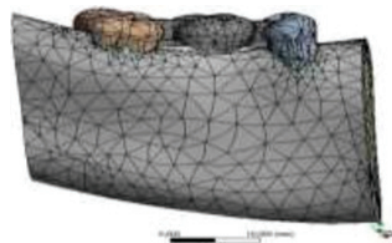


Рис. 4. Дискретная 3D-модель АМП, опорных зубов и фрагмента челюсти образована 220 186 СЕ и 192 135 узлами

После тестирования каждой из расчетных схем для имитационных моделей АМП с тремя типами силовой нагрузки, их проверки на адекватность, коррекции инструментами и методами системы ANSYS 12.1, оптими-

зации конечно-элементной сетки на наличие дефектов по качеству КЭ и оценки сопоставимости результатов проводили расчеты НДС. Оценивали максимальные величины перемещений, распределение эквивалентных по Мизесу напряжений и коэффициенты запаса прочности в составляющих элементах АМП, которые вычисляли, как отношение величин предела прочности материала к максимальным расчетным величинам эквивалентных по Мизесу напряжений, возникающих в АМП [7,10]. Результаты приводили в виде абсолютных показателей.

Результаты и их обсуждение. Анализ трех расчетных схем конструкций АМП и трех видов силовой нагрузки

(V1,V2,V3) показал, что максимальные перемещения структурных элементов АМП не превышали 23 мкм (таблица 1). Самое низкое значение максимального перемещения зарегистрировали при вертикальной нагрузке V1 во II модели протеза, оно составило 11,7 мкм, самый высокий показатель зафиксирован на уровне 22,7 мкм в I модели под влиянием V3. Величины максимального перемещения, полученные под действием бокового давления V3, т.е. под углом 75° к продольной оси искусственного зуба, почти в 2 раза превышали аналогичные показатели, которые были определены под действием вертикальной нагрузки V1 для всех имитационных моделей.

Таблица 1. Максимальные перемещения и напряжения в структурных элементах различных моделей АМП

Модель АМП	Вариант силовой нагрузки	Максимальное перемещение, мкм	Максимальное напряжение (фотокомпозит), МПа	Максимальное напряжение (армирующие элементы), МПа
I	V1	13,6	37,3	29,4
	V2	16,2	56,8	29,0
	V3	22,7	66,2	30,0
II	V1	11,7	39,9	42,6
	V2	15,5	69,9	20,6
	V3	22,1	90,8	24,0
III	V1	13,2	40,4	32,5
	V2	16,1	68,8	29,7
	V3	22,6	88,6	30,7

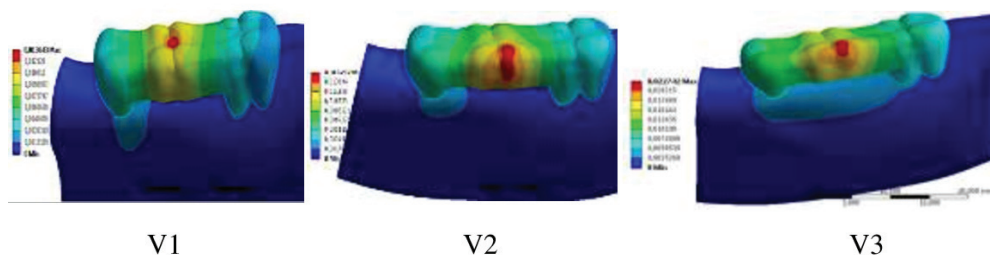


Рис. 5. Поля перемещения структурных элементов модели I конструкции АМП во время действия силовой нагрузки V1, V2, V3

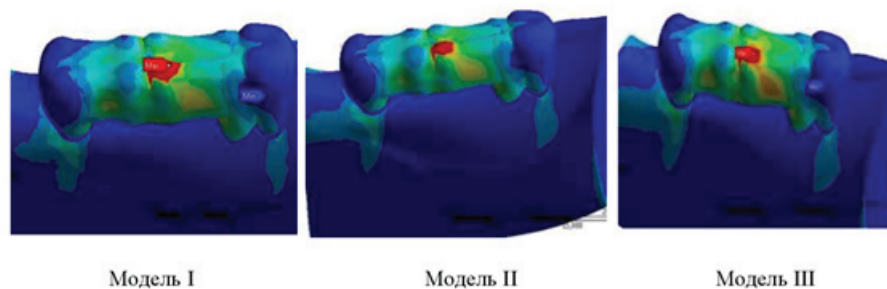


Рис. 6. Поля эквивалентных по Мизесу напряжений в толще фотокомпозита I, II и III моделей конструкции АМП во время действия нагрузки V3

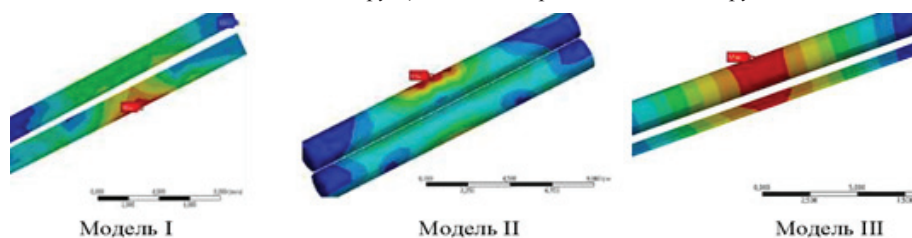


Рис. 7. Поля эквивалентных по Мизесу напряжений в армирующем каркасе I, II и III моделей конструкций АМП во время действия нагрузки V1

Во всех случаях наибольшие значения максимального перемещения определяли в толще фотокомпозиционного материала, эти показатели были почти на треть больше, чем в армирующих элементах соответствующей модели. Наибольшие поля максимальных перемещений определяли в точке приложения нагрузки, а именно, в центральной ямке или дистально-щечном бугорке искусственного зуба (рис. 5).

Максимальное напряжение, которое возникало в толще фотокомпозиционного материала модели I конструкции АМП под действием нагрузки V1, составляло 37,3 МПа, это самое низкое значение среди аналогичных показателей других моделей. Концентрацию напряжений под силовым воздействием V1 обнаружили в центральной ямке искусственного зуба, под влиянием нагрузок V2 и V3 – на верхушке и во всем объеме дистально-щечного бугорка, соответственно. Наибольшее эквивалентное по Мизесу напряжение определили в фотокомпозите во II модели конструкции АМП под силовым воздействием V3, его значение было на уровне 90,8 МПа, при этом регистрировали отдельный участок концентрации напряжений в основании нагружаемого бугорка. Максимальное напряжение для силового воздействия V1 было локализовано в центральной ямке искусственного зуба. Вертикальная нагрузка V2, которую прикладывали к дистально-щечному бугорку искусственного зуба, вызвала концентрацию максимальных напряжений в модели от дистально-щечного бугорка искусственного зуба к его придесневому участку возле опорного моляра.

Анализ участков максимальных напряжений III модели конструкции АМП выявил, что при силовом воздействии V1 они были расположены в центре окклюзионной поверхности искусственного моляра по всей толщине фотокомпозита выше армирующей балки. При нагрузке V2 и V3 максимальное напряжение распределялось по всей вестибулярной поверхности промежуточной части АМП. Обращает на себя внимание более равномерное распространение напряжения в фотокомпозите модели III конструкции АМП, чем в I и II моделях, даже во время действия угловой нагрузки V3 (рис. 6).

Таким образом, наиболее благоприятное распределение напряжений установлено в модели конструкции АМП, в которой максимальное напряжение не концентрировалось в одном участке, а распространялось в толще фотокомпозиционного материала. В то же время, опасным для сохранности облицовочного фотокомпозита следует считать вариант армирования II модели конструкции АМП, поскольку во время угловой нагрузки бугорка искусственного зуба максимальное напряжение концентрируется в одном месте, что, учитывая небольшую толщину слоя фотокомпозиционного материала, вследствие значительного объема стекловолоконных балок, ведет к быстрому разрушению АМП.

Что касается показателей максимального напряжения в армирующих элементах АМП, самое низкое значение на уровне 29,4 МПа зарегистрировано во II модели под нагрузкой V2, а наибольшее – в этой же модели, т.е. под действием нагрузки V1, при этом показатель составлял 42,6 МПа. Во время всех трех силовых воздействий максимальные напряжения определяли в центральной части верхней стекловолоконной балки, то есть рядом с местами концентрации стрессовых участков в толще фотокомпозиционного материала. В I модели конструкции АМП

максимальная нагрузка выявлена в центральной части нижней ленты армирующего каркаса. Наиболее благоприятным с точки зрения надежности следует считать вариант армирования III модели, что связано с распределением максимального напряжения одновременно по двум армирующим элементам. В I модели концентрацию напряжений определяли только в нижней стекловолоконной ленте, в то время, как верхняя практически не получила нагрузки. Обратная ситуация наблюдалась во время анализа II модели, где максимальные напряжения концентрировались только в центральной части верхней балки, а второй элемент каркаса не принимал участия в распределении силового воздействия (рис. 7).

Характер распределения и величина напряжения, которые возникают в промежуточной части конструкции АМП и передаются на опорные зубы и ткани пародонта, зависят от места приложения и направления силовой нагрузки и варианта армирования протеза. Для предупреждения возможных изменений в пародонте опорных зубов с зафиксированными мостовидными конструкциями тело протеза должно обладать достаточной жесткостью, которая определяет стойкость к упругим деформациям. При увеличении длины дефекта зубного ряда или недостаточной жесткости армирующего каркаса в конструкции могут возникать недопустимые прогибы, вызывающие дополнительные напряжения в пародонте опорных зубов и приводящие к развитию в нем патологических изменений или наклону опорных зубов в сторону дефекта зубного ряда.

Впрочем, наиболее распространенными осложнениями при протезировании дефектов зубных рядов АМП остаются нарушения их целостности вследствие разрушения армирующих элементов или облицовочного фотокомпозиционного материала. Коэффициент запаса прочности для фотокомпозита, согласно результатам исследования, в зависимости от направления и места приложения нагрузки составил от 1,6 до 3,8. Аналогичный коэффициент для армирующих стекловолоконных лент, по расчетным данным, находился в диапазоне от 8,0 до 11,4, для стекловолоконных балок – от 38,5 до 87,4.

Таким образом, наименее надежным составным элементом АМП является именно фотокомпозиционный материал, что подтверждается результатами многочисленных клинических исследований и наблюдений [4,8]. Улучшить прогноз относительно длительности эксплуатации АМП возможно благодаря обеспечению более равномерного распределения жевательного давления, которое приходится на промежуточную часть и реставрации опорных полостей в твердых тканях зубов, ограничивающих дефект зубного ряда. Следует отметить, что именно так распределялись нагрузки в III модели конструкции АМП с армированием стекловолоконной лентой и балкой, поскольку максимальные напряжения концентрировались в центральной части фотокомпозиционного материала и армирующих элементов искусственного зуба, постепенно уменьшаясь в направлении опорных зубов. По результатам исследования моделей АМП с армированием двумя стекловолоконными лентами или двумя балками определены точечные участки максимальной концентрации напряжений в толще фотокомпозита и армирующих элементов, которые под действием циклической жевательной нагрузки могут привести к разрушению АМП в более короткие сроки.

Выводы. 1. Напряженно-деформированные состояния моделей АМП существенно отличаются в зависимости от их армирования, места и направления приложения нагрузки.

2. Армирование протезов стекловолоконной лентой и уложенной над ней балкой, по результатам исследования, представляется оптимальным вариантом, поскольку в таких АМП более равномерно распределяются разнонаправленные нагрузки, чем в протезах, армированных двумя стекловолоконными лентами или двумя балками.

3. Среди составных элементов АМП наименьший коэффициент запаса прочности имеет фотокомпозит, что несет угрозу целостности таких конструкций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавалешко В. П. Сучасний погляд на ортопедичне лікування часткової адентії (огляд літератури) / В. П. Гавалешко, М. В. Мельничук, Я. Р. Караван, М. О. Ішков, В. І. Рожко // Клінічна стоматологія. – 2019. - №1. – С. 40-47.
2. Удод О. А. Сучасні технології та конструктивні особливості адгезивних мостоподібних протезів / О. А. Удод, О. О. Помпій // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 2 (144). – С. 68-73.
3. Abbas A. Finite Element Study of Fracture Strength of Two Different Resin Bonded Bridge Designs / A. Abbas, E. Elbab, M. Raffe, M. Eldenary // Oral Health Dental Sci. – 2017. – Vol.1, Issue 1. – P. 1-6.
4. Alraheam I. A. Five-year success rate of resin-bonded fixed partial dentures: A systematic review / I. A. Alraheam, C. N.

- Ngoc, C. A. Wiesen, T. E. Donovan // Journal of Esthetic and Restorative Dentistry. – 2018. – Vol. 31, Issue 1. – P. 40-50.
5. Baran I. Effect of Different Framework Materials of Resin-Bonded Bridges on Load to Fracture Values and Distribution / I. Baran, M. Arslan, H. Gungor // Nigerian Journal of Clinical Practice. – 2018. – Vol. 21, Issue 12. – P. 1585-9.
6. Keulemans F. Three-Dimensional Finite Element Analysis of Anterior Two-Unit Cantilever Resin-Bonded Fixed Dental Prostheses / F. Keulemans, A. Shinya, L. V. J. Lassila, P. K. Vallittu, C. J. Kleverlaan, A. J. Feilzer, R. J. De Moor // The Scientific World Journal. – 2015. – P. 1-10.
7. Lin J. Structural stability of posterior retainer design for resin-bonded prostheses: A 3D finite element study / J. Lin, Z. Zheng, A. Shinya, J. P. Matinlinna, M. G. Botelho // Odontology. – 2015. – Vol. 103. – P. 333-8.
8. Mourshed B. Anterior Cantilever Resin-Bonded Fixed Dental Prostheses: A review of the literature / B. Mourshed, A. Samran, A. Alfagih, S. Abdulrab, M. Kern // Journal of Prosthodontics. – 2016. – Vol. 27. – P. 266-275.
9. Scribante A. Travel beyond Clinical Uses of Fiber Reinforced Composites (FRCs) in Dentistry: A Review of Past Employments, Present Applications, and Future Perspectives / A. Scribante, P. K. Vallittu, M. Özcan, L. V. J. Lassila, P. Gandini, M. F. Sfondrini // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-8.
10. Yokoyama D. Effects of mechanical properties of adhesive resin cements on stress distribution in fiber-reinforced composite adhesive fixed partial dentures / D. Yokoyama, A. Shinya, H. Gomi, P. K. Vallittu, Ak. Shinya // Dental Material Journal. – 2012. – Vol. 31(2). – P. 189-196.

SUMMARY

STUDY OF STRESS-STRAIN STATES OF RESIN-BONDED BRIDGES WITH DIFFERENT FRAMEWORKS DESIGN

¹Udod A., ¹Pompiy A., ²Krishchuk N., ¹Voloshyn V.

¹Donetsk National Medical University, Liman; ²National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky KPI", Kyiv, Ukraine

Objective. To substantiate the optimal variant of the reinforcement of resin-bonded bridges (RBB) for replacing small included defects of the dentition in the lateral area by studying the stress-strain states (SSS) of their various designs.

To study the stress-strain state, the RBB structures were simulated in the ANSYS 12.1 computer environment. In simulation model I, two fiberglass tapes were used to reinforce the RBB, in model II – two fiberglass beams, and in model III – a fiberglass tape and a beam. Maximum displacements, distribution of von Mises equivalent stresses and safety factors in RBB constituent elements were evaluated.

The largest values of the maximum displacement were established under the influence of angular load in photocomposite

of artificial tooth in all models. Von Mises equivalent stresses formed concentrations in frameworks of models I and II places that could destroy RBB, in model III they were evenly distributed over tape and beam. The safety factor for photocomposite was 1.6 to 3.8, for tapes and beams - from 8.0 to 11.4 and from 38.5 to 87.4, respectively.

The stress-strain states of RBB models differ significantly depending on their reinforcement, place and direction of load application. Reinforcement of RBB with tape and beam seems to be the best option, since in such RBB loads are more evenly distributed.

Keywords: resin-bonded bridges, fiberglass reinforcement, photocomposite, simulation models, stress-strain state.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ РАЗЛИЧНЫХ КОНСТРУКЦИЙ АДГЕЗИВНЫХ МОСТОВИДНЫХ ПРОТЕЗОВ

¹Удод А.А., ¹Помпий А.А., ²Кришук Н.Г., ¹Волошин В.А.

¹Донецкий национальный медицинский университет, Лиман;
²Национальный технический университет "КПИ им. И. Сикорского", Киев, Украина

Цель исследования - обосновать оптимальный вариант армирования адгезивных мостовидных протезов для заме-

щения малых включенных дефектов зубных рядов в боковом участке путем изучения напряженно-деформированных

состояний их различных конструкций. Для изучения напряженно-деформированных состояний (НДС) моделировали конструкции адгезивных мостовидных протезов (АМП) в компьютерной среде ANSYS 12.1. В имитационной модели I для армирования АМП использовали две стекловолоконные ленты, в модели II – две стекловолоконные балки, в модели III – стекловолоконную ленту и балку. Оценивали максимальные перемещения, распределение эквивалентных по Мизесу напряжений и коэффициенты запаса прочности в составляющих элементах АМП.

Наибольшие значения максимального перемещения установлены под влиянием угловой нагрузки в фотокомпозите искусственного зуба всех моделей. Эквивалент-

ные по Мизесу напряжения формировали в армирующих элементах моделей I и II места концентраций, способных разрушить АМП, в модели III они равномерно распределялись по ленте и балке. Коэффициент запаса прочности для фотокомпозита составлял от 1,6 до 3,8, для лент и балок – от 8,0 до 11,4 и от 38,5 до 87,4, соответственно.

Напряженно-деформированные состояния моделей АМП существенно отличаются в зависимости от их армирования, места и направления приложения нагрузки. Армирование протезов стекловолоконной лентой и балкой представляется оптимальным вариантом, поскольку в таких АМП более равномерно распределяются разнонаправленные нагрузки.

რეზიუმე

ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების სხვადასხვა კონსტრუქციის დაძაბვით-დეფორმირებული მდგომარეობების კვლევა

¹ა.ულოდი, ¹ა.პომპი, ²ნ.კრიშჩუკი, ¹ე.ვოლოშინი

¹დონეცკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ლიმანი;
²ი. სიკორსკის სახ. ეროვნული ტექნიკური უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კბილთა მწკრივების მცირე გვერდითი ჩართული დეფექტების ჩანაცვლებისათვის ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების არმირების ოპტიმალური ვარიანტის დასაბუთება მათი სხვადასხვა კონსტრუქციის დაძაბვით-დეფორმირებული მდგომარეობების კვლევის საფუძველზე.

დაძაბვით-დეფორმირებული მდგომარეობების შესწავლისათვის კომპიუტერულად (ANSYS 12.1) მოდელირებული იყო ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების კონსტრუქციები. ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების I იმიტაციურ მოდელში არმირებისათვის გამოყენებული იყო მინაბოჭკოვანი ლენტები, II მოდელში – ორი მინაბოჭკოვანი ძელი, III მოდელში – მინაბოჭკოვანი ლენტი და ძელი. ფასდებოდა მაქსიმალური გადაადგილება, დაძაბვის განაწილება მიხედვით და სიმტკიცის მარაგის კოეფიციენტები ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების შემადგენელ ელემენტებში.

მაქსიმალური გადაადგილების ყველაზე მაღალი

მნიშვნელობები დადგინდა კუთხოვანი დატვირთვის გავლენით ხელოვნური კბილის ყველა მოდელის ფოტოკომპოზიტში. მიხედვით ეკვივალენტური დაძაბვის ფორმირება ხდებოდა I და II მოდელის არმირებულ ელემენტებში, III მოდელში ისინი თანაბრად ნაწილდებოდა ლენტის და ძელის გასწვრივ. სიმტკიცის მარაგის კოეფიციენტმა ფოტოკომპოზიტისათვის შეადგინა 1,6-დან 3,8-მდე, ლენტისა და ძელისათვის, შესაბამისად – 8,0-დან 11,4-მდე და 38,5-დან 87,4-მდე.

ადჰეზიური ხიდისებრი პროთეზების მოდელის დაძაბვით-დეფორმირებული მდგომარეობები არსებითად განსხვავდება მათი არმირების, დატვირთვის ადგილისა და მიმართულების მიხედვით. პროთეზების არმირება მინაბოჭკოვანი ლენტით და ძელით ოპტიმალურ ვარიანტს წარმოადგენს, ვინაიდან ასეთ ადჰეზიურ ხიდისებრი პროთეზებში სხვადასხვამხრივ მიმართული დატვირთვები ნაწილდება უფრო თანაბრად.

ЭМБРИОН И ПЛОД ЧЕЛОВЕКА: ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОЙ ЗАЩИТЫ

Дорофеева Л.М., Карабин Т.А., Менджул М.В., Хохлова И.В.

Ужгородский национальный университет, Украина

Вопросы правового статуса нерожденного ребенка достаточно дискуссионные не только в национальной правовой науке, но и в зарубежной, затрагивают как правовые, так и медицинские, этические и религиозные аспекты. Поэтому необходим комплексный, системный анализ с учетом права на жизнь и права на охрану здоровья, а также права на аборт и применения вспомогательных репродуктивных технологий (далее - ВРТ). С одной стороны, каждая женщина имеет право стать матерью, в том числе с применением ВРТ, с другой стороны не является ли проведение аборта в контексте осуществления женщиной права на охрану здоровья нарушением права на жизнь нерожденного ребенка? Можно ли говорить об определенном правовом статусе эмбриона и плода человека, и предусматривает ли такой статус правовую защиту?

Решение этих дискуссионных проблем позволит сформировать позицию по правовой защите эмбриона и плода человека. В научной литературе отдельные проблемы правового статуса нерожденного ребенка исследовали ряд ученых, однако актуальность правовой защиты эмбрионов и плода человека остается, поскольку существует ряд коллизий, а также отсутствует общая позиция международного сообщества по указанным вопросам.

Материал и методы. Исследование базируется на междисциплинарном подходе к анализу проблемы правовой защиты эмбриона и плода человека с применением диалектического, сравнительно-правового, а также системного методов. При исследовании использованы научные разработки в области проблем правового статуса эмбриона и плода человека, международные акты, законодательство Украины и других государств, практика Европейского суда по правам человека.

Результаты и обсуждение. Субъектом правовых отношений является человек с момента рождения. Приказом Министерства здравоохранения Украины от 29 марта 2006 г. № 179 установлены сроки беременности после наступления которых живорожденный ребенок считается новорожденным, а именно после полных 22 недель беременности (или 154 суток от первого дня последнего нормального менструального цикла), и при этом такой живорожденный может быть недоношенным (рожденный в сроке с 22-й полной до 37 полной недели беременности), доношенным (рожденный от 37 полной недели до окончания 42-й недели беременности) и переношенным (рожденный после 42 полной недели беременности). Статья 6 Закона Украины «Об охране детства» устанавливает, что каждый ребенок имеет право на жизнь с момента определения его живорожденным и жизнеспособным по критериям Всемирной организации здравоохранения. Таким образом, по законодательству Украины живорожденный ребенок будет считаться субъектом правоотношений независимо от недели беременности и состояния здоровья, проблемные аспекты возникают относительно статуса эмбриона и плода человека.

Для начала нужно разграничить понятия «эмбрион» и «плод человека». В п. 4 § 3 Закона ФРГ «Об обеспечении защиты эмбриона в связи с импортом и применением человеческих эмбриональных стволовых клеток» определено эм-

брион как «... тотипотентную человеческую клетку, которая при наличии необходимых для этого условий способна к делению и развитию в отдельный индивидуум». Квит Н.М. отмечает, что при таком подходе в определении не упоминается об оплодотворении [5]. Можно согласиться с позицией Водопьян Т.В., что эмбрион является живым существом, которое является генетически отличным от матери, не является частью ее организма и способно к саморазвитию [2]. Единственное, по нашему мнению, следует конкретизировать, что эмбрион является именно человеческим существом, а также, что он должен подпадать под специальную правовую защиту.

В литературе встречаются два основных подхода к вопросу завершения периода эмбрионального развития: 1) согласно первого, такой период завершается к концу 8-й недели беременности и с этого момента уже плод человека; 2) согласно иного подхода - переход от эмбриона к плоду происходит к концу 12 недели, когда завершается период формирования органов и частей тела. Согласно п. 1.4 Инструкции по определению критериев перинатального периода, живорожденности и мертворожденности, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Украины от 29.03.2006 г. № 179 плодом является внутриутробный продукт зачатия, начиная с полной 12-й недели беременности (с 84 суток от первого дня последнего нормального менструального цикла) до изгнания / извлечения из организма матери [10]. При этом в ст. 2 Закона Украины «О запрете репродуктивного клонирования человека» установлено, что эмбрионом человека является зародыш на стадии развития до восьми недель [9]. Таким образом, на нормативном уровне определены два подхода к понятию эмбриона: до 12 недель беременности и до 8 недель развития. На первый взгляд указанные определения противоречивы, однако с медицинской точки зрения, срок беременности определяется от первого дня последнего нормального менструального цикла. Учитывая, что овуляция возможна в разный период, поэтому разрыв между 12 неделями беременности и 8 неделями развития зародыша может быть незначительным или вообще отсутствовать. Однако, бесспорно, необходимо предусмотреть в законодательстве единый подход к определению периода эмбрионального развития и его завершения.

По вопросу начала жизни и защиты эмбриона и плода человека научные позиции различаются. Одни ученые отстаивают, что субъектом является лицо только после рождения. По мнению других, необходимо установить начало жизни с момента зачатия и соответственно запретить или существенно ограничить аборт [14]. Согласно третьей позиции, не следует признавать право на жизнь с момента зачатия, однако нужно: предусмотреть «элементарные принципы защиты эмбрионов, особенно зачатых с помощью новейших репродуктивных технологий» [13]; или признать за эмбрионом условную правоспособность, поскольку они «являются носителями субъективных гражданских прав» [12]; или признать особым субъектом гражданских правоотношений [7].

Статья 2 Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и ме-

дицины (Конвенция о правах человека и биомедицине) Совета Европы от 4 апреля 1997 устанавливает предпочтение интересов и благополучия отдельного человека над интересами всего общества или науки [6]. Более того, в статье 13 закреплен запрет вмешательства в геном человека, кроме случаев видоизменения генома для профилактических, диагностических или лечебных целей и только если это не приведет к видоизменению в геноме потомков. Так же, запрещено использовать репродуктивные технологии с целью селекции пола будущего ребенка, если нет необходимости избежать наследственного заболевания, связанного с полом. Статья 11 Всеобщей декларации о геноме человека и правах человека от 11 ноября 1997 запрещает практику, противоречащую человеческому достоинству, в частности клонирование [3]. Таким образом, на уровне международных актов запрещено клонирование эмбрионов человека, а также проведение других медицинских исследований, противоречащих человеческому достоинству.

Дискуссию вызывает также вопрос о правовой защите эмбрионов, которые были зачаты с помощью ВРТ, а именно до момента их имплантации, пока они отделены от организма будущей матери. Среди ученых встречается подход, что к моменту имплантации на эмбрионов распространяется режим вещи, которая находится в совместной собственности биологических родителей [1]. С такой позицией мы не согласны, и считаем, что в особой защите нуждаются все эмбрионы, независимо от способа их зачатия. Так, же не могут быть разрешены различные манипуляции с эмбрионами с целью проведения медицинских экспериментов. Именно поэтому, мы не в полной мере согласны с выводом Квит Н.М., что анатомические материалы мертвого (погибшего) эмбриона как имплантированного, так и не имплантированного, могут быть изъяты в целях научных исследований (при условии одобрения исследования этической комиссией), так и с лечебной целью (для клеточной трансплантации), если будут внесены соответствующие изменения в законодательство [5]. По нашему мнению, изменение материалов погибших эмбрионов возможно только после согласия их генетических родителей и только таким способом, который разрешен международными актами и национальным законодательством Украины.

Так же продолжается оживленная дискуссия относительно того, что является более гуманным: уничтожение неиспользованных эмбрионов или проведения над ними научных опытов. По нашему мнению, требует правового урегулирования как вопрос особой правовой защиты эмбрионов, так и необходимо четкое законодательное закрепление права родителей распоряжаться эмбрионом и плодом после их гибели, в том числе в результате искусственного прерывания беременности.

Непонятным является подход отечественного законодателя к минимальной возрастной границы для прерывания беременности после 12 недели. Согласно п. 1.8. Порядка предоставления комплексной медицинской помощи беременной женщине во время нежелательной беременности, проведения операции (процедуры) искусственного прерывания нежелательной беременности у женщины в возрасте до 14 лет или в недееспособного лица осуществляется по заявлению его законных представителей. Искусственное прерывание беременности у беременной женщины, достигшей 14 лет, осуществляется с ее согласия [11]. Мы убеждены, что согласие на искусственное прерывание беременности должно быть предоставлено лицом и до 14 лет. Именно по-

этому необходимо часть 3 статьи 284 Гражданского кодекса Украины изложить в следующей редакции: «3. Оказание медицинской помощи физическому лицу, которое достигло четырнадцати лет, осуществляется с его согласия. В случае проведения операции (процедуры) искусственного прерывания нежелательной беременности согласие на ее проведение должна быть предоставлена и лицом, не достигшим четырнадцати лет».

В научной литературе отмечают, что во Франции жизнь человека защищается государством после 10 дней со дня зачатия, в Дании - после 12 недель, а в Швеции - 20, но в большинстве государств - после рождения [4]. Приводится также пример Аргентины, которая распространяет понятие «ребенка» на человека с момента оплодотворения до восемнадцати лет [15]. В Украине согласно ч. 2 ст. 25 Гражданского кодекса Украины установлено, что гражданская правоспособность физического лица возникает в момент его рождения, но в случаях, установленных законом, охраняются интересы зачатого, но еще не родившегося ребенка. Очевидно понятием «зачатый ребенок» охватываются понятия «эмбрион» и «плод человека».

В государствах ЕС разный подход к определению момента возникновения правоспособности. Бесспорно в большинстве государств начало правоспособности установлено с момента рождения человека живым, в то же время есть и другой подход. Так, в § 2: 2. Гражданского кодекса Венгрии правоспособность человеку предоставляется со дня зачатия, если он родился живым [16].

Более того, в нормах Гражданского кодекса Украины раскрывается какие именно интересы защищаются нерожденного ребенка, в частности: 1) в соответствии с ч. 1 ст. 1200 ГК Украины ребенок рожден после смерти пострадавшего имеет право на возмещение ущерба; 2) если ребенок, был зачат при жизни наследодателя, но родился живым после его смерти, он признается наследником как по завещанию, так и по закону и относится к первой очереди (ч. 1 ст. 1222, ст. 1261, ч. 2 ст. 1298 ГК Украины).

Противоречий между положениями Гражданского кодекса Украины нет, ведь, если ребенок не родится или родится мертвым, то соответственно он не будет иметь права на возмещение вреда по ст. 1200 ГК Украины, и не будет наследником.

По мнению Левандовски К.М., эмбрион является «особым объектом правового регулирования» [8]. По нашему мнению, как эмбрион, так и плод человека нельзя признавать субъектами правовых отношений, но они не являются и объектами правоотношений, однако очевидно с учетом развития технологий требуют особой правовой защиты.

Важна также позиция Европейского суда по правам человека. При рассмотрении дела «Vo v. France» ЕСПЧ достаточно основательно проанализировал не только законодательство Франции, но и международные стандарты и опыт других государств. В том числе было подчеркнуто, что Верховные суды Канады и Соединенных Штатов отказались относиться к нерожденным плодам как к лицам, предусмотренным законом («Winnipeg Child Family Services v. G.» (1997), «Roe v. Wade» (1973)). Верховный Суд Соединенных Штатов подтвердил эту позицию в деле «Stenberg против Carhart» (2000), в которой признал неконституционным государственный закон, запрещающий определенные методы аборт и который не обеспечивает защиту здоровья женщин.

В ранее вынесенном решении по делу «X v. the United Kingdom» было констатировано, что термин «каждый» и контекст, в котором он употребляется в статье 2 Конвенции

о защите прав человека и основных свобод, не включают нерожденных. «Жизнь плода тесно связано с жизнью беременной женщины, и это нельзя рассматривать изолированно. Если бы статья 2 охватывала плод, а его защиту в соответствии с настоящей статьей, при отсутствии явного ограничения, аборт должен был бы считаться запрещенным, даже если продолжение беременности повлекло бы серьезный риск для жизни беременной женщины. Это означает, что «нерожденная жизнь» плода будет иметь большую ценность, чем жизнь беременной женщины». В деле «Н. v. Norway» было констатировано, что «статья 2 требует от государства также принимать соответствующие меры для защиты жизни» и в сфере защиты «нерожденной жизни» государства должны иметь сферу определенного усмотрения.

В деле «Vo v. France» заявительница жаловалась что ложный аборт нарушил право на жизнь ее нерожденного ребенка. В решении по этому делу ЕСПЧ подчеркнул, что нет научно-правового европейского консенсуса по определению начала жизни. Хотя эмбрионы начинают получать определенную защиту в свете научного прогресса и потенциальных последствий исследований геномной инженерии, экспериментов с эмбрионами. ЕСПЧ отметил, что отсутствие четкого правового статуса нерожденного ребенка не обязательно лишает его всякой защиты в соответствии с законодательством Франции. В этом случае спор касается принудительного убийства нерожденного ребенка против воли матери, который повлек особые страдания. В итоге ЕСПЧ пришел к выводу, что даже предполагая, что статья 2 применяется в этом деле (п. 85), нарушение статьи 2 Конвенции о защите прав человека и основных свобод не было (п. 95) [17].

В большинстве государств-членов Совета Европы отсутствует общий подход к уголовно-правовой защите эмбриона и плода человека. В Италии лицо, которое по неосторожности повлекло прерывание беременности, наказывается заключением от трех месяцев до двух лет в соответствии с разделом 17 Закона об аборте от 22 мая 1978 года. В Испании в статье 157 Уголовного кодекса предусмотрено, что преступлением причиняется вред плоду, а статья 146 криминализирует преступный аборт. В Турции статьей 456 Уголовного кодекса определено, что лицо, причинившее вред беременной женщине, которая привела к преждевременным родам, назначает наказание в виде лишения свободы от двух до пяти лет [17].

В Украине можно говорить об элементах уголовно-правовой охраны эмбриона и плода человека, в частности:

1) совершение преступления в отношении женщины, заведомо для виновного находившейся в состоянии беременности, является обстоятельством отягчающим наказание (ч. 7 ст. 67 Уголовного кодекса Украины);

2) признание преступлениями таких деяний: а) совершение умышленного убийства женщины, заведомо для виновного находившейся в состоянии беременности (ч. 2 ст. 115 Уголовного кодекса Украины); б) умышленного тяжкого телесного повреждения, что привело к прерыванию беременности (ч. 1 ст. 121 Уголовного кодекса Украины); в) незаконный аборт (ст. 134 УК Украины); г) торговли людьми с целью эксплуатации, в том числе с принудительным прерыванием беременности (ст. 149 Уголовного кодекса Украины); д) изнасилования женщины, заведомо для виновного находившейся в состоянии беременности (ч. 2 ст. 152 Уголовного кодекса Украины); е) сексуальное насилие в отношении женщины, заведомо для виновного находившейся в состоянии беременности (ч. 2 ст. 153 Уголовного кодекса

Украины); е) незаконное введение любым способом наркотических средств, психотропных веществ или их аналогов в организм беременной женщины против ее воли (ч. 3 ст. 314 Уголовного кодекса Украины). Хотя преимущественно защищается жизнь и здоровье беременной женщины, опосредственно защиту получает эмбрион и плод человека.

Выводы. Таким образом, правовой статус «эмбриона» и «плода человека» можно охарактеризовать как «предсубъектный», который предусматривает отдельные элементы правовой защиты, а также в случае перехода в субъектный статус (при живорождении) – защиту имущественных прав, основания возникновения для которых имели место во время «предсубъектного» состояния.

На уровне международных конвенций и законодательства Украины уже есть элементы правовой защиты эмбриона и плода человека, однако существуют и коллизии. В частности, есть противоречия по определению завершения периода эмбрионального развития в Украине. По нашему мнению, ч. 2 ст. 2 Закона Украины «О запрете репродуктивного клонирования человека» следует изложить в следующей редакции: эмбрион человека - зародыш человека на стадии развития до восьми недель (до 12 недель беременности)». По нашему мнению, при таком законодательном формулировке в случае невозможности проведения достоверной диагностики относительно периода развития эмбриона, можно будет его высчитывать также и за неделями беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валід Камаль Абдель Салам Атіа. Правове регулювання правового статусу ембріону. Держава та регіони. Серія: Державне управління. 2019; 3(67): 43–47.
2. Водоп'ян Т.В. Проблема правового становища зачатої, але ще не народженої дитини в цивільному праві. Університетські наукові записки. 2006; 2(18):133–138.
3. Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека от 11 ноября 1997 года. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_575
4. Головащук А. П. Цивільно-правові аспекти статусу ембріона людини при застосуванні програм допоміжних репродуктивних технологій. Часопис Київського університету права. 2013; 1: 192–195.
5. Квіт Н.М. Правові межі створення та використання людських ембріонів: порівняння німецького та українського законодавства. Порівняльно-аналітичне право. 2019; 3: 87–92.
6. Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину 4 квітня 1997 року. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334
7. Круглова О.О., Котляров С.О. Правове положення зачатої, але ще не народженої дитини за законодавством України та країн ЄС. Юридичний науковий електронний журнал. 2018; 6: 106–108.
8. Левандовські К.М. До питання правового статусу ембріона людини. Університетські наукові записки. 2014; 1(49): 69–82.
9. Про заборону репродуктивного клонування людини: Закон України від 14.12.2004 № 2231-IV. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2231-15>
10. Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених: Наказ МОЗ України від 29.03.2006 № 179. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0427-06>

11. Про затвердження Порядку надання комплексної медичної допомоги вагітній жінці під час небажаної вагітності, форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення: наказ МОЗ України від 24.05.2013 № 423. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1095-13>
12. Пунда О.О. Проблеми цивільної правоздатності ембріона та плода людини. Життя і право. 2004; 7: 40–45.
13. Тиріна М.П. Ембріон як суб'єкт біологічних прав у сучасному законодавстві. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія ПРАВО. 2012; 20(1):258-261.
14. Шрамova О.С. Правове регулювання початку людського життя в сучасних умовах: виклики і перспективи. Правове регулювання темпоральних меж життя людини: матеріали засідання круглого столу. Київ; 2019: 32-38.
15. Щербина Є.М., Гердова К.О. Правовий статус ембріона людини. Актуальні проблеми вітчизняної юриспруденції. 2017; 6 (3): 40–36.
16. 2013. évi V. Törvény a Polgári Törvénykönyvről. <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1300005.tv>
17. Case of Vo v. France (Application no. 53924/00), 8 July 2004. <https://hudoc.echr.coe.int/eng>

SUMMARY

EMBRYO AND HUMAN FETUS: LEGAL PROTECTION ISSUES

Dorofeieva L., Karabin T., Mendzhul M., Khokhlova I.

Uzhgorod National University, Ukraine

The article deals with some problematic aspects of the legal protection of the human embryo and fetus. It is established that according to the legislation of Ukraine a live-born child will be considered a subject of legal relations irrespective of the week of pregnancy and state of health. Various scientific legal and medical approaches to the issue of completing the period of embryonic development have been investigated.

The positions of scientists on the legal protection of embryos, which were conceived using reproductive technologies, namely, until their implementation in the body of the future mother, are analyzed. It is proved that all embryos need special protection, regardless of the method of their conception, and it has also been established that various manipulations with embryos are prohibited in order to conduct medical experiments.

Foreign experience of legislative regulation of the beginning of life is investigated. It is established that in Ukraine the civil capacity of a natural person arises at the moment of its birth, but in the cases established by law, the interests of a conceived but not born child are protected. The case-law of the European Court of Human Rights on the protection of the «unborn life» is analyzed.

It is proposed to characterize the legal status of «embryo» and «human fetus» as «subjective», which provides for separate elements of legal protection, and in the case of transition to a subjective state - protection of property rights, the grounds for which occurred during the «pre-subject» of the «state». The necessity to establish in the legislation of Ukraine a uniform approach to the determination of the period of embryonic development and its completion, as well as the corresponding changes to Part 2 of Art. 2 of the Law of Ukraine «On Prohibition of Human Reproductive Cloning».

Keywords: legal status, unborn baby, embryo, fetus, assisted reproductive technologies.

РЕЗЮМЕ

ЭМБРИОН И ПЛОД ЧЕЛОВЕКА: ПРОБЛЕМЫ ПРАВОВОЙ ЗАЩИТЫ

Дорофеева Л.М., Карабин Т.А., Менджул М.В., Хохлова И.В.

Ужгородский национальный университет, Украина

В статье исследованы отдельные проблемные аспекты правовой защиты эмбриона и плода человека. Установлено, что по законодательству Украины живорожденным ребенком считается субъектом правоотношений независимо от недели беременности и состояния здоровья, проблемные аспекты возникают по статусу именно эмбриона и плода человека. Исследованы различные научные правовые и медицинские подходы к вопросу завершения периода эмбрионального развития.

Проанализированы позиции ученых по вопросу правовой защиты эмбрионов, которые были зачаты с помощью репродуктивных технологий, а именно до момента их имплантации в организм будущей матери. Доказано, что в особой защите нуждаются все эмбрионы, независимо от способа их зачатия, а также установлена необходимость запрета различных манипуляций с эмбрионами для проведения медицинских экспериментов.

Исследован зарубежный опыт законодательного регулирования начала жизни. Установлено, что в Украине гражданская правоспособность физического лица возникает в момент его рождения, однако в случаях, установленных законом, охраняются интересы зачатого, но еще не родившегося ребенка. Проанализирована практика Европейского суда по правам человека по защите «нерожденной жизни».

Предложено охарактеризовать правовой статус «эмбриона» и «плода человека» как «предсубъектный», который предусматривает отдельные элементы правовой защиты, а в случае перехода в субъектное состояние – также защиту имущественных прав, основания возникновения для которых имели место во время «предсубъектного состояния». Обоснована необходимость установления в законодательстве Украины единого подхода к определению периода эмбрионального развития и его завершения. Предложены соответствующие изменения к ч. 2 ст. 2 Закона Украины «О запрете репродуктивного клонирования человека».

რეზიუმე

ემბრიონი და ადამიანის ნაყოფი: იურიდიული დაცვის პრობლემები

ლ.დოროფეევა, თ.კარაბინი, მ.მენჯული, ი.ხოხლოვა

უკვოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია ემბრიონის და ადამიანის ნაყოფის სამართლებრივი დაცვის გარკვეული პრობლემური ასპექტები. დადგენილია, რომ უკრაინის კანონმდებლობის თანახმად, ბავშვი ჩაითვლება სამართლებრივი ურთიერთობის სუბიექტად, ორსულობის

კვირისა და ჯანმრთელობის მდგომარეობის მიუხედავად, პრობლემური ასპექტები წარმოიქმნება ემბრიონის და ადამიანის ნაყოფის სტატუსით. განხილულია სხვადასხვა სამეცნიერო იურიდიული და სამედიცინო მიდგომები ემბრიონის განვითარების პერიოდის დასრულების საკითხთან დაკავშირებით.

გაანალიზებულია მეცნიერების პროზიციები ემბრიონების სამართლებრივი დაცვის შესახებ, რაც წარმოდგენილია რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენებით, კერძოდ, მომავალი დედის ორგანიზმში მათი განხორციელებამდე. დადასტურებულია, რომ ყველა ემბრიონს განსაკუთრებული დაცვა სჭირდება, მიუხედავად მათი კონცეფციის მეთოდისა, ასევე დადგინდა სხვადასხვა სახის აკრძალვები სამედიცინო ექსპერიმენტებში ემბრიონებით მანიპულირების შესახებ.

შესწავლილია ცხოველების დასაწყისის საკანონმდებლო რეგულირების უცხოური გამოცდილება. დადგინდა, რომ უკრაინაში ინდივიდის სამოქალაქო

სამართლებრივი შესაძლებლობები წარმოიშობა მისი დაბადების დროს, მაგრამ კანონით დადგენილ შემთხვევებში დაცულია ჩასახული, მაგრამ ჯერ არ დაბადებული ბავშვის ინტერესები. გაანალიზებულია ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს პრაქტიკა „არდაბადებულთა სიცოცხლის“ დაცვის შესახებ.

შემოთავაზებულია «ემბრიონის» და «ადამიანის ნაყოფის» სამართლებრივი სტატუსის დახასიათება, როგორც «წინასუბიექტური», რაც ითვალისწინებს იურიდიული დაცვის გარკვეულ ელემენტებს, ხოლო სუბიექტურ მდგომარეობაში გადასვლის შემთხვევაში, აგრეთვე, საკუთრების უფლების დაცვას. დასაბუთებულია ემბრიონის განვითარების პერიოდის განსაზღვრის და მისი დასრულების ერთიანი მიდგომის აუცილებლობა. შემოთავაზებულია შესაბამისი ცვლილებების შეტანა უკრაინის კანონის «ადამიანის რეპროდუქციული კლონირების აკრძალვის შესახებ» II სტატიის II ნაწილში.

ВРАЧЕБНАЯ ТАЙНА: МЕДИЦИНСКИЙ, УГОЛОВНО-ПРОЦЕССУАЛЬНЫЙ И ФИЛОСОФСКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТЫ ЕЁ РАЗГЛАШЕНИЯ (ОБЗОР)

Корчева Т.В., Невельская-Гордеева Е.П., Войтенко Д.А.

Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Обязанность по сохранению конфиденциальной медицинской информации, которая в действующем законодательстве Украины имеет наименование «врачебная тайна», находит свое отражение в международных документах, касающихся охраны прав человека. Так, в Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (Конвенции о правах человека и биомедицине) провозглашается право каждого лица на уважение его личной жизни относительно информации о его здоровье [4]. Право каждого на конфиденциальность личной информации отражено в Европейской хартии прав пациентов [1]. Право больного рассчитывать на то, что врач будет относиться ко всей медицинской и личной информации, доверенной ему, как к конфиденциальной закреплено в Лиссабонской декларации по правам пациента [8]. Стандарты охраны прав лиц, которые обратились за медицинской помощью, отражены в Основах законодательства Украины об охране здоровья от 19.11.1992 г. № 2802-ХП; конфиденциальность медицинской информации гарантирует уголовное и уголовное процессуальное законодательство.

Анализ нормативных актов, регламентирующих медицинскую деятельность - уголовно-правовую и уголовно-процессуальную, показывает, что указанное требование относится как к врачу, так и к другим медицинским работникам, а также иным лицам, которым сведения, составляющие врачебную тайну, известны в связи с выполнением их профессиональных или служебных обязанностей. Например, согласно Уголовного процессуального кодекса Украины (УПК Украины), указанный долг относится и к работникам правоохранительных органов, защитникам, экспертам. Необходимо отметить, что рассмотрение данного вопроса имеет существенное значение в связи с

тем, что ст. 145 Уголовного кодекса Украины (УК Украины) предусматривает уголовную ответственность за разглашение врачебной тайны.

Цель исследования – определить предмет “врачебной тайны”, охарактеризовать субъекты, на которых лежит обязанность сохранять в тайне информацию, являющуюся предметом врачебной тайны и по результатам данного исследования внести авторские предложения по уточнению наименования для конфиденциальной медицинской информации в законодательстве в области медицины, уголовном и уголовном процессуальном законодательстве.

Материал и методы. Проанализированы основные законодательства Украины и Грузии по исследуемому вопросу. В ходе исследования использованы методы: логический, системно-структурный, сравнительно-правовой, анализа, синтеза.

Результаты и обсуждение. Следует отметить, что Конституция Украины (ст.ст. 32,34), как и Конституция Грузии (ст. 15) закрепляют запрет на сбор, хранение, использование и распространение конфиденциальной информации о лице без его согласия, кроме случаев, определенных законом [6], неприкосновенность личной и семейной жизни человека [5]. Исходя из этих основополагающих положений, проведен анализ по вопросам о сохранении врачебной тайны, ее предмете, определении ее начального и окончательного момента. В ст. 40 Основ законодательства Украины об охране здоровья четко не определено понятие «врачебная тайна». В Законе Украины от 19.11.1992 г. №2802-ХП указано, что медицинские работники и другие лица, которым, в связи с выполнением профессиональных или служебных обязанностей, известно о болезни, медицинском обследовании,

осмотре и результатах, интимной и семейной стороне жизни гражданина, не имеют права разглашать эти сведения, кроме предусмотренных законодательными актами случаев [12]. Некоторые ученые считают возможным исследовать предмет медицинской конфиденциальности как любую информацию, полученную медицинским персоналом при выполнении профессиональной деятельности, информацию о личной, семейной, интимной жизни лица или его окружения, диагностике, лечении и результатах [22], другие к предмету врачебной тайны относят сведения о факте обращения за медицинской помощью, медицинском обследовании, осмотре и его результатах, интимной и семейной стороне жизни гражданина, ставшие известными во время медицинского осмотра или обследования [15], третьи отмечают, что вся медицинская и немедицинского характера информация о состоянии здоровья пациента является медицинской тайной [9]. Данные взгляды, по своей сущности, соответствуют положениям Международного кодекса медицинской этики [10], Этического кодекса врача Украины [3], в которых определено, что тайна распространяется на всю информацию, полученную в процессе лечения больного, даже сам факт обращения за медицинской помощью.

С нашей точки зрения, к предмету врачебной тайны следует отнести все медицинские и немедицинские данные, которые получены от самого пациента или другого. Предметом тайны также может быть информация, которая получена не только вследствие общения, но и содержится в медицинской документации. Известно, что в общении или в обращении всегда присутствуют как минимум две стороны: одна сторона – это гражданин, пациент, другая – лицо, получившее конфиденциальную информацию, которую следует сохранять. Мы сознательно применяем термины «гражданин», и это не всегда «пациент», ведь пациент, согласно ст. 3 Основ законодательства Украины об охране здоровья – физическое лицо, обратившееся за медицинской помощью, и которому предоставляется такая помощь. Пациент – это лицо, осуществляющее свое право на получение медицинских услуг, или которому такие услуги предоставляются медицинскими учреждениями (медицинским персоналом) [23]. Нельзя исключать случаи, когда конфиденциальная информация поступает не от самого пациента, а от других лиц (родственников, опекунов, попечителей), которые действуют в его интересах, что эти сведения являются также конфиденциальными.

Начальным моментом врачебной тайны следует считать обращение лица по поводу получения консультации по вопросам медицинского обследования. Конфиденциальность должна сохраняться и в случаях обращения гражданина к врачу, другому медицинскому работнику также в нерабочее время последних, за пределами места их постоянного или временного исполнения профессиональных или служебных обязанностей. В соответствии с Международным кодексом медицинской этики, Этическим кодексом врача Украины, временными рамками данное обязательство не ограничивается и действует даже после смерти пациента.

Согласно Основ законодательства Украины об охране здоровья (ст. 39-1), Этическому кодексу врача Украины (п.3.6), не разглашать врачебную тайну является обязанностью не

только врача, но и других медицинских работников и всех лиц, которым в связи с выполнением профессиональных или служебных обязанностей, известно о болезни, медицинском обследовании, осмотре и их результатах, интимной, семейной стороне жизни гражданина. Проблемы, которые касаются вопросов сохранения врачебной тайны имеют как медицинский, так и правовой аспект в совокупности. Заметим, что ст. 145 УК Украины предусматривает уголовную ответственность за умышленное, незаконное разглашение врачебной тайны лицом, которому она стала известна в связи с выполнением профессиональных или служебных обязанностей, если такое деяние повлекло тяжкие последствия [18]. Однако, законодатель не указывает в данной норме субъектом преступления исключительно врача, а современные ученые, комментируя данную норму, относят к субъекту данного преступления как медицинского, так и работника правоохранительного органа и адвоката [7]. В соответствии с уголовным процессуальным законодательством, субъектом, обязанным сохранять конфиденциальную медицинскую информацию, являются не только медицинские работники, но и лица, которым в связи с выполнением их профессиональных или служебных обязанностей, известна такая информация. Проиллюстрируем это примером: в уголовном производстве следователь или прокурор не должны допустить разглашения сведений досудебного расследования, что предусматривается в ст. 222 УПК Украины. Лица, которым стали известны сведения досудебного расследования в связи с участием в нем, предупреждаются об обязанности не разглашать такие сведения без разрешения следователя или прокурора (ч. 2 ст. 222 УПК) [20]. Как в ходе проведения досудебного расследования, так и судебного разбирательства, в качестве свидетелей не могут быть допрошены медицинские работники или лица, которым в связи с выполнением профессиональных или служебных обязанностей, известно о болезни, медицинском обследовании, осмотре и их результатах, интимной и семейной стороне жизни лица, т.е. сведениях, составляющих врачебную тайну (п. 4 ч. 2 ст. 65 УПК). Научный интерес представляет сравнение данного положения УПК Украины с Уголовно-процессуальным кодексом Грузии (УПК Грузии). Так, ст. 50 УПК Грузии, в ч. 3 закрепляет, что суд вправе освободить от выполнения обязанностей свидетеля медицинских работников, если им в силу профессиональных обязанностей надлежит хранить врачебную (медицинскую) тайну [19]. В сравнении с УПК Украины, данная формулировка в УПК Грузии, с указанием на медицинскую тайну, более удачна, однако термин «врачебная тайна» находится в приоритете.

Европейский суд по правам человека (ЕСПЧ) в своих решениях неоднократно обращает внимание на соблюдение права на конфиденциальность данных о личности. В решении по делу «Заиченко против Украины» [Case of Zaichenko v. Ukraine] 26.02. 2015 г. (заявление № 45797/09) установлено, что заявитель жаловался на принудительное помещение его в психиатрическую больницу и сборе в этом контексте органами милиции данных о нем. ЕСПЧ установил, что Червоногвардейский суд города Днепропетровска («Червоногвардейский суд») назначил стационарную судебно-психиатрическую экспертизу в Отделе судебно-психиатрической экспертизы Днепропетровской областной психиатрической больницы («психиатрическая больница»), которая впоследствии сообщила Червоногвардейскому суду о невозможности проведения экспертизы ввиду отсутствия в материалах дела сведений, характеризующих заявителя.

¹Термин «врачебная тайна» применяется в соответствии с действующим законодательством, регулиющим медицинскую деятельность, уголовным и уголовным процессуальным законодательством / прим. авторов.

Председатель Червоногвардейского суда поручил милиции собрать информацию о личности заявителя, которая была затребована психиатрической больницей, а также характеристики на него от его родственников, соседей и коллег. ЕСПЧ в решении по этому делу указал, что сбор и хранение информации о частной жизни лица, а также ее распространение охватываются сферой применения пункта 1 статьи 8 Конвенции. Учитывая то, что милиция собирала сведения о заявителе в контексте его судебно-психиатрической экспертизы, вышеприведенных соображений достаточно, чтобы сделать вывод, что обжалуемое вмешательство в право заявителя на частную жизнь было незаконным [16].

Уголовное процессуальное законодательство Украины позволяет следственному судье, суду, если осуществление производства в открытом судебном заседании может привести к разглашению охраняемой законом тайны, принять решение об осуществлении уголовного производства в закрытом судебном заседании (п. 4 ч. 2 ст. 27 КПК). В контексте этого вопроса приведем решение ЕСПЧ «Пантелеенко против Украины» [Case of Panteleyenko v. Ukraine] 29.06.2006г. (заявление №11901/02), в котором ЕСПЧ высказал свою позицию относительно «слушания дела за закрытыми дверями». Заявитель подал в Новозаводский районный суд города Чернигова иск против Юридического колледжа Чернигова и его ректора, утверждая, что ректор сделал оскорбительные заявления в его адрес, среди них одно о его психическом здоровье. Больница предоставила суду справку о том, что заявитель состоял на учете как психически больной, которую судья зачитал в зале суда. ЕСПЧ признал, что присутствие общественности в зале во время зачитывания судьей информации, полученной из психиатрической больницы, была одним из элементов, которые негативно повлияли на личную жизнь заявителя. Таким образом, меры, принятые судом, являются нарушением права заявителя, гарантированного ему статьей 8 Конвенции [17].

В контексте обсуждения вопроса о сохранении конфиденциальной информации о лице считаем необходимым остановиться на вопросе обеспечения конфиденциальности информации при проведении экспертизы. Следует отметить, что УПК Украины, определяя судебного эксперта участником уголовного производства (п. 25 ч. 1 ст. 3), обязует его не разглашать сведения, известные ему в связи с исполнением обязанностей (п. 4 ч. 5 ст. 69). Закон Украины «О судебной экспертизе» от 25.02.1994 г. № 4038-ХІІ в ст. 4 закрепляет гарантии независимости судебного эксперта [14], в котором представлена Инструкция о назначении и проведении судебных экспертиз и экспертных исследований, утвержденная приказом Министерства юстиции Украины от 8.10.1998 № 53/5 (в ред. Приказа от 26.12.2012 г. № 1950/5), в п. 2.2. которой указана обязанность эксперта не разглашать сведения, известными ему в связи с исполнением обязанностей о ходе проведения экспертизы и ее результатах [2]. Современные исследователи обращают внимание на то, что созданный на основе вышеуказанного закона приказ Министерства здравоохранения Украины от 17.01.1995 г. № 6 «О развитии и совершенствовании судебно-медицинской службы Украины» позволяет начальнику бюро судебно-медицинской экспертизы, его заместителю, заведующим отделами и отделениями контролировать ход экспертизы и влиять на результаты. Таким образом, отмечено расхождение между вышеуказанным подзаконным нормативно-правовым документом и нормами УПК Украины, Законом Украины «О судебной экспертизе» [11].

Особое внимание следует уделить участнику уголовного производства – защитнику (адвокату), чья профессиональная деятельность связана с обязанностью не разглашать информацию, которая является предметом адвокатской тайны, что закреплено в ч. 3 ст. 47 УПК Украины, и в п. 2 ч. 2 ст. 21 Закона Украины от 05.07.2012 г. № 5076-VI «Об адвокатуре и адвокатской деятельности» [13]. В отдельных случаях, которые нормативно закреплены в ч. 2 ст. 52 УПК Украины, обеспечивается обязательное участие защитника в уголовном производстве, в частности это уголовные производства: в отношении лиц, которые в силу психических или физических недостатков (немые, глухие, слепые) не способны в полной мере реализовать свои права (п. 3); в отношении лиц, относительно которых предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении (п. 5). Особое внимание следует уделить уголовным производствам, так как подозреваемыми/обвиняемыми в них выступают лица, имеющие психические или физические недостатки, либо имеющие в наличии психические заболевания или другие факты, вызывающие сомнение относительно их вменяемости, в отношении которых предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении. Обратим внимание, что в круг обстоятельств, подлежащих установлению в ходе досудебного расследования относительно применения принудительных мер медицинского характера, в соответствии со ст. 505 УПК Украины, входят следующие: наличие у этого лица расстройства психической деятельности в прошлом; степень и характер расстройства психической деятельности или психической болезни на время совершения общественно опасного деяния или уголовного правонарушения на время досудебного расследования; поведение лица до совершения общественно опасного деяния или уголовного правонарушения и после него; причинение вреда себе или другим лицам по причине его психического состояния. Не исключено, что осуществляя защиту в указанных уголовных производствах, защитник получает сведения, которые являются предметом врачебной тайны. Данные сведения приобретают статус адвокатской тайны, так как стали известны защитнику в связи с его участием в уголовном производстве. В рассматриваемых уголовных производствах защитник может быть освобожден от обязанности сохранения адвокатской тайны, содержащей и врачебную тайну, законным представителем, опекуном, родственником, иными лицами, которые действуют в интересах подозреваемого/обвиняемого, но не самим подозреваемым/обвиняемым, страдающим расстройством психической деятельности или психическим заболеванием, исключаяющим полное использование последним своих процессуальных прав, в том числе и права на общение с защитником. На наш взгляд, это не противоречит нормативам, закрепленным в ч. 3 ст. 47 УПК Украины, в соответствии с которыми, защитник без согласия подозреваемого/обвиняемого не имеет права разглашать сведения, известные ему в связи с участием в уголовном производстве. (п. 2 ч. 2 ст. 21 Закона Украины «Об адвокатуре и адвокатской деятельности»).

Известно, что врачебная тайна относится к профессиональным тайнам, о чем справедливо указывают Л.Д. Удалова и Е.В. Кузьмичева-Кисленко [21]. Следует констатировать, что термин «врачебная тайна», как профессиональная, «привязана» к определенной профессии и это профессия врача, что терминологически входит в противоречие с законодательством, регламентирующим медицинскую деятельность, уголовным и уголовно-процессуальным законодательством. Анализ ст. 40 Основ законодательства Украины об охране здоровья показы-

вает, что обязанностью сохранения врачебной тайны наделен как врач, так и иные медицинские работники, а также иные лица, которые получили конфиденциальную медицинскую информацию в связи с выполнением профессиональных или служебных обязанностей. При этом, как указывалось выше, уголовное и уголовно-процессуальное законодательство не определяют субъектом сохранения конфиденциальной медицинской информации (врачебной тайны) исключительно врача. В уголовном производстве к указанным лицам относятся следователь, защитник, эксперт, представитель лица, которое является участником уголовного производства. Вышеизложенное позволяет предложить внести терминологическое уточнение в нормативно-правовые документы, регламентирующие медицинскую деятельность, уголовное и уголовно-процессуальное законодательство Украины изменением термина «врачебная тайна» на «медицинская тайна». Таким образом, в названии и содержании ст. 40 Основ законодательства Украины об охране здоровья термин «врачебная тайна» считаем необходимым заменить на термин «медицинская тайна». В названии и содержании ст. 145 УК Украины уместно термин «врачебная тайна» заменить на термин «медицинская тайна». Также, текст п. 4 ч. 2 ст. 65 УПК Украины изложить в новой редакции: «медицинские работники и иные лица, которым в связи с выполнением профессиональных или служебных обязанностей известно о болезни, медицинском обследовании, осмотре и их результатах, интимной и семейной сторонах жизни лица - о сведениях, составляющих медицинскую тайну».

Выводы. Термин «врачебная тайна» указывает на отношение ее к профессии исключительно врача, что не соответствует действующему законодательству Украины. В свою очередь, термин «медицинская тайна» не связан исключительно с профессиональной деятельностью врача и можно сказать, что имеет отношение и к другим медицинским работникам, а также иным лицам, имеющим обязанность сохранять конфиденциальную медицинскую информацию, что терминологически соответствует действующему законодательству в сфере здравоохранения, законодательству, регламентирующему уголовно-правовую и уголовно-процессуальную деятельность в Украине.

Предлагаем в названии и тексте ст. 40 Основ законодательства Украины об охране здоровья от 19.11.1992 г. № 2802-ХІІ термин «врачебная тайна» заменить на термин «медицинская тайна» и изложить в следующей редакции: «Статья 40. Медицинская тайна. Медицинские работники и другие лица, которым в связи с выполнением профессиональных или служебных обязанностей стало известно о болезни, медицинском обследовании, осмотре и их результатах, интимной и семейной стороне жизни гражданина, не имеют права разглашать эти сведения, кроме предусмотренных законодательными актами случаев. При использовании информации, составляющей медицинскую тайну, в учебном процессе, научно-исследовательской работе, в том числе в случаях ее публикации в специальной литературе, должна быть обеспечена анонимность пациента». В названии и содержании ст. 145 УК Украины термин «врачебная тайна» заменить на термин «медицинская тайна». Также пункт 4 ч. 2 ст. 65 УПК Украины изложить в новой редакции: «медицинские работники и другие лица, которым в связи с выполнением профессиональных или служебных обязанностей стало известно о болезни, медицинском обследовании, осмотре и их результатах, интимной и семейной стороне жизни человека – о сведениях, составляющих медицинскую тайну».

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейская хартия прав пациентов. Представлена в Брюсселе 15 ноября 2002 г. / <https://health-rights.org/index.php/cor/.../европейская-хартия-прав-пациентов-2>.
2. Інструкція про призначення та проведення судових експертиз та експертних досліджень: затв. наказом М-ва юстиції України від 8.10.1998 р. № 53/5 (у ред. наказу від 26.12.2012 р. № 1950/5). Офіційний вісник України. 2013. № 3. Ст. 91.
3. Етичний кодекс лікаря України. Прийнято та підписано Всеукраїнським з'їздом лікарських організацій та Х З'їздом Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) 27.09.2009 р. / <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/n0001748-09>.
4. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (Конвенция о правах человека и биомедицине). Овьедо, 4 апреля 1997 г. / <http://hrlibrary.umn.edu/russian/euro/Rz37.html>.
5. Конституція Грузії от 24 августа 1995 г. № 786. / <https://matsne.gov.ge/ru/document/view/30346?publication=35>.
6. Конституція України від 28 червня 1996 р. № 254к/96-ВР. Відомості Верховної Ради України. 1996. №30. Ст. 141.
7. Кримінальне право України: Особлива частина : підручник / за ред. В. Я. Тація, В. І. Борисова, В. І. Тютюгіна. 6-те вид., переробл. і допов. Харків : Право. 2020. 768 с.
8. Лісабонська декларація стосовно прав пацієнта від 01.10.1981 р. Всесвітня медична асоціація. Прийнята 34-ю Всесвітньою медичною асоціацією. (Лісабон, Португалія, вересень/жовтень 1981 р.). / https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_016.
9. Мартишин О.О. Медична таємниця: коли і яку інформацію про пацієнта лікар має право розголошувати // Український медичний часопис. Актуальні питання медичної практики. 2019-06-03. / <https://www.umj.com.ua/category/aktualno/page/11>.
10. Міжнародний кодекс медичної етики. Всесвітня медична асоціація. Міжнародний документ від 01.10.1949р. / Дата оновлення 01.10.1983р. / https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_002.
11. Моргун О. О. Профілактика порушень принципів експертної діяльності щодо незалежності та неупередженості / О. О. Моргун, А. О. Моргун, В. В. Хижняк // Актуальні питання судової експертизи і криміналістики: збірник матеріалів міжнародної наук.-практ. конф., присвяч. 95-річчю створення Харківського науково-дослідного інституту судових експертиз імені Засл. проф. М. С. Бокаріуса (Харків, 10–11 жовтня 2018 р.) Харків: Право. 2018. С. 237–238.
12. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19 листопада 1992 р. № 2802-ХІІ. Відомості Верховної Ради України. 1993. № 4. Ст. 19. / <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
13. Про адвокатуру та адвокатську діяльність: Закон України від 05.07.2012р. № 5076-VI. Дата оновлення 20.03.2020р. / <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5076-17>.
14. Про судову експертизу: Закон України від 25.02.1994р. № 4038-ХІІ. Дата оновлення 20.03.2020р. / <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4038-12>.
15. Сліпченко В. І. Межі застосування органами досудового розслідування тимчасового доступу до речей і документів, які містять лікарську та нотаріальну таємницю, а також знаходяться у володіння засобів масової інформації // Науковий вісник Дніпропетровського державного університету внутрішніх справ. 2013. № 3. С. 450-458. / http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvdduvs_2013_3_60.

16. Справа «Заїченко проти України (N 2)» [Case of Zaichenko v. Ukraine]. Заява № 45797/09. Рішення Європейського суду з прав людини від 26 лютого 2015 р. / https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/974_a87#Text.
17. Справа «Пантелеєнко проти України» [Case of Panteleuenco v. Ukraine]. Заява №11901/02. Рішення Європейського суду з прав людини від 29 червня 2006р. / https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/974_274.
18. Уголовный кодекс Украины: Закон Украины от 5 апреля 2001 года № 2341-III (с изменениями и дополнениями по состоянию на 05.06.2020 г. / http://continent-online.com/Document/?doc_id=30418109#pos=6;-149.
19. Уголовно-процессуальный кодекс Грузии: Закон Грузии 9.10.2009г. № 1772-III. г. /Контрольный текст по состоянию на 17.10.2019 N5186. //Законодательный Вестник Грузии-ЗВГ, 31, 03/11/2009. / <https://matsne.gov.ge/ru/document/view/90034?publication=110>.
20. Уголовный процессуальный кодекс Украины: Закон Украины от 13 апреля 2012 г. № 4651-VI (с изменениями и дополнениями по состоянию на 04.06.2020г. / http://continent-online.com/Document/?doc_id=31197178#pos=5;-149.
21. Удалова Л. Д., Кузьмічова-Кисленко Є. В. Лікарська таємниця в кримінальному процесі України: монографія. Київ: Центр учбової літератури. 2020. 134 с.
22. Daria I. Klepka, Iryna O. Krytska, Anna S. Sydorenko. Obligation of the disclosure of medical confidential information in criminal proceedings. Wiadomości Lekarskie. 2019, tom LXXII. № 12, cz. 2. P. 2602-2608.
23. Oleksandr Shevchuk, Mykola Kucheryavenko, Svitlana Davydenko, Oleksandra Babaieva. Implementation of the patient's right to obtain information in the concept "health and human rights". Amazonia Investiga. Vol 9 No 29 (2020) 2020. Published: 2020-05-18. P. 288-296. DOI: <https://doi.org/10.34069/AI/2020.29.05>.

SUMMARY

MEDICAL PRIVACY: MEDICAL, CRIMINALLY-REMEDIAL AND THE PHILOSOPHO-LEGAL ASPECTS OF ITS DISCLOSURE (REVIEW)

Korcheva T., Nevelskaia-Hordeeva E., Voitenko D.

Yaroslav Mudryi National Law University

The purpose of the study is to determine the subject of "medical secrecy", to characterize the subjects who are obliged to keep secret information that is the subject of medical secrecy and, based on the results of this study, to make author's proposals to clarify the name for confidential medical information in legislation in the field of medicine in the field of medicine, criminal and criminal procedural legislation.

The article explores issues related to the right of every person to the confidentiality of medical information, which is legally defined as "medical privacy". Based on the analysis of international legal acts, decisions of the European Court of Human Rights, the legislation of Ukraine and Georgia on the researched subject, using the foundations of the philosophy of law, carried out a comprehensive study of the concept of "medical confidentiality", defined entities following their professional and career responsibilities, must keep it. In the given article were used such scientific methods as logical, system-structural, comparative-legal, analysis, synthesis. Based on the research, the authors make

several proposals for improving certain norms governing medical activities, namely, changes to the wording of Article 40 of the Law of Ukraine "Fundamentals of Ukrainian Legislation on Health Protection", Article 145 of the Criminal Code of Ukraine and Article 65 of the Criminal Procedure Code of Ukraine.

Keywords: medical privacy, medical secrecy, criminal procedural code, doctor, private medical information.

РЕЗЮМЕ

ВРАЧЕБНАЯ ТАЙНА: МЕДИЦИНСКИЙ, УГОЛОВНО-ПРОЦЕССУАЛЬНЫЙ И ФИЛОСОФСКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТЫ ЕЁ РАЗГЛАШЕНИЯ (ОБЗОР)

Корчева Т.В., Невельская-Гордеева Е.П., Войтенко Д.А.

Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Цель исследования – определить предмет "врачебной тайны", охарактеризовать субъекты, на которых лежит обязанность сохранять в тайне информацию, являющуюся предметом врачебной тайны и по результатам данного исследования внести авторские предложения по уточнению наименования для конфиденциальной медицинской информации в законодательстве в области медицины, уголовном и уголовно-процессуальном законодательстве.

В статье исследованы вопросы, относящиеся к праву каждого человека на конфиденциальность медицинской информации, которая законодательно определена как «врачебная тайна». На основании анализа международных нормативно-правовых актов, решений Европейского суда по правам человека, законодательств Украины и Грузии по исследуемому вопросу, с использованием основ философии права, осуществлено комплексное исследование понятия «врачебная тайна», определены субъекты, которые в соответствии со своими профессиональными и служебными обязанностями, должны ее сохранять. Использованы научные методы: логический, системно-структурный, сравнительно-правовой, анализ и синтез.

На основании проведенного исследования авторы вносят ряд предложений по усовершенствованию некоторых норм, регулирующих медицинскую деятельность, в частности изменения редакции статьи 40 закона Украины «Основы законодательства Украины об охране здоровья», статьи 145 Уголовного кодекса Украины и статьи 65 Уголовно-процессуального кодекса Украины.

რეზიუმე

საექიმო საიდუმლო: მისი გათქმის სამედიცინო, სისხლის სამართლებრივი, პროცესუალური და ფილოსოფიურ-სამართლებრივი ასპექტები (მიმოხილვა)

ტ.კორჩევა, ე.ნეველსკაია-გორდეევა, დ.ვოიტენკო

იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა "საექიმო საიდუმლო" ცნების და იმ სუბიექტების განსაზღვრა, ვის ვალდებულებასაც წარმოადგენს საექიმო სამართლის

კატეგორიის ინფორმაციის შენახვა, ასევე, “საექიმო საიდუმლოს” ცნების შესაბამისობაში მოყვანა სამედიცინო, სისხლის სამართლის და პროცესუალურ კანონმდებლობასთან.

სტატიის შესწავლილია საკითხები, დაკავშირებული თითოეული ადამიანის უფლებასთან მის შესახებ სამედიცინო ინფორმაციის კონფიდენციალობაზე, რაც კანონმდებლობაში განსაზღვრულია, როგორც “საექიმო საიდუმლო”. შესწავლილ საკითხთან დაკავშირებით საერთაშორისო ნორმატიულ-სამართლებრივი აქტების, ადამიანის უფლებათა ევროსასამართლოს გადაწყვეტილებების, უკრაინისა და საქართველოს კანონმდებლობის ანალიზის საფუძველზე, სამართლის ფილოსოფიის საფუძვლების გამოყენებით, ჩატარებულია “საექიმო სამართლის” ცნების კომპლექსური

კვლევა, განსაზღვრულია სუბიექტები, რომელთაც საკუთარი პროფესიული და სამსახურებრივი მოვალეობების შესაბამისად ევალებათ ამ საიდუმლოს შენახვა. გამოყენებულია სამეცნიერო კვლევის მეთოდები: ლოგიკური, სისტემურ-სტრუქტურული, შედარებით-სამართლებრივი, ანალიზის და სინთეზის.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე ავტორები წარმოადგენენ გარკვეულ წინადადებებს სამედიცინო საქმიანობის მარეგულირებელი ზოგიერთი ნორმის სრულყოფის შესახებ, სახელდობრ, რედაქციულ ცვლილებებს კანონში “უკრაინის კანონმდებლობის საფუძვლები ჯანმრთელობის დაცვის შესახებ” (მ.40), უკრაინის სისხლის სამართლის კოდექსსა (მ.145) და უკრაინის სისხლის სამართლებრივ-პროცესუალურ კოდექსში (მ.65).

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЮРИДИЧЕСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ НА ПРИМЕРЕ УКРАИНЫ, ГЕРМАНИИ, ФРАНЦИИ, США

Бортник С.Н., Калениченко Л.И., Слинько Д.В.

Харьковский университет внутренних дел, Украина

Анализ современной политико-правовой литературы мира позволяет сделать вывод, что большинство современных государств по форме государственного устройства являются демократическими, а также социальными и правовыми. Трансформация в социально-правовое государство предусматривает создание условий, обеспечивающих достойную жизнь и свободное развитие населения, провозглашение его прав и свобод, как наивысшей ценности государства.

Цель исследования – анализ и оценка особенностей юридической ответственности медицинских работников, от деятельности которых зависит здоровье и благополучие населения.

Материал и методы. В ходе исследования использовались общенаучные методы: логический метод восхождения от простого к сложному, системно-структурный метод. Логический метод восхождения от простого к сложному позволил определить основные признаки юридической ответственности медицинских работников в контексте анализа сущности медицинской деятельности и юридической ответственности; системно-структурный метод использован для определения места гражданско-правовой ответственности медицинских работников на примере Германии, Франции, США.

В процессе исследования также применены специальные методы: логический и формально-юридический, сравнительно-правовой.

Логический и формально-юридический методы позволили сформулировать понятия «юридическая ответственность медицинских работников как институт объективного права» и «юридическая ответственность как элемент правовых отношений». Сравнительно-правовой метод регулирует ответственность медицинских работников и используется в процессе анализа законодательства зарубежных стран и Украины.

Результаты и обсуждение. Юридическая ответственность является одним из элементов правового статуса личности. Независимо от «места» индивида в обществе, юридическая ответственность влияет как на активность, так и пассивность индивидуального поведения, т.е. факт существования юридической ответственности, определенным образом, влияет на выбор субъектом права вида юридически значимого поведения, определяет его правомерность или неправомерность.

Юридическая ответственность медицинских работников, с одной стороны, является основой их служебной активности, с другой - влияет на добросовестность выполнения представителями данной профессиональной группы своих профессиональных обязанностей. Юридическая ответственность медицинских работников как лиц, которые занимаются физическим, психологическим и социальным здоровьем человека, имеет ряд специфических черт и особенностей.

Медицинские работники могут являться общим и специальным субъектами права. Как общий субъект права медицинский работник должен выполнять все требования норм права. В случае нарушения таковых медицинские работники на общих единых фактических, юридических и процессуальных основаниях привлекаются к юридической ответственности.

Как специальный субъект права медицинский работник привлекается к юридической ответственности за невыполнение или ненадлежащее выполнение своих профессиональных обязанностей, которые непосредственно связаны с сущностью его работы. При этом с субъективной стороны невыполнение или ненадлежащее выполнение своих профессиональных обязанностей медицинским работником может быть совершено как умышленно, так и по неосторожности, в результате преступной небрежности или самонад-

еянности. В данном контексте в юридической научной литературе активно ведется обсуждение медицинской ошибки как правовой категории и нет единой концепции медицинской ошибки [17], что порождает разность во взглядах на ее сущность и «пределы».

Некоторые авторы [20] определяют медицинскую ошибку как профессиональную ошибку, на которую имеет право медицинский работник. другие, считают, что медицинская ошибка является медицинским нарушением - незаконным отклонением от применения медицинских стандартов [22]. Существует точка зрения, согласно которой большинство медицинских ошибок по юридическим последствиям, к которым они приводят, делятся на два вида: оправданные (добросовестные ошибки) и неоправданные медицинские ошибки [17]. Оправданные медицинские ошибки являются безвинными деяниями медицинских работников, за которые последние не несут никакой юридической ответственности. Неоправданные медицинские ошибки являются правонарушениями и в своем составе содержат элемент вины. За совершение неоправданной ошибки медицинский работник привлекается к юридической ответственности.

Всемирной организацией здравоохранения медицинская ошибка определяется как «негативные последствия, возникающие вследствие оказания врачебной помощи, которые могли быть предотвращены. Причиной может быть заблуждение врача или другого медицинского персонала и их халатность» [29]. Вышеизложенное позволяет заключить, что Всемирная организация здравоохранения к медицинским ошибкам относит как безвинные деяния, которые совершаются медицинскими работниками вследствие заблуждения, так и противоправные деяния, которые совершаются по халатности.

В связи с тем, что юридическая ответственность наступает за правонарушение, т.е. неправомерное, противоправное общественно опасное деяние (действие или бездействие), противоречащее требованиям правовых норм, в статье рассматриваются и обсуждаются неоправданные медицинские ошибки. Именно этот вид медицинских ошибок, наряду с умышленными нарушениями требований норм права медицинскими работниками, является основанием для их привлечения к юридической ответственности.

Понятие «юридическая ответственность медицинских работников» диалектически связано с таковым «юридическая ответственность», так как является видовым проявлением последнего. Согласно общетеоретическим положениям юридической ответственности считаем целесообразным рассматривать как институт объективного права и юридическую ответственность - как элемент содержания правовых отношений [7].

Юридическая ответственность медицинских работников как институт объективного права – это предусмотренные санкциями норм права, обеспеченные возможностью применения государственного принуждения, неблагоприятные последствия личного, имущественного или организационного характера, которые медицинский работник испытывает за совершенное им правонарушение в предусмотренном законодательством порядке [7].

Юридическая ответственность как элемент содержания правоотношений – это предусмотренные санкциями норм права вид и мера обязанности медицинского работника претерпеть лишения личного, имущественного, организационного характера в правоотношениях, возникающих по факту правонарушения [7].

Исходя из сформулированных выше понятий, юридическая ответственность медицинских работников - это определенное правовое состояние, которое возникает с момента начала занятия лицом медицинской деятельностью и непосредственно связано с ней, т.е. как только лица, работающие в лечебно-профилактических учреждениях любой формы собственности или медицинских работники, занимающиеся частной практикой, совершают определенные деяния в сфере охраны здоровья, направленные на сохранение жизни человека, профилактику болезней, у них возникает потенциальная опасность быть привлеченными к юридической ответственности. Реальность факта привлечения медицинского работника к юридической ответственности зависит от наличия необходимых оснований к ее наступлению.

Юридическая ответственность медицинских работников характеризуется следующими особенностями: 1) уровень юридической ответственности медицинских работников выше, чем у других граждан; При этом, к медицинским работникам могут применяться все виды юридической ответственности, как и к общим субъектам права; 2) медицинские работники как лица, деятельность которых направлена на сохранение жизни человека, профилактику болезней, имеют специфический перечень оснований юридической ответственности; 3) объем оснований юридической ответственности медицинских работников шире, чем общих субъектов права; 4) состав правонарушения медицинского работника тесно связан с его профессиональной (медицинской) деятельностью.

Вышеперечисленные особенности юридической ответственности медицинских работников обуславливаются правовыми нормами основных отраслей права.

Анализ текста специального кодифицированного законодательного акта, который регулирует отношения в сфере охраны здоровья в Украине свидетельствует о том, что за совершение правонарушения во время выполнения медицинскими работниками своих профессиональных обязанностей налагается юридическая ответственность. Статья 80 Основ законодательства Украины об охране здоровья от 19.11.1992 № 2801-ХП предусматривает гражданскую, уголовную, административную ответственность медицинских работников [13].

При этом следует обратить внимание на то, что основанием для привлечения медицинского работника к юридической ответственности является не только сам факт совершения неоправданной медицинской ошибки, но и наступление негативных последствий для жизни и здоровья пациента вследствие этого, т.е., для привлечения медицинского работника к юридической ответственности (гражданской, уголовной, административной) необходимы три составляющие: факт совершения неоправданной медицинской ошибки; негативные последствия для жизни и здоровья пациента; причинно-следственная связь между фактом совершения неоправданной медицинской ошибки и негативные последствия для пациента.

Согласно украинскому законодательству, при отсутствии негативных последствий для жизни и здоровья пациента, ответственность за «дефект» при оказании медицинской помощи носит этический и деонтологический характер. С учетом этого данный вид ответственности медицинских работников в статье не рассматривался.

Гражданско-правовая юридическая ответственность медицинских работников наступает в случае совершения должностных нарушений относительно имущественных и неимущественных благ пациента. К числу этих благ отно-

сятся, в первую очередь, жизнь и здоровье человека. Анализ норм гражданского кодекса Украины позволяет судить об условном разделении гражданско-правовой ответственности на два вида: 1) договорная ответственность регулируется главой 82 Гражданского кодекса Украины и Законом Украины «О защите прав потребителей» от 12.05.1991 № 1023-ХІІ. Договорная гражданско-правовая ответственность медицинских работников наступает в случае нарушения ими условий договора по оказанию медицинских услуг; 2) деликтная ответственность наступает в случае неправомерного причинения медицинским работником вреда во время выполнения своих профессиональных обязанностей.

Следует отметить, что согласно украинскому законодательству, состав гражданско-правового правонарушения медицинских работников состоит из следующие элементы: противоправное поведение в форме действия или бездействия (совершение неоправданной медицинской ошибки); вред и его размер (негативные последствия для жизни и здоровья пациента); причинная связь между противоправным поведением и причиненным вредом (совершение именно определенной неоправданной медицинской ошибки, повлекшей определенные негативные последствия для жизни и здоровья пациента); вина (отношение медицинского работника к своему противоправному деянию и его последствиям).

Обязанность медицинского сотрудника возместить в полном объеме имущественный ущерб жизни и здоровью пациента, нанесенный вследствие совершения неоправданной медицинской ошибки, возникает только при наличии всех элементов гражданско-правового правонарушения (ч. 1 ст. 1166 ГКУ) [16]. Согласно статьи 1191 ГКУ, учреждения охраны здоровья имеют право обратиться с регрессным иском в суд к медицинскому работнику относительно возмещения им ущерба, нанесенного некачественным оказанием медицинских услуг (совершение неоправданной медицинской ошибки) [16].

Медицинские работники к административной ответственности привлекаются за совершение правонарушений, предусмотренных Кодексом Украины об административных правонарушениях (КУоАП). В положениях статьи 9 данного кодифицированного акта содержится определение административного правонарушения (проступка). Административное правонарушение (проступок) – это противоправное, виновное (умышленное или неосторожное) действие или бездействие, которое посягает на общественный порядок, собственность, права и свободы граждан, на установленный порядок управления и за которое законом предусмотрена административная ответственность [8].

Следует обратить особое внимание, что административная ответственность у медицинских работников в Украине наступает только в случаях, когда совершенное ими противоправное деяние в сфере оказания медицинских услуг не является основанием их привлечения к уголовной ответственности, т.е. законодательство Украины исключает возможность привлечения медицинского работника одновременно к уголовной и административной ответственности за совершенное им умышленное правонарушение, правонарушение по неосторожности (медицинская ошибка). Привлечение медицинского работника к одному из данных видов юридической ответственности автоматически исключает возможность привлечения его за это же правонарушение к другому из перечисленных видов ответственности.

Анализ положений КУоАП дает основания отнести к

административным правонарушениям в сфере охраны здоровья населения следующие составы административных правонарушений:

- нарушение санитарно-гигиенических и санитарно-противоэпидемиологических правил и норм (ст. 42 КУоАП) [8];
- незаконное производство, приобретение, хранение, перевозка, пересылка наркотических средств или психотропных веществ без цели сбыта в больших размерах (ст. 44 КУоАП) [8];
- нарушение установленного порядка забора, обработки, хранения, реализации и применения донорской крови и (или) ее компонентов и препаратов (ст. 451 КУоАП) [8].

Уголовно-правовая ответственность медицинских работников наступает за нарушение норм Уголовного кодекса Украины. В уголовном праве Украины преступления, которые совершают медицинские работники в результате их профессиональной деятельности условно можно разделить на следующие виды: преступления против жизни и здоровья личности (пациента); преступления против прав личности (пациента); преступления, связанные с хозяйственной деятельностью в сфере медицинской практики; преступления в сфере оборота наркотических средств, психотропных веществ, их аналогов или прекурсоров; другие преступления, которые совершены медицинскими работниками в связи с их профессиональной деятельностью.

«Медицинские» преступления, в основном, сконцентрированы во II разделе Уголовного кодекса Украины. К их числу относятся: ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей, повлекшее заражение лица вирусом иммунодефицита человека либо иной неизлечимой инфекционной болезнью (ст. 131 УК); разглашение сведений о проведении медицинского освидетельствования на выявление заражения вирусом иммунодефицита человека либо иной неизлечимой инфекционной болезнью (ст. 132 УК); незаконное производство аборт (ст. 134 УК), в случае, если медицинский работник не имеет специального медицинского образования; незаконная лечебная деятельность (ст. 138 УК) - занятие лечебной деятельностью без специального разрешения, осуществляемое лицом, не имеющим надлежащего медицинского образования; неоказание помощи больному медицинским работником (ст. 139 УК); ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником (ст. 140 УК); нарушение прав пациента (ст. 141 УК); незаконное проведение опытов над человеком (ст. 142 УК); нарушение установленного законом порядка трансплантации органов или тканей человека (ст. 143 УК); насильственное донорство (ст. 144 УК); незаконное разглашение врачебной тайны (ст. 145 УК) [9].

Несмотря на то, что Уголовный кодекс Украины содержит более 11 «медицинских» статей, анализ статистики Единого государственного реестра судебных решений Украины за период январь-сентябрь 2019 г. свидетельствует, что все они, кроме статьи 140 УК Украины, практически не применяются в уголовном судопроизводстве. *90% уголовных производств за указанный период возбуждены по статье 140 УК Украины ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником* [6].

Такое «положение вещей», по всей вероятности, обуславливается: во-первых, сложностью доказывания закрепленных в Уголовном кодексе составов преступлений медицинских работников; во-вторых, отсутствием надлежащего механизма правоприменения в данной сфере деятельности;

в-третьих, недостаточным уровнем квалификации субъектов правоприменения: «успех расследования ятрогенных преступлений во многом зависит от качественной подготовки сотрудника правоохранительного органа, его способности к самообучению и получению новых знаний» [3].

Несмотря на то, что в основных отраслевых нормативно-правовых актах Украины закреплён порядок и основания привлечения медицинских работников к юридической ответственности за допущение (совершение) медицинских ошибок, результаты отдельных специальных исследований свидетельствуют о том, что в Украине ввиду ошибок врачей, которых можно было избежать, умирает более 30 человек каждый день [14].

Так, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией безопасности стратегий в здравоохранении ГУ Института общественного здоровья им. А.Н. Марзеева НАМН Украины Юрий Скалецкий заявляет, что: «по консервативным оценкам, каждый день в отечественных стационарах из-за проблем, которых можно было бы избежать, т.е. ввиду ошибок врачей, умирает более 30 пациентов. Это больше 10 тысяч человек в год. Для сравнения, от дорожно-транспортных происшествий в Украине умирает менее 10 человек каждый день. От производственного травматизма - менее одного в день» [14]. Такая статистика свидетельствует о необходимости разработки в Украине механизма обеспечения защиты прав человека, жизни и здоровья в медицинской сфере.

Необходимость существования в национально правовой системе любого государства специального механизма обеспечения защиты прав человека, жизни и здоровья в медицинской сфере задокументирована в ряде деклараций и конвенций, принятых Международными медицинскими ассоциациями. Положения Копенгагенской декларации от 1994 г. [23], Токийской декларации от 1975 г. [26], Лиссабонской декларации о правах пациента от 1981 г. [25], Декларации об эвтаназии от 1987 г. [27], Декларации о донорстве и трансплантации органов человека от 1987 г. [28], Хельсинкской декларации от 1989 г. [24] свидетельствуют о необходимости разработки правового механизма для защиты прав пациентов в Украине.

Практика Европейского суда по правам человека (ЕСПЧ) также свидетельствует о необходимости создания и гарантирования со стороны государства действенного механизма обеспечения защиты прав человека, жизни и здоровья в медицинской сфере. В результате рассмотрения дела «Аварская против Украины» ЕСПЧ выявил следующие противоречия в медицинском законодательстве Украины: 1) несоответствие подзаконных нормативно-правовых актов, которые регулируют сотрудничество между городскими больницами в случаях, когда интенсивная медицинская помощь доступна только в одной из них; 2) национальное законодательство не совсем эффективно определяет условия, при которых отказ пациента от лечения может быть правомерным и обязательным для медицинского персонала; 3) недостаточное количество гарантий обеспечения надлежащего информирования пациента для согласия на лечение в опасной для жизни ситуации [4].

Анализ законодательства США, Франции, Германии свидетельствует о том, что основными видами юридической ответственности медицинских работников за нарушение норм в медицинской сфере деятельности являются уголовно-правовая, гражданско-правовая и дисциплинарная ответственность.

Законодательство США, Франции, Германии не исклю-

чает возможности привлечения медицинских работников к уголовно-правовой ответственности за нарушение норм уголовного законодательства в медицинской сфере, при этом следует отметить, что отношения между пациентом и медицинскими работниками в США, Франции, Германии являются частными, относятся к частному праву, в основном, регулируются нормами гражданского законодательства. Положения действующего законодательства этих государств дают право пациентам и их родственникам требовать от врачей материальной ответственности за «дефекты» в оказании медицинских услуг.

В США положения Закона о деликтном правонарушении и Законов штатов о врачебной халатности обязывают врачей нести юридическую ответственность только тогда, когда их вредные действия не соответствуют действующим стандартам лечения [21]. В США широко используется стандарт медицинской помощи для определения небрежности медицинского обслуживания в законодательстве и медицинской сфере [19].

При этом в США для получения возмещения ущерба от врача, пострадавший пациент должен доказать наличие следующих четырех признаков факта халатности врача, которые являются четырьмя элементами искового заявления: 1) врач обязан был соблюдать правила обращения с пациентом; 2) врач не исполнил эту обязанность, действовал, нарушая профессиональный стандарт диагностики и лечения больного, установленный для данного случая, проявив, таким образом, профессиональную халатность; 3) факт нанесения вреда здоровью пациента; 4) нанесенный здоровью пациента вред является прямым следствием неисполнения врачом своих обязанностей (халатности) [12].

В США, когда дело о врачебной ошибке (халатности) доходит до суда, решение по нему практически всегда принимается присяжными заседателями, хотя вопросы, связанные с соблюдением норм закона, всегда решаются судьей. В Канаде и Великобритании решения по делам о врачебной ошибке принимаются судьями в отсутствие присяжных [12].

Следует обратить внимание, что в палатах отделений реанимации США, которые называются отделениями интенсивной терапии (Intensive Care Unit или ICU) присутствуют родственники. Считается, что таким образом пациенту, находящемуся в критическом состоянии, оказывается психологическая поддержка близких людей, которая также необходима, как и другие виды лечения. Таким образом контролируется влияние человеческого фактора. Присутствие родственников дисциплинирует и мобилизует медицинский персонал, тем самым снижает риски возникновения его ошибок вследствие невнимательности или небрежности [5].

Во Франции вопросы, касающиеся гражданской ответственности медицинских работников, регулируются положениями Гражданского кодекса, Кодекса профессиональной этики врача [15].

Статья 1147 Гражданского кодекса Франции предусматривает договорное обязательство врача возместить ущерб в случае, если врач не сможет доказать свою невиновность в причинении такого вреда [1].

В свою очередь в Кодексе профессиональной этики врача вопросы его ответственности регулируются разделом 2 «Обязанности по отношению к пациентам». В статьях 32, 33, 34 данного нормативно-правового акта закреплены следующие обязанности врача: лично обеспечить пациенту добросовестную, надлежащую и основанную на научных данных медицинскую помощь, опираясь, если необходимо,

на помощь других компетентных медиков, при условии договоренности между пациентом и врачом; составлять диагноз с максимальной тщательностью, посвящая этому все необходимое время и опираясь, насколько это возможно, на адаптированные научные методы и соответствующую практику; формулировать свои предписания со всей необходимой ясностью; убедиться, что пациент и его окружение понимают предписания; стремиться к тому, чтобы предписания были неукоснительно выполнены пациентом [15].

Из вышеизложенного логично вытекает вывод о том, что субъект законотворчества во Франции возлагает на врачей обязанность оказать пациенту, с которым у него есть предварительная договоренность, добросовестную надлежащую, соответствующую научным достижениям помощь. При этом к гражданской ответственности врачи во Франции привлекаются за ненадлежащее, виновное невыполнение своих обязанностей, которое повлекло ущерб здоровью и жизни пациента.

В Германии основными нормативно-правовыми актами, которые регулируют вопросы привлечения медицинских работников к гражданско-правовой ответственности, являются: Германское гражданское уложение (Гражданский кодекс) и Типовой профессиональный кодекс для врачей, работающих в Германии [11].

Глава 25 Германского гражданского уложения регулирует отношения, которые складываются в сфере возмещения причиненного ущерба. Так, §823 данного нормативного акта закрепляет обязанность возмещения причиненного ущерба за каждым субъектом права, который умышленно или по неосторожности противоправно посягает на жизнь, телесную неприкосновенность, здоровье, свободу, собственность или иное право другого лица [2].

В Типовом профессиональном кодексе для врачей, работающих в Германии, отношения между врачом и пациентом регулируются разделом 2 «Обязанности по отношению к пациентам». Согласно нормативно-правовым предписаниям данного кодифицированного акта, к основным обязанностям врача в Германии относятся: соблюдать врачебную тайну §9; вести документацию установленного образца относительно проведенного курса лечения §10 [1]; по требованию пациента, предоставлять документы о курсе его лечения §10 [2]; использовать в ходе лечения новейшие методики исследования и лечения §11 [ЛИТ. ИСТОЧНИК]; всесторонне и доступно информировать пациента о диагностике и предстоящем лечении, а также предоставлять информацию об альтернативном лечении §8 [10].

Таким образом, виновное невыполнение или ненадлежащее выполнение закрепленных на нормативно-правовом уровне обязанностей является основанием для привлечения врача к юридической ответственности в Германии.

С учетом результатов проведенного исследования сделаны следующие выводы:

1) медицинские работники являются общим и специальным субъектом права. Как специальный субъект права медицинский работник привлекается к юридической ответственности за невыполнение или ненадлежащее выполнение своих профессиональных обязанностей, которые непосредственно связаны с сущностью его работы. С субъективной стороны, невыполнение или ненадлежащее выполнение своих профессиональных обязанностей медицинским работником может быть совершено как умышленно, так и по неосторожности, в результате преступной небрежности или самонадеянности (неоправданной медицинской ошибки;

2) юридическую ответственность медицинских работников следует различать как институт объективного права и как элемент содержания правовых отношений;

3) потенциальная возможность быть привлеченными к юридической ответственности у медицинских работников возникает с момента начала занятия лицом медицинской деятельностью и непосредственно связано с ней. В свою очередь, реальность факта привлечения медицинского работника к юридической ответственности зависит от наличия необходимых оснований ее наступления;

4) существуют следующие основные виды юридической ответственности медицинских работников: уголовно-правовая, административно-правовая, гражданско-правовая, дисциплинарная. В США, Франции, Германии к основным видам юридической ответственности медицинских работников за нарушение норм в медицинской сфере деятельности относятся уголовно-правовая, гражданско-правовая и дисциплинарная ответственность. Отношения между пациентом и медицинскими работниками в США, Франции, Германии являются частными, относятся к частному праву, в основном регулируются нормами гражданского законодательства. В связи с этим ответственность за «виновные дефекты» в оказании медицинских услуг медицинскими работниками сводится к возмещению материального и морального вреда пациенту. Как правило, в большинстве случаев для привлечения медицинского работника к юридической ответственности (гражданская, уголовная, административная) необходимы три составляющие: факт совершения умышленного преступления или неоправданной медицинской ошибки; негативные последствия для жизни и здоровья пациента; причинно-следственная связь между фактом совершения умышленного преступления или неоправданной медицинской ошибки и негативные последствия для пациента. При этом каждый из вышеперечисленных видов юридической ответственности медицинских работников также имеет свои особенности.

5) несмотря на то, что в основных отраслевых нормативно-правовых актах Украины закреплен порядок и основания привлечения медицинских работников к юридической ответственности за допущение (совершение) медицинских ошибок, анализ статистики и практики ЕСПЧ свидетельствует о необходимости разработки и проведения в Украине комплекса действий, направленных на обеспечение защиты прав человека, жизни и здоровья в медицинской сфере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гражданский кодекс Франции URL: <https://iknigi.net/avtor-bonapart-napoleon/92752-grazhdanskiy-kodeks-bonapart-napoleon/read/page-19.html>
2. Гражданское уложение Германской империи. СПб., 1898. 536 с. URL: <https://ru.wikisource.org>
3. Данышин М.В., Беспалова О.И., Денисов С. Ф., Денисова Т. А., Костенко М. В. Ятрогенные преступления: вопросы методики расследования. // Georgian Medical News 2019; 5(290):163-169.
4. Демченко І.С. Практика Європейського суду з прав людини в національній судовій практиці у справах, пов'язаних із медициною. // Часопис Київського університету права. 2014; 2:348-351.
5. Дзядзько А. М., Новик І. І., Масюк М. Ю., Караник В. С., Система здравоохранения США: взгляд белорусских специалистов. // Медицинские новости. 2014; 7:37-50.

6. Єдиний державний реєстр судових рішень URL: <http://reestr.court.gov.ua/>
7. Каленіченко Л.І. Юридична відповідальність як форма державно-правового примусу: монографія. Харків: Вид-во «НТМТ», 2017. 348 с.
8. Кодекс України про адміністративні правопорушення : Закон України від 07.12.1984 № 8073-X URL:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80731-10#Text>
9. Кримінальний кодекс України : Закон України від 05.04.2001 № 2341-III URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14#Text>
10. Образец профессионального кодекса для врачей, работающих в Германии URL: <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=8962>
11. Образец профессионального кодекса для врачей, работающих в Германии – (МВО-А 1997)-, сформулированный на основании решения 114-го съезда врачей в г.Киль 2011 URL:<https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=8962>
12. Опыт США по правовому регулированию ответственности врача за нанесение вреда здоровью пациента вследствие халатности URL: http://xn----7sbahcmgafaski8a2afibqaike4dxd.xn--plai/publ/zarubezhnyj_opyt_opyt_ssha_po_pravovomu_regulirovaniju_otvetstvennosti_vracha_za_nanesenie_vreda_zdorovju_pacienta_vsledstvie_khalatnosti/25-1-0-218
13. Про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 № 2801-XII URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>
14. Ужасная статистика. Из-за врачебной ошибки ежедневно умирает 30 украинцев URL: <https://vesti.ua/strana/324478-uzhasnaja-statistika-iz-za-vrachebnoj-oshibki-ezhednevno-umiraet-30-ukraintsev>
15. Франция. Кодекс профессиональной этики врача URL: <https://nacmedpalata.ru/?action=show&id=7809>
16. Цивільний кодекс України :Закон України від 16.01.2003 № 435-IV URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15#Text>
17. Alesia Gornostay, Alona Ivantsova, Tetiana Mykhailichenko Medical error and liability for it in some post-soviet countries (Belarus, Kazakhstan, Moldova, Ukraine). // Wiad Lek. 2019; 72(5 cz. I):877-882.
18. Beyond the Standard of Care A New Model to Judge Medical Negligence. // Clinical Orthopaedics and Related Research. 2012; 470(5):1357-1364.
19. Brenner, L. H., Brenner, A. T., Awerbuch, E. J., Horwitz, D.
20. Cherkies E. Soderzhaniie poniatia „vrachebnaia oshybka”. // Vesnik Akademii MVD Pespublikii Belarus, 2013; 2(26):81-85.
21. Frakes, M. ;Jena, A. B. Does medical malpractice law improve health care quality? // Journal of Public Economics. 2016; 143:142-158.
22. Kohn L., Corrigan J., Donaldson M. To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25077248/>
23. The Copenhagen Declaration. URL:https://www.echr.coe.int/Documents/Copenhagen_Declaration_ENG.pdf.
24. The Declaration of Helsinki. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
25. The Declaration of Lisbon on rights of the patient. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-lisbon-on-the-rights-of-the-patient/>.

26. The Declaration of Tokyo. URL: <https://www.wma.net/whatwe-do/medical-ethics/declaration-of-tokyo/>.
27. The Declaration on Euthanasia. URL: http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_19800505_euthanasia_en.html.
28. The Declaration on Human Organ Donation and Transplantation. URL:<https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-human-organ-donation-and-transplantation/>.
29. WHO. Pharmaceuticals Newsletter, 2000, 2:19. URL: <https://kpk-1.ru/instruktsii/statistika-vrachebnyh-oshibok-danye-po-raznym-stranam.html>

SUMMARY

SEPARATE ASPECTS OF LEGAL RESPONSIBILITY OF MEDICAL WORKERS ON THE EXAMPLE OF UKRAINE, GERMANY, FRANCE, THE USA

Bortnik S., Kalenichenko L., Slynko D.

Kharkiv University of Internal Affairs, Kharkiv, Ukraine

The purpose of the study is to determine and analyze the features of the legal responsibility of medical workers for non-fulfillment or improper fulfillment of their professional duties.

General scientific and special methods were used. The logical method of convergence from simple to complex made it possible to determine the main features of the legal responsibility of medical workers in the context of the analysis of the essence of medical activity and legal responsibility. The systemic-structural method made it possible to determine the place of civil responsibility of medical workers in Germany, France, the United States among other types of legal responsibility.

Logical-legal and formal-legal methods made it possible to formulate the concepts “legal responsibility of medical workers as an institution of objective law” and “legal responsibility as an element of legal relations.” The comparative legal method was used in the analysis of the legislation of foreign countries and Ukraine.

We have established that a medical workers are special subjects and are held legally responsibility for failure to perform or improper performance of their professional duties, which are directly related to the nature of their work. A medical professional can potentially be brought to legal responsibility from the moment he begins to engage in his medical activity. The reality of the fact of bringing a medical professional to legal responsibility depends on the availability of the necessary grounds for its occurrence. The grounds for bringing a medical worker to legal responsibility are: the fact of committing a deliberate crime or an unjustified medical error; negative consequences for the life and health of the patient; a causal relationship between the fact of a deliberate crime or unjustified medical error and negative consequences for the patient. The main types of legal liability of medical workers include: criminal law, administrative law, civil law, disciplinary. The relationship between a patient and medical professionals in the USA, France, Germany is private, and is referred to as private law. These relations are mainly governed by the norms of civil law. In this regard, responsibility for “culpable defects” in the provision of medical services by medical workers is reduced to compensation for material and moral harm to the patient. Ukraine needs to develop and carry out a set of actions aimed at ensuring the protection of human rights, life and health in the medical field.

Keywords: responsibility, legal responsibility, medical error, medical professional, physician, legal responsibility of medical workers.

РЕЗЮМЕ

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЮРИДИЧЕСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ НА ПРИМЕРЕ УКРАИНЫ, ГЕРМАНИИ, ФРАНЦИИ, США

Бортник С.Н., Калениченко Л.И., Слинько Д.В.

Харьковский университет внутренних дел, Украина

Цель исследования - определение и анализ особенностей юридической ответственности медицинских работников за невыполнение или ненадлежащее выполнение своих профессиональных обязанностей.

Использованы общенаучные и специальные методы. Логический метод схождения от простого к сложному позволил определить основные признаки юридической ответственности медицинских работников в контексте анализа сущности медицинской деятельности и юридической ответственности. Использование системно-структурного метода позволило определить место гражданско-правовой ответственности медицинских работников Германии, Франции, США среди иных видов юридической ответственности. Логико-юридический и формально-юридический методы позволили сформулировать понятия «юридическая ответственность медицинских работников как институт объективного права» и «юридическая ответственность как элемент правовых отношений». Сравнительно-правовой метод использовался в процессе анализа законодательства зарубежных стран и Украины, которое регулирует ответственность медицинских работников.

Установлено, что как специальный субъект права медицинский работник привлекается к юридической ответственности за невыполнение или ненадлежащее выполнение своих профессиональных обязанностей, которые непосредственно связаны с сущностью его работы. Потенциальная возможность быть привлеченными к юридической ответственности у медицинских работников возникает с момента начала занятия лицом медицинской деятельностью и непосредственно связано с ней. Реальность факта привлечения медицинского работника к юридической ответственности зависит от наличия необходимых оснований ее наступления (факт совершения умышленного преступления или неоправданной медицинской ошибки; негативные последствия для жизни и здоровья пациента; причинно-следственная связь между фактом совершения умышленного преступления или неоправданной медицинской ошибки и негативными последствиями для пациента). К основным видам юридической ответственности медицинских работников относятся: уголовно-правовая, административно-правовая, гражданско-правовая, дисциплинарная. Отношения между пациентом и медицинскими работниками в США, Франции, Германии являются частными, относятся к частному праву, в основном регулируются нормами гражданского законодательства. В связи с этим ответственность за «виновные дефекты» в оказании медицинских услуг медицинских работников сводится к возмещению материального и морального вреда пациенту. Украине необходима разработка и проведение комплекса действий, направленных на обеспечение защиты прав человека, жизни и здоровья в медицинской сфере.

რეზიუმე

მედიცინის მუშაკების იურიდიული პასუხისმგებლობის ცალკეული საკითხები უკრაინის, გერმანიის, საფრანგეთისა და აშშ-ის მაგალითზე

ს.ბორტნიკი, ლ.კალენიჩენკო, დ.სლინკო

ხარკოვის შინაგან საქმეთა უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მედიცინის მუშაკების იურიდიული პასუხისმგებლობის განსაზღვრა და თავისებურებების ანალიზი მათი პროფესიული მოვალეობების შეუსრულებლობის, ან არასათანადო შესრულებებისათვის.

გამოყენებულია კვლევის საერთო სამეცნიერო და სპეციალური მეთოდები. ლოგიკურმა მეთოდმა მარტივიდან რთულსაკენ შესაძლებელი გახდა მედიცინის მუშაკების იურიდიული პასუხისმგებლობის ძირითადი ნიშნების განსაზღვრა სამედიცინო საქმიანობის არსისა და იურიდიული პასუხისმგებლობის ანალიზის კონტექსტში.

სისტემურ-სტრუქტურული მეთოდის გამოყენებით შესაძლებელი გახდა გერმანიის, საფრანგეთის და აშშ-ის მედიცინის მუშაკების სამოქალაქო სამართლებრივი პასუხისმგებლობის ადგილის განსაზღვრა იურიდიული პასუხისმგებლობის სხვა სახეებს შორის.

ლოგიკურ-იურიდიული და ფორმალურ-იურიდიული მეთოდების საშუალებით ფორმულირებულია ცნებები “მედიცინის მუშაკების იურიდიული პასუხისმგებლობა, როგორც ობიექტური სამართლის ინსტიტუტი” და “იურიდიული პასუხისმგებლობა, როგორც სამართლებრივ ურთიერთობათა ელემენტი”.

შედარებით-სამართლებრივი მეთოდი გამოყენებული იყო მედიცინის მუშაკების პასუხისმგებლობის მარეგულირებელი კანონმდებლობის ანალიზისათვის საზღვარგარეთის ქვეყნებსა და უკრაინაში.

დადგენილია, რომ მედიცინის მუშაკს, როგორც სამართლის სპეციალურ სუბიექტს, იურიდიულ პასუხისმგებლობა ეკისრება მის საქმიანობასთან უშუალოდ დაკავშირებული საკუთარი პროფესიული მოვალეობების არასათანადოდ შესრულებისა, ან არ-შესრულებისათვის. იურიდიული პასუხისმგებლობის საკითხის აღჭერის პოტენციური შესაძლებლობა წარმოიქმნება პირის მიერ სამედიცინო საქმიანობის დაწყებისთანავე და უშუალოდ მასთან დაკავშირებით. მედიცინის მუშაკის იურიდიულ პასუხისმგებლობაში მიცემის ფაქტის რეალურობა დამოკიდებულია საამისოდ აუცილებელი საფუძვლების არსებობაზე (შეგნებული დანაშაულის ფაქტი, ან გაუმართლებელი სამედიცინო შეცდომა; ნეგატიური შედეგები პაციენტის სიცოცხლისა და ჯანმრთელობისათვის; მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი შეგნებული დანაშაულის ჩადენის ან გაუმართლებელი სამედიცინო შეცდომის ფაქტსა და ნეგატიური შედეგებს შორის პაციენტისათვის). მედიცინის მუშაკების იურიდიული პასუხისმგებლობის ძირითად სახეებს წარმოადგენს სისხლის სამართლებრივი, ადმინისტრაციულ-სამართლებრივი, სამოქალაქო სამართლებრივი, დისციპლინური პასუხისმგებლობა. ურთი-ერთობები პაციენტსა და მედიცინის მუშაკს შორის აშშ-ში, საფრანგეთსა და გერმანიაში წარმოადგენს კერძო ურთიერთობებს, მიეკუთვნება

კერძო სამართალს და რეგულირდება სამოქალაქო კანონმდებლობის ნორმებით. ამასთან დაკავშირებით, პასუხისმგებლობა “დამნაშავე დეფექტებისათვის” მედიცინის მუშაკების მიერ სამედიცინო მოსახურების გაწევისას დაიყვანება პაციენტისათვის მატერია-

ლური და მორალური ზიანის ანაზღაურებაზე. უკრაინაში აუცილებელია სამედიცინო სფეროში ადამიანის უფლებების, სიცოცხლისა და ჯანმრთელობის დაცვის უზრუნველყოფაზე მიმართულ ღონისძიებათა კომპლექსის შემუშავება და გატარება.

MEDICAL MALPRACTICE AND LEGAL LIABILITY IN THE RENDERING OF HEALTHCARE SERVICES IN UKRAINE

Fyl S., Kulyk O., Fedotova H., Lelet S., Vashchuk N.

State Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The main legislative act in our country – the Constitution of Ukraine – provides the right to health care as one of the natural, inseparable and inviolable human rights. This right for every person as a member of civil society guarantees the protection of his/her personal life from state interference, protection of his/her life and health, personal safety and inviolability. At the same time, this right guarantees the freedom of an individual, his/her independence, as well as guarantees life and protection from any manifestation of violence against them. This right contributes to the individualization of the individual, as well as encourages the formation of his freedom in the choice of different behaviours in the framework of social relations, which is one of the conditions of active life. For this reason, it is of utmost importance to legislate on the components of the human right to health, as well as to formulate criteria for holding those who violate it liable. The fact that the vast majority of our citizens, medical specialists and even top management of medical institutions have a superficial understanding of their rights, duties and legal responsibility, enshrined in current legislation for health care offences, deepens the importance of identifying the reasons for the prosecution and the possible punishment [19, 20]. Along with the fact that in the current political and legal context of medical reform, legal knowledge becomes essential in medical activity, and new challenges in the field of protection of human rights in the provision of medical care make it necessary to increase the level of legal awareness of both medical practitioners and their patients, which determines the topicality of the study.

Scholars in [6] and others studied the liability for violations of national legislation in the field of health care were conducted by. Their achievements allowed them to form a number of definitions and suggestions that are of practical importance in the chosen direction of research. However, due to the large number of changes and amendments to the current legislative framework, due attention has not been paid to the issue of liability for health care offences in Ukraine. In this regard, we believe that this topic needs more thorough research and coverage.

On the basis of the above, the purpose of this research is to study the areas of responsibility for violations of the legislation of Ukraine in the field of health care in accordance with the branches of law (civil, administrative, criminal), with coverage of the features of each of them.

Material and methods. General scientific research methods (empirical and theoretical), as well as the method of economic analysis, systemic approach, systemic analysis and statistical method were used to study this topic.

Empirical knowledge provides the basis for the theoretical method. In order to formulate certain theoretical generalizations (conclusions), we first need to empirically collect information. Based on relevant empirical data, we analysed them analytically and presented systemic results in the form of a specific theory. Observation and comparison are used as a kind of empirical method of research. The empirical-theoretical method, including analysis, synthesis and logical approach, was also used. A partial method that applies to theoretical research methods was used, which is to define, describe and interpret.

Results and discussion. The liability of health care specialists in today's context is an extremely acute problem, which should be addressed not only in scientific research, but also by efforts to put their results into practice. The first historical mentions of the practice of prosecuting medical practitioners ever since the time of the laws of Hammurabi dates back to 1792-1750 BC, which awarded severe punishment for death or harm to a patient caused by a physician [6]. As for Rus, the first criminal laws emerged during the reign of Yaroslav the Wise and were called “Ruska Pravda”. According to this code of laws, doctors were responsible for the harm caused by their treatment as for a deliberate crime. Such crimes were also often punished by death [6].

In today's context, a high level of responsibility of medical practitioners is associated with the statement that they receive the most value - human life and health, which is often brought to a painful condition by human life itself and irresponsible attitude towards themselves. At the same time, in pursuit of the goal of creating a high level of trust in health care specialists, society is trying to impose increased control over their activities, including through the use of levers of legal responsibility.

In general, legal responsibility is understood as the process of applying state coercion to a person who has committed an offence [7]. Adapting this definition to the needs of the medical industry, we obtain the following definition of the legal liability of a medical specialist for a professional offence. Therefore, liability of medical specialists is applying, in case of committing offences in the performance of their duties, compulsory cohesion by the state, which is determined by legal provisions in the field of law and which subsequently cause personal, organizational or property losses to the guilty persons.

Specifics of legal liability of medical specialists and medical institutions is lack of such a notion as medical error and accident in medicine enshrined at the legislative level. For the first time, the term “medical error” was proposed by the Russian surgeon

M. Pirogov, who was engaged in the study of errors in the work of medical practitioners. This term further became widespread in legal practice. In this connection, the court constantly establishes the presence or absence of guilt of medical practitioners in consideration of medical cases, and the possibility of a medical error or an accident may allow to exculpate this person. That is why determining the limit of the possible use of the terms “medical error” and “accident” are urgent tasks [8].

The Law of Ukraine “Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care” specifies that the subjects of liability for health care offences are medical practitioners and pharmacists of all levels. In particular, a medical practitioner is a doctor or paramedic of a particular healthcare institution [9].

If we consider foreign practice in parallel, the Ministry of Health and Welfare determines that in the Law on Medical Care, a law adopted to promote the comprehensive development of medical care, the reasonable allocation of resources in medical care, improving the quality of care, protecting patient rights and strengthening national health. It also defines the terms: “medical care facilities” – refers to any institution where doctors practice medicine; “public health care facilities” – refers to any health care facility established by government agencies, state-owned enterprises or public schools; “private health care facilities” – refers to any medical institution established by medical doctors; “legal entities in medical care” – includes corporate services and medical corporations; “medical corporation” – refers to a corporation in which the founder provides certain assets for medical practice or the management of a medical institution, approved by a central competent authority and registered in court [18].

In the scientific literature, in particular in the work [3], this list was supplemented by pharmacists and the middle-level medical staff, specifying that the person is assigned the status of a medical practitioner, if in fact he/she performs professional duties in accordance with medical specialization.

In practice of the consideration of liability of medical practitioners by scholars, they often divide it into moral and legal. In addition, it is noted that often the boundaries between the two types are very blurred [13]. Thus, let us consider the distribution of liability of medical practitioners with the help of Fig. 1.

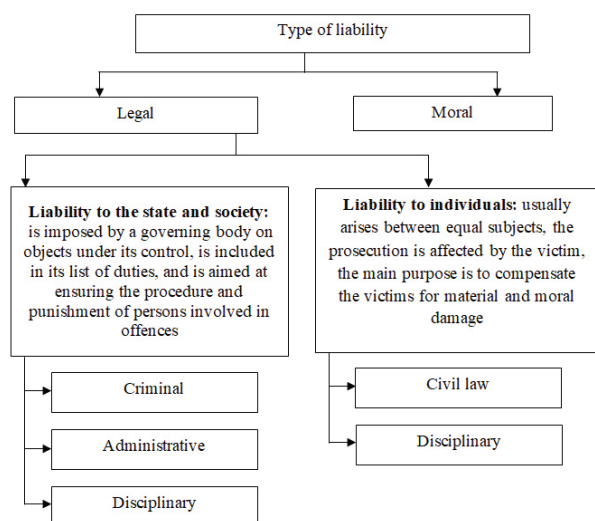


Fig. 1. Distribution of liability of medical practitioners
*Source: author's own development based on [6]

Thus, from the figure given, we can see that legal liability is divided into liability to the authorities and to individuals. At the

same time, each of them is divided into criminal, administrative, disciplinary and civil-disciplinary, respectively.

In general, such distribution is determined by Art. 80 of the Law of Ukraine “Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care” [2]. In addition to the above law, legal liability in the field of health care is determined by:

1. Letter of the Ministry of Justice of Ukraine dated 20.06.2011 entitled “Liability of Legal Practitioners” [7].
2. The Criminal Code of Ukraine (CCU) [5].
3. The Civil Code of Ukraine (CCU) [11].
4. The Code on Administrative Offences of Ukraine [4].

However, despite a clear list of legal documents regulating the legal liability of medical practitioners, the vast majority of them have only superficial knowledge of legal liability for violations of health care legislation.

Let's look at each of the types of legal liability in more detail, outlining their specifics. So, let us start with criminal liability, which is the strictest measure of liability for offences committed in the medical field. As determined by the Criminal Code, in particular Art. 2 - the ground for holding a person liable is the commission of a dangerous act or omission, which contains the elements of crime [5].

In addition to the fact that medical practitioners are responsible for committing crimes determined on a general basis, they can be prosecuted for the following acts committed in the field of health care [5]:

- crimes against life, health, rights of a patient;
- criminal acts in the field of economic activity in medical practice;
- crimes related to narcotic and psychotropic substances;
- improper performance of their professional duties, including those that have caused the patient's infecting by incurable diseases;
- disclosure of medical secrecy and information about medical examination;
- illegal abortion, forced donation, conducting experiments on a person;
- failure to render assistance to the patient, etc.

Among the above-mentioned offences, the peculiarities of bringing medical practitioners to criminal liability for improper performance or failure to perform their duties, as well as the failure to render medical assistance to a person in need, in particular the fact that these offences can be classified as negligent [3].

This is because the medical practitioner may not anticipate the consequences of his/her actions or omission, and the fact of understanding of the consequences of his/her actions is a key prerequisite for prosecuting him/her under these articles.

According to a study conducted by the staff of the Ukrainian Law website, these three articles, in fact, are the only ones in Ukrainian law that are used in 90-95% of cases in any criminal proceedings instituted [3].

In addition, scholars of Ukrainian Law specify that the failure to perform professional duties should be attributed to the fact that a medical or pharmaceutical practitioner does not take the actions that they would have to perform by virtue of their work. At the same time, the list of their obligations should be determined in the legislative act or by-law, or in local regulations - protocols, instructions, etc. In this case, the fact that the practitioner is aware of this act, as well as the availability of appropriate qualifications to perform professional actions shall be proved. In fact, within this concept, they provide the total inaction of a medical practitioner [3].

Under these conditions, it is extremely important for the in-

investigation to examine medical records, such as medical history, results of examinations, outpatient cards, etc. At the same time, it should be taken into account that these documents serve as a source of medical secrecy that cannot be disclosed without a proper application to the court. Although lawyer's request is often used in the domestic practice for the purposes of authorization of disclosure, which does not contain the authority to make such an appeal and is often excessively used by Ukrainian lawyers in their activities, which is incorrect [8].

At the same time, knowledge about matters related to circumstances that may exclude crime is of utmost importance when considering crimes under the medical law. For medical practitioners, such circumstances are an urgent need and risk-taking. In case of urgent need, the matter is about the fact that medical activity is often associated with the provision of emergency care, which is associated with the notion of urgent need, since the actions of doctors in these conditions are aimed at eliminating threats to the individual - their patient. However, in order for such cases to be considered from the point of view of an urgent need, they must meet the following criteria [7]:

1. Real danger, namely the condition that requires urgent assistance.
2. Real threat to human life here and now, not in the future.
3. The impossibility of eliminating the danger under the given conditions in no other way than that accompanied by causing a harm.

Another circumstance that may exclude criminal action is risk-related activities. Under this circumstance, no act is defined as a crime that was taken as a justified risk, the benefit of which is greater than the harm caused to the interests protected by law. It is also necessary to comply with certain criteria here, namely [7]:

1. The harm to human health is caused to ensure the achievement of a socially useful goal, namely the development of medicine or the saving of patient's life and health.
2. There are no other ways to achieve this goal.
3. Awareness of the harmful effects of his/her actions by a medical practitioner only as possible and indirect options, and not 100% confidence in their occurrence.
4. Appropriate skills and knowledge of the medical practitioner to prevent adverse effects in this situation.
5. Sufficient measures taken to eliminate or minimize the threat to one's life and health.

To comprehensively reflect the situation, let us analyse the structure of criminal offences of medical practitioners according to the data of the Single Report on Criminal Offences in the Country. The results are formalized in Fig. 2.

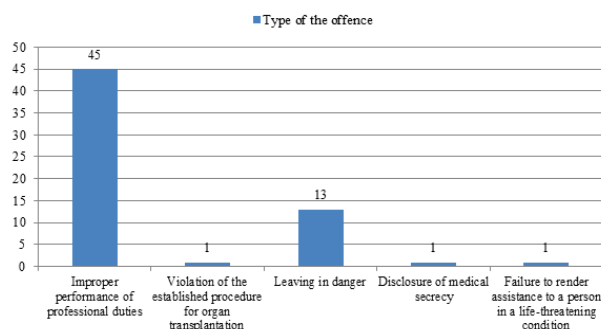


Fig. 2. Structure of offences of medical workers for 2019
*Source: author's own development based on [1]

Thus, from the above figure we can see that most criminal cases were initiated for improper performance of professional duties - 45, 13 cases – for leaving in danger, 1 - for disclosure of medical secrecy, 1 – for violation of the organ transplantation procedure and 1 – for failure to render assistance to a person in danger. There were no initiated cases regarding other actions of medical practitioners for which they can be held liable.

However, out of 45 cases initiated during 2019 for improper performance of professional duties, none were closed at the end of the year, and out of 13 cases for leaving in danger 4 were notified of suspicion, 3 were referred to court with an indictment, 1 was closed, and 10 remain open at the end of the year.

Criminal cases for other offences were also not closed at the end of 2019.

With respect to liability, the commission of the aforementioned criminal offences is punishable by the application of one of the sanctions, namely: a ban on holding a medical position for a term of 5 years, correctional labour for a term of up to 2 years, custodial restraint or imprisonment for a term of up to two years. If the offence concerns minors, more stringent measures may be applied, such as custodial restraint for a term up to 5 years, imprisonment for a term up to 3 years, along with the prohibition to engage in medical activity for a similar term.

However, according to [12,16], the number of court cases on criminal charges of medical practitioners is very small, and less than half of them result in positive awards in favour of victims.

Another type of liability to which medical practitioners may be held is administrative liability. Thus, administrative responsibility is a type of response of the authorities to the offence, which is considered to be administrative according to the Administrative Code, and involves the imposition of penalties on the subjects of their commission [4].

Adapted to medical activities, the following types of offences are distinguished [4]:

- evasion from conducting medical examination;
- refusal of treatment of patients with venereal disease;
- violation of the procedure of donor blood manipulation;
- conscious concealment of the facts about the source of infection with a sexually transmitted disease;
- failure to observe sanitary standards, sale of over-the-counter medicines, where such is obligatory, etc.

The above list is not exhaustive and may be extended by offences related to the manufacture and circulation of medicinal products.

The following types of liability are provided for committing administrative offences (Fig. 3):

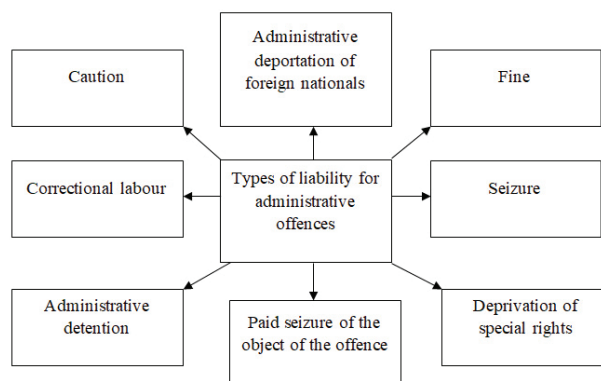


Fig. 3. Structure of liability for administrative offences
*Source: author's own development based on [4]

Thus, we can see from the Figure that eight types of administrative penalties can be applied to the offender, depending on the nature and degree of crime.

Continuing the line of research, let us consider the peculiarities of bringing medical practitioners to civil liability.

The peculiarity of this type of liability is the application of coercion to the person who committed the offence by imposing the obligation of full compensation for the harm caused while providing medical care [7,14,15,17]. Given the specifics of health care relationships, the following civil law relationships emerge between their subjects:

- between the medical practitioner and the patient;
- between the medical institution and the recipient of its services;
- between epy medical practitioner and a healthcare facility.

In accordance with the practice of patients appeals for compensation for their harm, most often there is an appeal to the medical institution where services are received with the requirement to compensate for the material and non-pecuniary damage. At the same time, establishing a causal link between the unlawful behaviour of the medical practitioner and the harm caused is an obligatory condition for compensation, because the damage may be caused by the patient's failure to follow the doctor's recommendations or due to his/her individual characteristics. In turn, the doctors are usually brought to civil liability due to their negligence.

The next type of liability to be considered is disciplinary liability, which is related to a violation of labour law, as regards duties of the employees assigned to them. Such violations can be dishonest attitude to work, failure to comply with the work schedule, negligent handling of the equipment, neglecting the storage requirements of certain drugs, refusal to follow the management's instructions, appearing drunk at work, etc. However, some exceptions need to be considered here, namely the fact that the employee cannot be held liable for failing to perform his/her duties if he/she lacks the necessary equipment and devices to perform them, lacks the necessary working conditions and other medical practitioners lack and qualifications [6, 21].

There are two types of disciplinary responsibility in Ukrainian law – reprimand and dismissal. In practice, domestic labour law is, however, characterized by condescension to the employee's undue performance of duties, which is extremely difficult to punish, let alone dismissal. That is why, if the employee does not violate the internal regulations of the health care institution, in case of dishonest performance of his/her duties such a specialist will not be dismissed. In addition, it is practically impossible to dismiss an employee for lack of the necessary professional knowledge and practical skills, since employers are not authorized to conduct any employee certification. Their judgment about the doctor is formed solely on the basis of documents provided to them, including a diploma. In such cases, the only way to influence on a dishonest employee is his/her disqualification on the basis of re-certification, but this only affects his/her salary level, nothing else.

Further prospects for the development of the direction of regulation of the health care offences are the establishment of bodies of medical self-government in Ukraine, as the relevant draft law was registered in December 2019 [10]. According to the draft law, it is planned to establish local medical self-government bodies in each region, which, in addition to coordinating the activities of health care institutions, ensuring continuous professional development for medical practitioners, organizing international cooperation, will be charged with the obligation

to ensure human rights in the field of health care and resolving legal disagreements between medical practitioners and their patients. However, at the time of writing the scientific article, the draft law was not adopted, so this is only planned.

Conclusions. Summarizing the above, it should be noted that there are the following types of liability in the medical field: criminal, administrative, civil and disciplinary. As regards criminal liability, healthcare professionals are responsible for committing both general and specific offenses related to the life and health of the individual. In reality, medical practitioners can be held criminally liable only for their failure to perform or improper performance of their professional duties, as well as failure to render assistance when necessary. In such a case, liability would be custodial restraint or imprisonment and a ban on engaging in a medical activity for a fixed term.

Administrative liability, in turn, is imposed by the authorities in case of violation of the relevant legislation by applying penalties to the persons who committed the violation. In this case, the penalty is fine, administrative detention, seizure, correctional labour, caution, deprivation of special rights, paid seizure of the object of the offense, etc.

The liability of medical practitioners under civil law is usually caused by their negligence. At the same time, it must be proved that the offence was caused by the doctor's fault, and not by the patient's failure to follow all the doctor's instructions. In this case, liability provides full compensation for material and moral damage caused to the patient.

Disciplinary liability is the last type of liability of medical practitioners for violation of labour law. In this case, liability provides either reprimand or dismissal.

In general, it is important to note that the prosecution of medical practitioners is an extremely complex process that involves the need to investigate a large body of evidence to establish the precise conditions for the offence. That is why the practice of imposing liability on medical practitioners is not widespread in Ukraine compared to global trends. This situation should be resolved, including through medical reform, as this ensures the protection of patients' rights, which has been missing so far at the required level.

REFERENCES

1. Єдиний звіт про кримінальні порушення за січень-г удень 2019 року. Єдиний державний веб-портал відкритих даних, 2019. <https://data.gov.ua/dataset/4d8e1ba8-f036-4fbd-827c-fc3282fd0258>
2. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я». Законодавство України, 2020. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
3. Зозуля Н. Особливості притягнення лікарів до кримінальної відповідальності. Українське Право, 2019. https://ukrainepravo.com/scientific-thought/legal_analyst/osoblyvosti-prytyagnennya-likariv-do-kryminalnoyi-vidpovidalnosti/
4. Кодекс України про адміністративні правопорушення (статті 1 - 212-21). Законодавство України, 2020. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80731-10>
5. Кримінальний кодекс України. Законодавство України, 2020. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>
6. Кузьмінський П. Відповідальність у медичній галузі. // Державне управління: удосконалення та розвиток. 2011; 10: 17-19.
7. Лист Департаменту конституційного, адміністративного

- та соціального законодавства управління соціального, трудового та гуманітарного законодавства «Відповідальність юридичних працівників». Законодавство України, 2011. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/n0040323-11>
8. Ляшенко Н. Разглашение медицинской тайны. Юридична консалтингова компанія «De-Jure», 2019. <https://de-jure.ua/sprava-likariv-shho-potribno-znati-medp/>
9. Наказ Міністерства юстиції України та Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку організації надання медичної допомоги засудженим до позбавлення волі». Законодавство України, 2017. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0990-14>
10. Проект Закону про засади та органи медичного самоврядування в Україні. Верховна Рада України, 2019. http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1_JI00881_A.html
11. Цивільний кодекс України. Законодавство України, 2020. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15>
12. Чи реально притягнути лікаря до відповідальності за медичну недбалість? Аналіз судової практики від Касьяненка. Юридична компанія «Касьяненко і партнери», 2018. <https://www.kasyanenko.com.ua/novosti/chi-realno-prityagnuti-likarya-do-vidpovidalnosti-za-medichnu-nedbalist>
13. Duguet A.-M. Medical Law in France. Alphen aan den Rijn: Kluwer Law International B. V., 2018.
14. Health coverage rights and protections. HealthCare. <https://www.healthcare.gov/health-care-law-protections/>
15. Healthcare Compliance in Florida. HG. <https://www.hg.org/legal-articles/healthcare-compliance-in-florida-55114>
16. Hurwitz B., Sheikh, A. Health Care Errors and Patient Safety. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.
17. Law No. 7 of 2013 on the Social Health Insurance System. Qatar Legal Portal, 2013. <https://almeezan.qa/LawPage.aspx?id=4770&language=en>
18. Medical Care Act. Chapter I: General Principles. Ministry of Health and Welfare, 2018. <https://law.moj.gov.tw/ENG/Law-Class/LawAll.aspx?pcode=L0020021>
19. Merry A. F. How does the law recognize and deal with medical errors? // Journal of the Royal Society of Medicine. 2009; 102(7): 265-271. doi:10.1258/jrsm.2009.09k029
20. What are my health care rights and responsibilities. HHS. <https://www.hhs.gov/answers/health-care/what-are-my-health-care-rights/index.html>
21. Your Medicare rights. Medicare the official U.S. URL: <https://www.medicare.gov/claims-appeals/your-medicare-rights>.

SUMMARY

MEDICAL MALPRACTICE AND LEGAL LIABILITY IN THE RENDERING OF HEALTHCARE SERVICES IN UKRAINE

Fyl S., Kulyk O., Fedotova H., Lelet S., Vashchuk N.

State Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The development of medicine, raising the standards of living and education of the population, along with the increasing level of democratization of society, contribute to the increase of demands on medical practitioners, and the fact that people have legal knowledge, including knowledge related to obtaining medical services, causes an increase in the number of cases of hold-

ing medical practitioners liable for their offences. Therefore, this research paper deals with the explanation of human rights, as well as the description of a person's right to health care in the context of the general rights stipulated by the Constitution. In addition, the degree of coverage of the chosen topic of research by domestic scholars and the necessity of its further consideration was determined. At the same time, an insight into the history is provided, where the first cases of holding doctors liable are stated and their punishment is determined. The next step in the study is to determine the nature of legal liability and adapt general definition to the needs of the medical industry. The paper also describes the components of the concepts of medical staff, and identifies two areas of their liability: legal and moral. Continuing the line of research, the types of legal liability are considered: criminal, civil law and administrative, as well as moral liability in the form of disciplinary liability. The peculiarities of holding criminally liable are outlined, the structure of crimes which are committed under this category, the number of criminal cases against medical practitioners initiated in 2019 are analysed, and the possible types of liability for their commission are indicated. In addition, the nature and extent of liability for civil and administrative crimes are revealed, as well as the nature of disciplinary liability and the possibility of holding medical practitioners liable. The prospects of reforming the medical sector in terms of the establishment of medical self-government bodies have been identified, which, among other things provided by the legislation, are planned to be assigned the function of resolving cases of offences in the medical sphere. Based on the results of the study, sound conclusions were drawn.

Keywords: health care, criminal liability, civil liability, disciplinary liability, administrative liability.

РЕЗЮМЕ

ПРАВОНАРУШЕНИЯ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЮРИДИЧЕСКАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ В ПРЕДОСТАВЛЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

Филь С.П., Кулик А.Г., Федотова А.В., Лелета С.Н., Ващук Н.Ф.

Государственный научно-исследовательский институт Министерства внутренних дел Украины, Киев, Украина

Развитие медицины, повышение уровня жизни и образованности населения, наряду с ростом уровня демократизации общества, способствуют повышению требований к работникам здравоохранения, а наличие правовых знаний, в том числе связанных с получением медицинских услуг, вызывает рост числа случаев привлечения медиков к ответственности за совершенные ими правонарушения.

В статье представлено разъяснение и описание прав человека на охрану здоровья в контексте общих прав, определенных конституцией; определена степень раскрытия выбранной тематики исследования отечественными учеными. Проведен экскурс в историю с указанием первых случаев привлечения врачей к ответственности и мерах их наказания.

В статье определены составляющие понятия медицинский персонал, выделены два направления их ответственности - юридическая и моральная. Рассмотрены виды юридической ответственности - уголовная, гражданско-правовая

и административная и виды моральной ответственности, в частности дисциплинарной. Определены особенности привлечения к уголовной ответственности, структура преступлений, проанализированы количество уголовных дел против медицинских работников, открытых в 2019 г., обсуждаются возможные виды ответственности за их совершение. Раскрыты сущность и мера ответственности за гражданско-правовые и административные преступления, проанализированы степень дисциплинарной ответственности и возможности привлечения к ней работников здравоохранения.

Наряду с этим, представлены перспективы реформирования медицинской отрасли в части образования органов медицинского самоуправления, на которые в будущем, помимо всего прочего, предусмотренного законодательством, планируется делегировать функцию разрешения дел по вопросам правонарушений в медицинской сфере.

На основании анализа изученной литературы по вопросам правонарушений в сфере здравоохранения следует заключить, что судебное преследование практикующих врачей - чрезвычайно сложный процесс, который диктует необходимость исследования большого количества доказательств. Поэтому практика привлечения к ответственности практикующих врачей не получила широкого распространения в Украине в сравнении с мировыми тенденциями. Эту ситуацию необходимо разрешить посредством медицинской реформы, что обеспечит защиту прав пациентов, которая пока отсутствует на должном уровне.

რეზიუმე

კანონდარღვევები ჯანდაცვის სფეროში და იურიდიული პასუხისმგებლობა სამედიცინო მომსახურების შეთავაზების დროს

ს.ფილი, ა.კულიკი, ა.ფედოტოვა, ს.ლელეტა, ნ.ვაშჩუკი

უკრაინის შინაგან საქმეთა სამინისტროს სახელმწიფო სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, კიევი

მედიცინის განვითარება, ცხოვრების ხარისხის და მოსახლეობის განათლების ამაღლება, საზოგადოების დემოკრატიზაციის ზრდასთან ერთად, ხელს უწყობს მოთხოვნების ზრდას ჯანდაცვის სფეროს წარმოდგენელთა მიმართ; სამართლებრივი ცოდნა კი, მათ შორის, სამედიცინო მომსახურების მიღებასთან დაკა-

ვშირებულ საკითხებში, იწვევს მედიკოსების პასუხისმგებლობის საკითხის დაყენების შემთხვევების სისშირის ზრდას მათ მიერ ჩადენილი კანონდარღვევების გამო.

სტატიაში წარმოდგენილია ჯანმრთელობის დაცვაზე ადამიანის უფლებათა განმარტებები და მათი აღწერა კონსტიტუციით დადგენილი საერთო უფლებების კონტექსტში; განსაზღვრულია კვლევის ამ თემატიკის განხილვის ხარისხი უკრაინულ მეცნიერთა მიერ. გატარებულია ისტორიული ექსკურსი, ექიმების პასუხისმგებლობაში მიცემის პირველი შემთხვევების და მათი სასჯელის ზომების მითითებით.

სტატიაში განსაზღვრულია “სამედიცინო პერსონალის” ცნების შემადგენლები, გამოყოფილია მათი პასუხისმგებლობის ორი მიმართულება – იურიდიული და მორალური. განხილულია იურიდიული პასუხისმგებლობის სახეები – სისხლის სამართლებრივი, სამოქალაქო სამართლებრივი და ადმინისტრაციული, ასევე, მორალური პასუხისმგებლობის სახეობა – დისციპლინური. განსაზღვრულია სისხლის სამართლებრივი პასუხისმგებლობის წაყენების თავისებურებები, დანაშაულებათა სტრუქტურა, განაღობებულია მედიცინის მუშაკთა წინააღმდეგ აღძრული სისხლის სამართლის საქმეები 2019 წელს, განხილულია პასუხისმგებლობის შესაძლო სახეები მათზე.

წარმოდგენილია მედიცინის სფეროს რეფორმირების პერსპექტივები სამედიცინო თვითმმართველობის ორგანოების განათლების თვალსაზრისით, რომელზეც მომავალში, კანონმდებლობით განსაზღვრულ სხვა აქტივობებთან ერთად, იგეგმება საქმეების გადაწყვეტის ფუნქციის დელეგირება მედიცინის სფეროში სამართალდარღვევის საკითხებთან დაკავშირებით.

კვლევის თემაზე სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე ავტორები დაასკენიან, რომ პრაქტიკოსი ექიმების სასამართლო/სამართლებრივი დევნა ზედმიწევნით რთული პროცესია, რომელიც წარმოშობს დიდი რაოდენობის მტკიცებულებათა კვლევის აუცილებლობას. ამიტომ, პრაქტიკოსი ექიმების პასუხისმგებლობაში მიცემამ უკრაინაში, მსფლიოს ტენდენციებთან შედარებით, ფართო გავრცელება ვერ ჰპოვა. ეს სიტუაცია უნდა მოწესრიგდეს სამედიცინო რეფორმის გზით, რაც უზრუნველყოფს პაციენტების უფლებების დაცვას, რომელიც ჯერ-ჯერობით არ არის სათანადო დონეზე.

THE IMPACT OF THE CHEMICAL AGENTS OF DIFFERENT PHARMACOLOGICAL GROUPS ON THE KLOTHO PROTEIN CONCENTRATION IN THE CARDIOMYOCYTE AND NEUROCYTE SUSPENSION IN 120 MINUTE HYPOXIA IN VITRO

Pavlov S., Nikitchenko Y., Tykhonovska M.

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

In recent decades, there has been a tendency in the world towards a steady increase in vascular disease rate due to the general aging of the population, an increase in the diabetes mellitus incidence, arterial hypertension and atherosclerosis. The heart and the brain are interrelated target organs in vascular pathology, whose clinical variants (ischemic heart disease, cerebral stroke) are still leading in the population mortality in the developed countries [1,2]. Oxygen deficiency is the basis of various pathological processes in many diseases and critical conditions, it is often clinically observed and is one of the central medical problems. In particular, the lack of oxygen affects the severity of the course of ischemic damage to the brain and heart [3], shock and collapse conditions, infectious and non-infectious diseases, multiple organ failure and stress formation [4].

It is generally known that the myocardium and the brain cells have the highest energy intensity, since they carry out the most intense work [5]. However, the total amount of blood circulating in the heart muscle is relatively small, and the cells' essential need in oxygen is covered due to the maximum removal of oxygen from oxyhemoglobin. It is no coincidence that mitochondria occupy up to 30% of the cell's volume. [5].

In this connection, an active study is carried out of the factors affecting hypoxic damage in organs and tissues, including the nervous and cardiovascular systems. It is of particular interest that the new data, obtained both experimentally and clinically, indicate that the Klotho protein's circulating form has the ability to reduce oxidative processes by activating FoxO and increasing the expression of superoxide dismutase, to affect the processes of endothelial integration and cellular functions [6, 7] due to its impact on HIF and HSP proteins, to activate cellular adaptation processes under hypoxia.

Klotho is the protein that regulates the fundamental functions of the human body, namely: the membrane form is a co-receptor for FGF23, it induces the negative phosphate balance by stimulating renal phosphate excretion and serum dihydroxyvitamin D levels. Apart from the membrane form, there is an extracellular Klotho protein form, which is generated through secretase, as well as splicing, and is released into the intracellular space, where it functions as an endocrine factor. The increase of Klotho production prevents atherosclerosis development and slows down aging process in the experimental animals. It is known that the Klotho deficiency reduces longevity and leads to a phenotype reminiscent of human aging, while with over-expression of Klotho life expectancy increases by 20-30%. Klotho is predominantly produced in the kidneys, and the circulating levels of soluble Klotho (sKlotho) are reportedly reduced in chronic kidney disease (KHN) [8]. All this accounts for the viability of further exploration and study of the drugs that would be effective in enhancing the Klotho active expression and synthesis in vivo and in vitro. [9] Klotho deficiency, in turn, increases the oxidative stress and makes the cells more susceptible to oxidative stress. Thus, antioxidants are potentially useful for preventing this deterioration by activating Klotho's production, and, therefore, increasing antioxidant properties. [10]. In addition, antioxidants inhibit the expression and synthesis of Klotho proteins and

other endogenous cytoprotection factors, which is why the data came into view that the antioxidant therapy in the acute period of coronary and cerebral ischemia appeared inappropriate.

Currently, the central nervous and cardiovascular system disorders of hypoxia genesis are widely treated with drugs that restore blood flow, as well as drugs that affect cell metabolism, namely, individual units of adaptive molecular-biochemical reactions. As the latest drugs are concerned, there are many experimental and clinical data on their efficacy. However, in terms of evidence-based medicine, the effect of these drugs is controversial and questionable. At present, two main active search areas for cytoprotectors are:

a) Creation of siRNA (an impact on the genome expression, the activation of chaperone synthesis and that of the proteins of endogenous cytoprotection, ion channels regulation).

b) The search for xenobiotics, physical agents capable of making an impact on the expression and synthesis of endogenous cytoprotection factors (HIF, HSP proteins, Klotho protein).

These two paths are promising and relevant at present. A particular interest is aroused in the methods of pharmacocorrection by means of affecting the synthesis and expression of Klotho proteins, such as vitamin D, Necrostatin-1, and estrogens.

Therefore, the purpose of our study is to determine the ability of vitamin D and tamoxifen estrogen receptor modulator to influence the synthesis of Klotho protein under hypoxia in vitro modeling in the brain and heart cells.

Material and methods. The experimental part was carried out on sexually mature white nonlinear rats - males weighing 190-230 g. The animals were obtained from the Institute of Pharmacology and Toxicology, NAMS of Ukraine. All manipulations with animals were performed under the thiopental-sodium anesthesia (40 mg/kg intraperitoneally) [11, 12]. Hypoxia in vitro was modeled by the insertion of 0.6 μ M concentration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridil (MPTP) into the suspension of respiratory tract tissue differentiator cardiomyocytes. With this purpose in mind, 1-2 mm³ myocardium crushed pieces were introduced into the 7 ml of buffer solution containing 0.3 M sucrose, 250 μ M edetic acid, 5 mM Tris, pH 7.4; 0.6 μ M MPTP were added and incubated for 120 minutes at 200 °C.

The neurons were extracted from the Wistar line rats' cerebral cortex. The extraction of enriched neuron fractions and neuroglia was carried out by differential centrifugation at 60,000 g in the refrigeration 5804R Centrifuge (Eppendorf, Germany). As a result of centrifugation, two layers and a dense sludge were obtained. The upper layer was represented by the remnants of myelin shells, the other layer consisted of glial and neuronal cells. The sludge was represented by neuron bodies of 90% purity. Subsequently, an additional purification of the second layer was carried out by means of another filtration and ultracentrifugation. The extracted neuronal cells were washed out from sucrose and albumin with a cooled saline solution and placed into the Dulbecco's Modified Eagle's Medium [12].

The drugs under investigation were Vitamin D and tamoxifen citrate (introduced in the incubation medium at the concentration of 10⁻⁷M).

Experimental suspension series:

- Intact cardiomyocyte suspension (cardiomyocyte suspension incubation for 120 minutes, no MPTP added), (n = 10);
- Intact neurocyte suspension (cardiomyocyte suspension incubation for 120 minutes, no MPTP added), (n = 10);
- Test cardiomyocyte suspension (120-minute incubation with MPTP), (n = 10);
- Test neurocyte suspension (120-minute incubation with MPTP), (n = 10);
- MPTP-cardiomyocyte hypoxia + tamoxifen (120-minute incubation with MPTP, 10⁻⁷ estradiol added), (n=10);
- MPTP-neurocyte hypoxia + tamoxifen (120-minute incubation with MPTP, 10⁻⁷ estradiol added), (n=10);
- MPTP cardiomyocyte hypoxia + vitamin D (120-minute incubation with MPTP, 10⁻⁷ tamoxifen added), (n=10);
- MPTP neurocyte hypoxia + vitamin D (120-minute incubation with MPTP, 10⁻⁷ tamoxifen added), (n = 10).

Nitrotyrosin (Ntz) (ELISA Kit “Hycult biotechnology b.v.”) and Klotho protein (Elabscience, USA) concentration in the cell suspensions was measured by means of immunoenzyme analysis.

The statistical processing of the results was carried out with the use of the STATISTICA® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., No. AXXR712D833214FAN5) program. The reliability of the differences was performed by the Student t-criterion [12].

Results and discussion. The analyses of the data obtained has demonstrated that cardiomyocyte and neurocyte 120-minute MPTP incubation resulted in the essential deficit of Klotho protein concentration comparing with the intact suspensions. Presented in Table 1 is the investigated marker’s concentration decrease in the suspension at the 120th minute of hypoxia: cardiomyocytes by 77,2% and neurocytes by 70,9%. Such a decrease, in our opinion, is related to the oxidative stress development in the cell suspension (the increase of nitrotyrosine by 65% and 69% in the cardiomyocyte and neurocyte suspensions respectively) (Tables 1,2), as well as the hyperproduction of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF) and interferon (INF), which was documented by the Forster

REet al, 2011 research [13]. A significant drop in the concentration of Klotho protein indicates, in our opinion, the failure of compensatory and adaptive reactions in response to hypoxia and the inability of the cell’s protein-synthesizing apparatus to synthesize chaperone proteins, antioxidant enzymes. It is known that the Klotho protein circulating form has the ability to reduce the oxidative processes by activating FoxO and to increase the superoxide dismutase expression [14]. In addition, it has been shown that Klotho protein is able to bind to the TGF-β-2 receptor, regulating the processes of cell death in hypoxia [15].

Introduction of pharmacological agents into the cardio- and neurocyte incubation medium limited oxidative stress development (a decrease in the nitrotyrosine concentration in the cardio- and neurocytes suspension by % and %, respectively) (Tables 1, 2). A statistically significant increase in Klotho protein concentrations in these suspensions was also registered.

The analyses of the data obtained has demonstrated that the addition of vitamin D (10⁻⁷) to the cardiomyocyte and neurocyte incubation medium increased the mean Klotho protein content by 56% along with the reduction of Ntz concentration by 36% and 42%, respectively. A similar effect of vitamin D is attributed to its effect on FGF23. It is widely known that there is a significant FGF23 hyperproduction under hypoxia. In turn, FGF23 is a powerful inhibitor of vitamin D metabolism and Klotho protein secretion [16]. FGF23 affects vitamin D by inhibition of 1-α-hydroxylase, which converts 25 (OH) D into the active form of 1.25 (OH) 2D. In addition, FGF23 does not have a heparin sulfate binding center, so FGF23 has low affinity for FGF receptors. It has been found that Klotho protein acts as a co-factor for FGF23 signaling and can bind to the FGF1c, -3c, -4c receptors, inactivating Klotho protein afterwards. Klotho deficiency stimulates the FGF23 synthesis even more, which in turn inhibits vitamin D synthesis.

The unidirectional action of vitamin D, both in the suspension of cardiomyocytes and neurocytes, indicates its general biological effects, aimed at the activation of fundamental adaptation-adjusting reactions in response to hypoxia, and is implemented indirectly through the Klotho protein.

Table 1. Influence of vitamin D and tamoxifen on the nitrotyrosin and Klotho protein concentration at the 120th minute of hypoxia in vitro in cardiomyocyte suspension

Index	Intact suspension (n=10)	Test suspension (n=10)	Vitamin D, MPTP-hypoxia 120 th minute, (n=10)	Tamoxifen, MPTP-hypoxia 120 th minute, (n=10)
protein Klotho, ng/ml	1,8±0,07	0,41±0,05	0,94±0,04*	0,62±0,02*
Ntz, standard unit, g/protein	0,5±0,03	1,41±0,09	0,89±0,02*	0,68±0,03*

*- $p \leq 0,05$ in relation to the test cardiomyocyte suspension

Table 2. Influence of vitamin D and tamoxifen on the nitrotyrosin and Klotho protein concentration at the 120th minute of hypoxia in vitro in cardiomyocyte suspension

Index	Intact suspension (n=10)	Test suspension (n=10)	Vitamin D, MPTP-hypoxia 120 th minute, (n=10)	Tamoxifen, MPTP-hypoxia 120 th minute, (n=10)
protein Klotho, ng/ml	2,1±0,06	0,61±0,07	1,41±0,15*	0,85±0,04*
Ntz, standard unit, g/protein	0,6±0,04	1,94±0,11	1,12±0,1*	0,78±0,07*

*- $p \leq 0,05$ in relation to the test cardiomyocyte suspension

Introduction of tamoxifen (10-7) estrogen receptor modulator into the cardio- and neurocyte incubation medium made a lesser impact on the Klotho concentration than vitamin D in advanced cell suspensions, however, it had a more pronounced effect on the restriction of oxidative stress, which was expressed in a more significant reduction (on average by 52% and 60%) of Ntz content in cardiomyocyte and neurocyte suspensions at the 120th minute of hypoxia in vitro (Tables 1, 2).

The documented effects of tamoxifen indicate its ability to limit oxidative stress, while producing no direct impact on the Klotho protein synthesis and expression. In our opinion, tamoxifen achieves its effects indirectly, through the influence on the HSP protein system, as demonstrated by our previous studies. HSP proteins in hypoxia act as chaperones, providing folding of proteins, as well as stabilizing their tertiary and quaternary structure, providing functional activity of protein molecules under hypoxia, including Klotho protein.

Conclusions: The results of the research show that chemical agents of various pharmacological groups can affect the increase of the Klotho protein content in cardio- and neurocyte suspensions under MPTP-induced hypoxia in vitro. The registered pharmacological effects of vitamin D and tamoxifen are implemented via various mechanisms - direct and mediated potentiation.

1. MPTP-induced hypoxia modeling in vitro resulted in the decrease of the Klotho protein concentration in the cardiomyocyte suspension by 77.2%; in the neurocyte suspension - by 70.9%. Alongside, the increase was registered in the nitrotyrosine concentration - by 65% and 69% in the suspension of cardiomyocytes and neurocytes, respectively.

2. The introduction of vitamin D (10-7) into the incubation medium of cardiomyocytes and neurocytes resulted in the increase in Klotho protein content by an average of 56% with a simultaneous reduction of nitrotyrosine concentration by 36% and 42%, respectively.

3. The introduction of tamoxifen estrogen receptor modulator (10-7) into the cardio- and neurocyte incubation medium affected the Klotho protein concentration (an increase in concentration of 34% and 28% respectively) in advanced cell suspensions less than vitamin D, however, nitrotyrosine concentration decrease made a more expressed impact, on average by 52% and 60%.

REFERENCES

1. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390(6555):45-51. doi:10.1038/36285.
2. Hanazaki A, Ikuta K, Sasaki S, Sasaki S, Koike M, Tanifuji K, Arima Y, Kaneko I Role of sodium-dependent Pi transporter/Npt2c on Pi homeostasis in klotho knockout mice different properties between juvenile and adult stages // *Physiol Rep*. 2020 Feb;8(3):e14324. doi: 10.14814/phy2.14324.
3. Berezin AE, Berezin AA Impaired function of fibroblast growth factor 23 / Klotho protein axis in prediabetes and diabetes mellitus: Promising predictor of cardiovascular risk // *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jul - Aug;13(4):2549-2556. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.018. Epub 2019 Jul 9. Review.
4. Forster R.E, Jurutka P.W, Hsieh J.C, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Oct 28; 414(3):557-62. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.117.
5. Hu MC, Shi M, Gillings N, Flores B, Takahashi M, Kuro-O M, Moe OW Recombinant α -Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and

uremic cardiomyopathy // *Kidney Int*. 2017 May;91(5):1104-1114. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.034.

6. Hanazaki A, Ikuta K, Sasaki S, Sasaki S Role of sodium-dependent Pi transporter/Npt2c on Pi homeostasis in klotho knockout mice different properties between juvenile and adult stages // *Physiol Rep*. 2020 Feb;8(3):e14324. doi: 10.14814/phy2.14324.
7. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007; 117:2684-91. doi: 10.1172/JCI31330.
8. Brobey RK, Dheghani M, Foster PP, Kuro-O M, Rosenblatt KP Klotho Regulates 14-3-3 ζ Monomerization and Binding to the ASK1 Signaling Complex in Response to Oxidative Stress *PLoS One*. 2015 Oct 30;10(10):e0141968. doi: 10.1371/journal.pone.0141968
9. Lee KJ, Jang YO, Cha SK, Kim MY, Park KS, Eom YW, Baik SK.Expression of Fibroblast Growth Factor 21 and β -Klotho Regulates Hepatic Fibrosis through the Nuclear Factor- κ B and c-Jun N-Terminal Kinase Pathways // *Gut Liver*. 2018 Jul 15;12(4):449-456. doi: 10.5009/gnl17443
10. Oh, H. J., Nam, B. Y., Lee, M. J., Kim, C. H., Koo, H. M., Doh, F. M., et al. Decreased circulating klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation. *Perit. Dial. Int*. 2015 35, 43-51. doi: 10.3747/pdi.2013.00150
11. Goetz R, Ohnishi M, Ding X, Kurosu H, Wang L, Akiyoshi J, Ma J, Gai W, Sidis Y, Pitteloud N, Kuro-O M, Razaque MS, Mohammadi M. Klotho coreceptors inhibit signaling by paracrine fibroblast growth factor 8 subfamily ligands. *Mol Cell Biol*. 2012 May;32(10):1944-54. doi: 10.1128/MCB.06603-11
12. Pavlov S., I. Belenichev, O. Odnokoz, E. Polyakova The neuroprotective Activity of tamoxifen and Tibolone during Glutathione Depletion in vitro // *Neurochemical Journal*. – 2012 Vol. 6(3). – P. 202-212.
13. Forster R.E., Juru tka P.W., Hsieh J.C. et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. — 2011 Oct 28. — 414(3). — 557-62. doi: 0.1016/j.bbrc.2011.09.117
14. Blake DJ, Reese CM, Garcia M, Dahlmann EA, Dean A. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells *Toxicol In Vitro*. 2015 Oct;29(7):1647-52. doi: 10.1016/j.tiv.2015.06.019
15. Skrzypkowska M, Słomiński B, Ryba-Stanisławowska M, Gutknecht P, Siebert J. Circulating CD34+ and CD34+VEGFR2+ progenitor cells are associated with KLOTTHO KL-VS polymorphism. *Microvasc Res*. 2018 Sep;119:1-6. doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.014
16. Neyra JA, Li X, Mescia F, Ortiz-Soriano V, Adams-Huet B Urine Klotho Is Lower in Critically Ill Patients With Versus Without Acute Kidney Injury and Associates With Major Adverse Kidney Events // *Crit Care Explor*. 2019 Jun;1(6).

SUMMARY

THE IMPACT OF THE CHEMICAL AGENTS OF DIFFERENT PHARMACOLOGICAL GROUPS ON THE KLOTHO PROTEIN CONCENTRATION IN THE CARDIOMYOCYTE AND NEUROCYTE SUSPENSION IN 120 MINUTE HYPOXIA IN VITRO

Pavlov S., Nikitchenko Y., Tykhonovska M.

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Currently, central nervous and cardiovascular system disorders of hypoxia genesis are widely treated with drugs that restore

blood flow, as well as drugs that affect cell metabolism, namely, individual units of adaptive molecular-biochemical reactions.

Of particular interest are pharma-correction methods of affecting synthesis and expression of Klotho proteins, such as vitamin D and Necrostatin-1, estrogens.

The purpose of the study was to identify the ability of vitamin D and tamoxifen estrogen receptor modulator to affect Klotho protein synthesis (under hypoxia in vitro modeling in brain and heart cells).

The study was performed on sexually mature white non-linear rats - males weighing 190-230 g. Hypoxia in vitro was modeled by insertion of 0.6 μ M concentration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridil (MPTP) into the suspension of respiratory tract tissue differentiator cardiomyocytes. By means of immunoenzyme analysis, concentration of Nitrotyrosin (Ntz) (ELISA Kit "Hycult biotechnology b.v.") and Klotho protein (Elabscience, USA) in cell suspensions was evaluated. Statistical processing of the results was carried out using the STATISTICA® for Windows 6.0 program (StatSoft Inc., No. AXXR712D833214FAN5). The reliability of the differences was carried out using the Student's t-criterion.

The data analysis demonstrated that a 120-minute MPTP incubation of cardiomyocytes and neurocytes resulted in a significant deficiency of Klotho protein concentration compared to intact suspensions. Such a decrease, in our opinion, is related to the development of oxidative stress in cell suspension (increase of Ntz by 65% and 69% in the cardiomyocyte and neurocyte suspensions, respectively), as well as hyperproduction of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF) and interferon (INF). Vitamin D (10-7) addition to the incubation medium of cardiomyocytes and neurocytes resulted in the increase of Klotho protein content by 56% on average, with 36% and 42% reduction of Ntz concentration, respectively. The registered effects of vitamin D are explained with its direct stimulating of the expression and synthesis of Klotho protein and limiting FGF23 hyperproduction. The introduction of tamoxifen estrogen receptor modulator (10-7) into the cardio- and neurocyte incubation medium did not affect Klotho protein concentration (an increase in concentration of 34% and 28% respectively) in advanced cell suspensions as much as vitamin D, however, nitrotyrosine concentration decrease made a more expressed impact, on average by 52% and 60%. The effects of tamoxifen are implemented due to its impact on the HSP proteins system, which provides the structural and functional integrity of the Klotho protein.

Keywords: hypoxia in vitro, cardiomyocytes suspension, neurocytes suspension, Klotho protein, vitamin D, tamoxifen.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП НА КОНЦЕНТРАЦИЮ БЕЛКА КЛОТНО В СУСПЕНЗИИ КАРДИОМИОЦИТОВ И НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ 120-МИНУТНОЙ ГИПОКСИИ IN VITRO

Павлов С.В., Никитченко Ю.В., Тихоновская М.А.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель исследования - установить влияние витамина D и модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена на син-

тез белка Klotho в условиях моделирования гипоксии клеток головного мозга и сердца in vitro.

Исследования выполнены на половозрелых белых нелинейных крысах-самцах массой 190-230 гр. Гипоксию in vitro моделировали путем внесения в суспензию кардиомиоцитов различителем тканевого дыхания 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридил (МФУ) в концентрации 0,6 мкм. С помощью иммуоферментного анализа определяли концентрацию нитротирозина (Ntz) (ELISA Kit «Hycult biotechnology b.v.») и белка Klotho (Elabscience, USA) в суспензиях клеток. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Достоверность различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Анализ полученных данных показал, что 120-минутная многофункциональная инкубация кардиомиоцитов и нейронов приводила к значимому дефициту концентрации белка Klotho в сравнении с интактными суспензиями. Подобное снижение, по всей вероятности, связано с развитием в суспензии клеток оксидативного стресса (повышение Ntz в суспензии кардиомиоцитов и нейронов на 65% и 69%, соответственно), с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF) и интерферон (INF). Внесение витамина D (10-7) в инкубационную среду кардиомиоцитов и нейронов приводило к повышению содержания белка Klotho, в среднем, на 56% при одновременном снижении концентрации Ntz на 36% и 42%, соответственно. Установленные эффекты витамина D объясняются его прямой стимуляцией экспрессии и синтеза белка Klotho и ограничением гиперпродукции FGF23. Внесение в инкубационную среду кардио- и нейроцитов модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена (10-7) менее выражено, чем витамин D, влияло на концентрацию белка Klotho (увеличение концентрации на 34% и 28%, соответственно) в опытных суспензиях клеток, однако, более выражено влияло на спад концентрации нитротирозина, в среднем, на 52% и 60%. Эффекты тамоксифена реализуются через воздействие на систему HSP-белков, обеспечивая структурную и функциональную целостность белка Klotho.

რეზიუმე

სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური ჯგუფის ქიმიური აგენტების ზემოქმედება Klotho ცილის კონცენტრაციაზე კარდიომიოციტების და ნეირონების სუსპენზიაში 120-წუთიან ჰიპოქსიის პირობებში in vitro

ს.პავლოვი, იუ.ნიკიტჩენკო, მ.ტიხოვნოსკაია

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ვიტამინ D-ს და ესტროგენული რეცეპტორების მოდულატორის ტამოქსიფენის გავლენის განსაზღვრა Klotho ცილის სინთეზზე თავის ტვინის და გულის უჯრედების პიპოქსიის მოდელირების პირობებში in vitro.

კვლევა განხორციელდა თეთრ არახაზოვან მამრ ვირთაგვებზე წონით 190-230 გ. პიპოქსიის მოდელირება in vitro ხდებოდა კარდიომიოციტების სუსპენზიაში 1-მეტლ-4-ფენილ-1,2,3,6-ტეტრაგიდროპირიდლის 0,6

მკმ კონცენტრაციით შეყვანით. იმუნოფერმენტული ანალიზის მეშვეობით განისაზღვრა ნიტროტიროზინის და Klotho ცილის კონცენტრაცია უჯრედების სუსპენზიაში. მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ჩატარდა პროგრამა «STATISTICA v. 6.0» და სტიუდენტის t-კრიტერიუმის გამოყენებით.

მონაცემების ანალიზმა აჩვენა, რომ კარდიომიოციტების და ნეირონების მრავალფუნქციური ინკუბაცია იწვევს Klotho ცილის კონცენტრაციის მნიშვნელოვან დეფიციტს შედარებით ინტაქტურ სუსპენზიებთან, რაც შეიძლება აიხსნას სუსპენზიაში ოქსიდაციური სტრესის უჯრედების განვითარებით (ნიტროტიროზინის 65% და 69% მატება კარდიომიოციტების სუსპენზიაში და ნეირონებში) და ანთებისაწინააღმდეგო ციტოკინების, როგორცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი და ინტერფერონის ჰიპერპროდუქციით. კარდიომიოციტების და ნეირონების ინკუბაციურ გარემოში ვიტამინ D-ს 10-7 კონცენტრაციით შეყვანა

იწვევს Klotho ცილის შემცველობის მატებას, საშუალოდ 56%-ით და ნიტროტიროზინის კონცენტრაციის ერთდროული შემცირებით 36% და 42%, შესაბამისად. ვიტამინ D-ს დადგენილი ეფექტები აიხსნება მის მიერ Klotho ცილის ექსპრესიის და სინთეზის სტიმულაციით და FGF23 ჰიპერპროდუქციის შეზღუდვით.

კარდიო- და ნეირონების ინკუბაციურ გარემოში ესტროგენული რეცეპტორების მოდულატორის - ტამოქსიფენის (10-7) შეტანა ნაკლებად ზემოქმედებდა Klotho ცილის კონცენტრაციაზე, შედარებით ვიტამინ D-თან (კონცენტრაცია იზრდებოდა 34% და 28%, შესაბამისად) და უფრო გამოხატულად ზემოქმედებდა ნიტროტიროზინის კონცენტრაციის დაქვეითებაზე, საშუალოდ, 52% და 60%-ით. ტამოქსიფენის ეფექტები რეალიზდება HSP-ცილების სისტემაზე ზემოქმედების საშუალებით, უზრუნველყოფენ რა Klotho ცილის სტრუქტურულ და ფუნქციურ მთლიანობას.

IMPLEMENTATION OF QUALITY VALIDATION INDICATORS IN HEALTHCARE

Gorgiladze N., Zoidze E., Gerzmava O.

Grigol Robakidze University, Tbilisi, Georgia

The concept of quality has multiple definitions that are widely used. Institute of Medicine (IOM) defines the healthcare quality as “the degree to which health services for individuals and populations increase the likelihood of desired health outcomes and are consistent with current professional knowledge” [11,14].

In most health care systems, quality of care is prior. Various audiences may wish for quality measures to document the quality of care, to allow comparisons and judgments, and to determine priorities, support accountability, support quality improvement, and provide transparency in health care. The real value of performance measurement is when tangible improvements in care can be shown conclusively to be a product of the analysis and when stakeholders are making data-driven decisions. We must, however, accept that not all aspects of care can be measured and that some of those aspects of care that are easiest and cheapest to measure often are those least essential for quality improvement [16,18].

Monitoring health care quality is impossible without the use of relevant quality indicators. They create the basis for accountability, quality improvement, prioritization, and transparency in the health care system [15,16].

Quality indicators are standardized, evidence-based measures of healthcare quality, that can be used to measure clinical performance and outcomes. They highlight potential quality improvement areas, track changes over time, and identify areas for further study [5].

Measuring the quality of care has traditionally relied on the structure-process-outcome framework developed by Donabedi-

an (1980). In this paradigm, “structure” refers to the characteristics of the resources in the health care delivery system, including the attributes of professionals (such as age and speciality) and facilities (such as location, ownership, and patient loads). “Process” encompasses what is done to and for the patient and can include practice guidelines as well as aspects of how patients seek and obtain care. “Outcomes” are the results of care. They include the health status, functional status, mental status, and general well-being of patients and populations [2,8,9].

Quality indicators are measurable items referring to structures, processes, and outcomes of care [16]. QIs that improve the quality of the particular healthcare aspects they were designed for [13]. They are usually specific to individual healthcare settings and, as a result, cannot always be applied to other settings without an adequate adaption process [17].

Quality indicators are defined based on scientific concepts, own experiences, results of literature searches, discussion with experts within and outside the institution, etc. [23]. Quality indicators should be monitored continuously, including trend monitoring and detection of deviations. Whenever considered necessary, appropriate corrective measures have to be undertaken [18].

Implementation of quality indicators is a complex process that requires a scientific approach as well as testing and verification before routine usage [23].

Preferences of quality indicators

Quality indicators are tools of the quality management system (QMS) to monitor and control the system’s efficiency. According to the objectives, they can be internal or external [4,23].

Quality indicators are used in many healthcare settings to measure, compare, and improve quality of care. For the efficient development of high-quality QIs, rigorous, approved, and evidence-based development methods are needed. Clinical practice guidelines are a suitable source to derive QIs from, but no gold standard for guideline-based QI development exists. This review aims to identify, describe, and compare methodological approaches to guideline-based QI development [4,5,13].

The development of QIs should be based on a systematic approach that ensures transparency and produces high-quality standards [6,13].

There are several classifications of quality indicators. In the tripartite quality model, quality indicators can be classified as structural indicators, process indicators, and outcome indicators. Quality indicators should ideally possess several attributes. Besides objectivity, the most common requirements are as follows: importance and potential for use, reliability, and validity. Quality indicators offer the possibility of fast and straightforward insight into product and service quality and their pattern overtime to the interested parties within and outside the institution [23].

Quality indicators consist of: A concept, the specific aspect of quality captured by the measure;

A perspective, the point of view from which the measure is taken.

A method, how is the actual concept measured;

An application, how is the measure used [1].

Each of these aspects comes together to inform the implementation of a standard, including data collection guidelines, software tools, and implementation guidance. It is the full implementation that must be considered when assessing the validity and usefulness of the indicator. Development, validation, and use occur in a continuous cycle, with purpose informing further development and validation activities [1,7].

Many of the indicators used to monitor the quality of hospital care are resource-intensive and ineffective. Furthermore, current efforts to develop new indicators for report cards are generally directed at the evaluation of health plans. They are not constructed to help providers (physician groups, hospitals, and health plans that contract to provide care to patients) find and fix problems with the quality of care at their organizations [9,10,21].

Using quality indicators

Before using an indicator, four questions should be posed:

1. When cases identified by the indicator are examined, can one find a set of definable and preventive care processes known to lead to an adverse outcome?

2. Can a review instrument be created that will allow providers to identify which process problems are present?

3. Are there substantially more process problems in those cases identified by the indicator than in those cases not recognized by the indicator, and can the sensitivity and specificity of the indicator be defined?

4. Is the indicator primarily useful for quality improvement efforts by a provider, or is it also useful as an external measure of quality across providers? [21]

Four corresponding steps comprise an efficient validation method to produce indicators that detect deficiencies in a necessary process–outcome continuum, help provide the tools to find the weaknesses, document the efficiency of using the indicator to search for process problems and define the appropriate use of the indicator. The use of such validated indicators, and the information about their utility, would allow providers to optimize the impact of money spent on quality improvement efforts [21].

There are significant variations in complications and mortality rates across hospitals. The consideration of the level and differences in hospital quality is a constant concern for governance. The hospitals differ in their abilities to provide high-quality care, and the national strategy to ensure and improve healthcare quality is licensing and accreditation [20]. Ensuring quality is a critical component of high-performing health systems. Having access to health care is not enough: patients who enter the health care system—whether a clinic, a hospital, or another venue—need to be confident that they will receive care that is safe, effective, and consistent with the latest clinical evidence. This is particularly important for hospitals, where patients are acutely and often severely ill, but all the data suggest that the quality of care is far from optimal [20]. There are significant variations in complications and mortality rates across hospitals (Table 1, 2).

The concerns about level and variations in hospital quality are not new. We have known for decades that hospitals differ in their ability to provide high-quality care for patients—and our national strategy for ensuring and improving care has been accreditation. The notion is simple: using an external, independent body that applies objective criteria to ensure that hospitals are implementing evidence-based practices to maximize patient outcomes. Although the logic may be sound, it has not been clear whether this approach works [20].

Despite a national strategy in which our government, through the Georgian Ministry of IDPs from the occupied territories, labour, health, and social affairs, essentially pushes most hospitals to get

Table 1. Leading demography indicators, Georgia

	2017		2018	
	Number of cases	Indicator	Number of cases	Indicator
Amount of life birth and birth rate per 1000 population	53 293	14.3	51138	13.7
Natural population growth and rate per 1000 population	5 471	1.5	4614	1.2
Number of death and mortality rate per 1000 population	47 822	12.8	46 524	12.5
Infant mortality per 1000 life birth	512	9.0	416	8.1
Stillbirth and indicator per 1000 births	506	9.4	436	8.5
Marriages and indicator per 1000 population	23 684	6.4	23 202	6.2
Divorces and indicator per 1000 population	10 222	2.7	10 288	2.8
Migration growth and migration balance	-2 212	-0.6	-10 783	-2.9

accredited, patient outcomes often lag. Accredited hospitals are struggling to ensure even basics around safety and quality (Table 3).

Research studies with medical personnel shown that their attitude towards quality control is heterogeneous.

175 respondents from 186 answered the question - «Do you know exactly what the concept - the quality of healthcare services» means? - 98 (59%) respondents know, 17 (9%) do not know, 32 (17%) have a general idea, 28 (15%) The respondent finds it difficult to answer.

On the question - Do you know the criteria for quality assessment of medical services? - Out of the total number of respondents (186), 85 (46%) answered positively, 40 (21%) responded

negatively, 31 (17%) have a general idea, 18 (10%) have difficulty answering and 12 (6%) respondents did not answer the question.

To the question - what impact do the established standards have on the quality of service? - Most of the respondents 133 (71%) think that it has a positive effect, 16 (9%) believes that it has a negative impact, 28 (15%) find it difficult to answer, and 9 (5%) think that the standards do not affect the quality of medical services.

To the question - Do you provide medical services according to the established standards in the organization - 65 (35%) respondents chose the answer «always,» 74 (40%) - «mostly,»

Table 2. Mortality by the underlying cause of death (rate per 100000 population), Georgia, 2018

	Number	Rate
Total	46524	1247.4
Certain infectious and parasitic diseases	588	15.8
Neoplasms	7329	196.5
Diseases of the blood and blood-forming organs	491	13.2
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	675	18.1
Mental and behavioural disorders	52	1.4
Diseases of the nervous system	521	14.0
Diseases of the eye and adnexa	0	0
Diseases of the circulatory system	0	0
Diseases of the respiratory system	21549	577.8
Diseases of the digestive system	3676	98.6
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	1587	42.6
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	20	0.5
Diseases of the urinary system	30	0.8
Pregnancy, childbirth and the puerperium	642	17.2
Certain conditions originating in the perinatal period	20	0.5
Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities	297	8.0
Ill-defined causes	105	2.8
Injury, poisoning and certain other consequences of external causes	6927	185.7
Total	2015	54.0

Table 3. Healthcare facilities network, Georgia, 2018

Type of health facility	Number
Inpatient facilities	273
Hospitals and medical centers	271
Including specialized	86
Including independent maternity hospitals	16
Dispensaries with inpatient care unit	2
Outpatient facilities and rural doctors	2283
Including outpatient centers and polyclinics	304
Including Dental Clinics and Offices	625
Ambulatory care clinics	14
Women consultancy centers independent	12
Health Offices (except Dental clinics)	53
Rural physician-entrepreneur	1267
Dispensaries	8
Ambulance stations	73
Blood transfusion	20
Epidemiological centers	60
Other	16

13 (7%) never considers the established standards, 9 (5%) takes into account if someone commands and 25 (13%) respondents do not answer the question.

The majority of respondents - 121 (73%) agree (45% fully agree, 28% agree) that the coordination and self-control of workers in the service process increase the quality index, 15 (9%) find it difficult to answer, and 30 (18%) do not agree (disagree 11%, not fully agree 7%).

Respondents' opinion regarding the effectiveness of control measures by the administration are mixed: 20% believe that the procedure is tiring and gives nothing, 19% perceive it as a bureaucratic procedure, 21% found it as hindering, 34% thinks positively and find that help to correct mistakes, and 6% find it difficult to answer the question.

Accreditation and Quality

Access to healthcare services is not enough; patients need to be confident, that the healthcare services they receive to be safe, effective, and corresponded with best practice. Consequently, quality assurance and constant improvement are the significant components of a high-performing health system [3,5].

Over the past few decades, accreditation has been gaining traction around the world. As global health care leaders increasingly focus on improving the quality of health systems, accreditation has been considered a valuable tool. This is particularly important as countries rush toward universal health coverage, so ensuring that the healthcare delivery system is of adequate quality becomes paramount. The emerging data should add some caution to the excitement that accreditation alone will offer that assurance of high-quality care [3,20].

The current approach leaves too much room for focusing on things that are not important, often leading to a lot of work but not better care. If we change the way we approach accreditation, we can ensure that we are providing quality care for all [3,20].

So what approach can policymakers take to ensure that accreditation achieves the goals we want? First, there must be a clear delineation of high-quality care (good outcomes, good experience), and that must be the guiding principle behind accreditation. Hospitals should be held accountable for those outcomes. Accrediting bodies should focus on those processes and structural factors that have been convincingly shown to be associated with excellent results [3,20].

From the point of policymakers, the accreditation ensures high-quality care. Georgian Medical facilities inspection involves evaluation and certification from a State Regulation Agency of Medical and Pharmaceutical activities. This option is appealing to hospitals that want to avoid the high costs and administrative burdens associated with accreditation, from the side of external, independent accreditation organizations.

For Independent accreditation organizations, it could be mentioned the major accreditor organization Joint Commission International. This is one of the most expensive accrediting organizations, with annual fees that can run into the tens of thousands of dollars, with additional costs of surveys [3,20]. Hundreds of health care organizations, from academic centers and hospitals to primary care providers, have "The Gold Seal of Approval" as JCI-accredited entities [12].

The major accredited in Georgia is the State Regulation Agency of Medical activities, which is used by hundreds of hospitals, or about 100% of accredited hospitals.

Conclusion. Patients want to be confident that a hospital provides safe and effective care; the only proof for this is an accreditation. The problem is that the State Regulation Agency of Medical activities and even independent accrediting organiza-

tions do not focus on what matters to patients. Mostly to satisfy requirements of accreditation, well-organized documentation is quite enough, and the processes in practice are not measured.

Valid and feasible quality Indicators can measure the quality of care and have the potential to improve healthcare effectively. Implementation of relevant quality indicator tools in health care is a challenge of the health system.

REFERENCES

1. Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Department of Health and Human Services. Quality Indicator Measure Development, Implementation, Maintenance, and Retirement. https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Downloads/Resources/Publications/2011/QI_Measure_Development_Implementation_Maintenance_Retirement_Full_5-3-11.pdf. www.qualityindicators.ahrq.gov. (15/05/2020)
2. Armstead R.C. Elstein P.Gorman J. Toward a 21st century quality-measurement system for managed care organizations. // Health Care Financ Rev. Summer 2015; 16: 25-37
3. Ashish k. 2018. Accreditation, Quality, and Making Hospital Care Better. // The JAMA Forum. 320 (23) www.jamanetwork.com (10.05.2020)
4. Baker R, Fraser RC. 1995. Development of review criteria: linking guidelines and assessment of quality. // BMJ. 311 (7001) 370-373.
5. Bloomberg M.A.et al. (2017) Development of clinical indicators for performance measurement and improvement: An HMO/purchaser collaborative effort. // Jt Comm J Qual Improv. 2017; 19: 586-595
6. Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall M. 2002. Research Methods Used in Developing and Applying Quality Indicators in Primary Care. // Quality and Safety in Health Care. 11 (4) 358-364
7. Corrigan J.M. Nielsen D.M. (2014) Toward the development of uniform reporting standards for managed care organizations: The Health Plan Employer Data and Information Set (Version 2.0). // Jt Comm J Qual Improv. 2014; 19: 566-575
8. Donabedian AV. Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Vol. 1. Ann Arbor, MI.: Health Administration Press; 1980.
9. Freeland M.S. Hunt S.S.Luft H.S. (2018) Selective contracting for hospital care based on volume, quality, and price: Prospects, problems, and unanswered questions. // J Health Polit Policy Law. 12: 409-426
10. Hayward R.A.et al (2016) An evaluation of generic screens for poor quality of hospital care on a general medicine service. // Med Care. 2016; 31: 394-402
11. Jencks S.F. (2010) Measuring quality of care under Medicare and Medicaid. // Health Care Financ Rev. Summer 2010; 16: 39-54
12. Joint Commission International. JCI-Accredited Organizations. <https://www.jointcommissioninternational.org/en/about-jci/accredited-organizations/#>. www.jointcommissioninternational.org. (20.04.2020)
13. Kötter T. Blozik E. Scherer M. 2012. Methods for the guideline-based development of quality indicators--a systematic review. // Implementation Science. 7 (21)
14. Lohr KN. 1990. Medicare: A Strategy for Quality Assurance: VOLUME II Sources and Methods. Washington. National Academies Press (US)
15. Mainz J. 2003. Developing Evidence-Based Clinical Indicators: A State of the Art Methods Primer. // International journal

for quality in health care. 2003 Dec. 15 (suppl. 1) i5–i11.

16. Mainz J. 2004. Quality indicators: essential for quality improvement. // International Journal for Quality in Health Care. 16 (2) i1-i2.

17. Marshall MN, Shekelle PG, McGlynn EA, Campbell SM, Brook RH, Roland MO. 2003. Can Health Care Quality Indicators Be Transferred Between Countries? // Quality and Safety of Health Care. 2010, Feb 12 (1) 8-12

18. Palmer H. (2017) Measuring clinical performance to provide information for quality improvement. // Qual Manag Health Care. Winter 2017; 4: 1-6

19. Powills S. (2016) A genesis: Advertising low death rates.// Hospitals. Mar 5, 2016; 61 (38): 36

20. Rubin H.R.et al (2017) Watching the doctor-watchers: How well do peer review organization methods detect hospital care quality problems?// JAMA. 2017; 267: 2349-2354

21. Sangthong K, Soparat P, Moongtui W, Danchaivijitr S. 2005. Development of Quality Indicators for Sterilization Practices of the Central Sterile Supply Department. // Journal of the Medical Association of Thailand. 2005 Dec; 88 Suppl 10 (S128-32)

22. Violato C. 2013. Doctor-patient relationships, laws, clinical guidelines, best practices, evidence-based medicine, medical errors and patient safety. // Canadian Medical Educational Journal. 4(1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563658/> (05/05/2020)

23. Vuk. T. 2012. Quality indicators: a tool for quality monitoring and improvement. // ISBT Science Series. 7 (1). (14.05.2020)

24. World Health Organization. Regional office for Europe. Data and Statistics. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety/data-and-statistics> (28.07.18)

25. ათლაკვაძე, თ.გოცაძე, ი.ბოკერია, ნ.ბაქაძე, დ. სხვიტარიძე, დ.გზირიშვილი. ჯანდაცვის კანონმდებლობის მიმოხილვა და სამართლებრივი ანალიზი. თბილისი: 2011.

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF QUALITY VALIDATION INDICATORS IN HEALTHCARE

Gorgiladze N., Zoidze E., Gerzmava O.

Grigol Robakidze University, Tbilisi, Georgia

Accordingly, the purpose of the actions taken by the state services in the field of health care is mainly to avoid the negative consequences of healthcare services. Despite advances in modern medicine, millions of people around the world die each year as a result of medical errors, and patient safety remains a relevant and topical issue. Various regulations, guidelines, laws, standards and guidelines, effects of evidence-based medicine and Best Practice provided to improve patient safety. Data about medical errors show that 50-70.2% damage can be reduced with a systemic and sophisticated approach to patient safety. Like the rest of the world, providing high-quality healthcare services is one of the most significant and problematic issues in the healthcare system of Georgia. Despite the competitive environment in the healthcare market, there are no fundamental shifts in terms of quality assurance. There are several difficulties with the management and quality control of healthcare facilities. Unfortunately working on quality assurance, management and improvement is not a priority; For avoiding undesirable consequences, preventive measures are not considered as an essential

approach; The directive standards and quality indicators almost are not created and what exists are sufficient. Effective interrelationships have not been achieved between critical components of quality assurance, such as technical competence, accessibility, efficiency, safety, effectiveness, continuity, etc. The structural units of the quality management system in the healthcare facilities are mainly focused on making the medical documentation under the norms required by the legislation. Methods for monitoring, measuring, analyzing and evaluating of the quality management system have not been well organized. In case of discrepancies, Instead of defensive measures to prevent the recurrence of the same defect, the main forces are directed to correct the unit cases and achieve compliance with the established norms. Establishment of a quality control system for healthcare organizations, development and implementation of quality indicators, and considering for continuous improvement requires a specific and multifaceted approach.

Keywords: quality control, quality indicators, healthcare quality.

РЕЗЮМЕ

ВНЕДРЕНИЕ ИНДИКАТОРОВ КАЧЕСТВА В ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Горгиладзе Н.Л., Зойдзе Э.Ш., Герзмава О.Х.

Университет им. Григола Робакидзе, Тбилиси, Грузия

В системе здравоохранения Грузии проводится этап системных преобразований, направленных на модернизацию, повышение доступности медицинской помощи и эффективности работы лечебно-профилактических учреждений. Реализация этой программы является важнейшей ключевой задачей, подразумевающей изменение статуса и ответственности страховых медицинских организаций, в том числе контроля объемов и качества медицинской помощи. Совершенствование контроля качества медицинской помощи является значимой научной и организационно-методической задачей системы здравоохранения.

Формирование и развитие эффективных систем обеспечения качества медицинской помощи - одна из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Внедрение современных информационных систем позволяет развивать это направление, способствуя улучшению доступности медицинской помощи. Для достижения указанной цели требуется разработка и внедрение в практику систем объективного контроля и программ адекватного обеспечения.

Экспертиза качества медицинской помощи является относительно новой формой деятельности, возникшая с введением системы медицинского страхования и приведшая к возникновению у медицинских учреждений правовых обязательств перед другими субъектами, находящимися за пределами медицинского ведомства.

Целью исследования является научное обоснование совершенствования системы контроля качества медицинской помощи населению на региональном уровне через систематизацию и внедрение инновационных направлений в условиях обязательного медицинского страхования.

В соответствии с целью в процессе проведения исследования: 1. Проанализировано развитие организации контроля качества медицинской помощи в период реформирования здравоохранения;

2. Обоснована необходимость единых подходов в совершенствовании контроля качества медицинской помощи на ведомственном и вневедомственном этапах, в т.ч. в субъектах системы обязательного медицинского страхования.
3. Обоснована необходимость изучения информированности врачебного персонала об основных принципах обеспечения качества медицинской помощи.
4. Разработана система сбалансированных показателей субъекта контроля качества медицинской помощи для оценки основных направлений деятельности, в том числе по обеспечению государственных гарантий при оказании бесплатной медицинской помощи.
5. Доказана значимость и необходимость взаимодействия ведомственных и вневедомственных экспертиз качества медицинской помощи в рамках проведения комплексных проверок медицинских организаций с оценкой показателей их деятельности.

Определена прямая связь между уровнем информированности персонала медицинской организации о принципах функционирования системы здравоохранения и уровнем удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинской помощи.

Определены оптимальные индикаторы качества медицинской помощи.

Разработана система сбалансированных показателей экспертной деятельности медицинской страховой организации в системе государственного и частного медицинского страхования.

Разработанные инновационные методы индикаторы качества медицинской помощи и адаптированная система сбалансированных показателей для страховых медицинских организаций позволяют оптимизировать организацию вневедомственного контроля качества медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования.

რეზიუმე

ხარისხის ინდიკატორების დანერგვა ჯანდაცვის სისტემაში

ნ.გორგილაძე, ე.ზოიძე, ო.გერზმავა

ვრიგოლ რობაქიძის სახელობის უნივერსიტეტი, თბილისი

პაციენტის უსაფრთხოება და ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუმჯობესება „ქვეყნის ჯანმრთელობის დაცვის სისტემის ხარისხის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტი და ამ ხარისხის განმსაზღვრელი ერთ-ერთი მთავარი ინდიკატორია“. შესაბამისად, სახელმწიფო სამსახურების მიერ ჯანდაცვის სფეროში განხორციელებული ქმედებების მიზანი, ძირითადად სამედიცინო მომსახურების უარყოფითი შედეგების თავიდან აცილებას ემსახურება.

თანამედროვე მედიცინის მიღწევების მიუხედავად, სამედიცინო შეცდომების შედეგად, მსოფლიოში ყოველწლიურად იღუპება მილიონობით ადამიანი, პაციენტის უსაფრთხოება კვლავ მნიშვნელოვან და აქტუალურ საკითხად რჩება. სხვადასხვა რეგულაციები, ინსტრუქციები, კანონები, სტანდარტები და გაიდლაინები, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მედიცინისა და საუკეთესო სამედიცინო პრაქტიკის (Best Practice) შედეგები მოწოდებულია პაციენტის უსაფრთხოების უზრუნველყოფის გასაუმჯობესებლად.

მონაცემები სამედიცინო შეცდომების შესახებ აჩვენებს, რომ 50-70.2%-ის ზიანის შემცირება შესაძლებელია პაციენტის უსაფრთხოებაზე სისტემური კომპლექსური მიდგომით. მსოფლიოს მსგავსად, საქართველოშიც, მაღალი ხარისხის სამედიცინო მომსახურების უზრუნველყოფა ჯანდაცვის სისტემის ერთ-ერთი ყველაზე პრიორიტეტული და ამასთანავე პრობლემური საკითხია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს მოსახლეობის სამედიცინო დახმარების ხარისხის კონტროლის უზრუნველყოფის სისტემის დანერგვის სამეცნიერო დასაბუთება რეგონალურ დონეზე ინოვაციური მიმართულებების სისტემატიზაციისა და დანერგვის მეშვეობით საყოველთაო სამედიცინო დაზღვევის პირობებში.

კვლევის პროცესში: 1. გაანალიზებულია სამედიცინო დახმარების ხარისხის ორგანიზაციის და კონტროლის განვითარება ჯანდაცვის რეფორმის პერიოდში.

2. დასაბუთებულია ერთიანი მიდგომის აუცილებლობა სამედიცინო დახმარების სრულყოფის და ხარისხის კონტროლის მიმართ უწყებრივ და არაუწყებრივ ეტაპებზე, მათ რიცხვში, საყოველთაო სამედიცინო დაზღვევის სუბიექტებში.

3. დასაბუთებულია საექიმო პერსონალის ინფორმირების შესწავლის აუცილებლობა სამედიცინო დახმარების ხარისხის უზრუნველყოფის ძირითად პრინციპებზე.

4. შემუშავებულია სამედიცინო დახმარების ხარისხის კონტროლის დაბალანსებული მანევრებლების სისტემა ძირითადი საქმიანობის შეფასებისათვის, მათ შორის, უფასო სამედიცინო დახმარების განხორციელებისას სახელმწიფო გარანტიების უზრუნველყოფის საკითხებში.

5. დასაბუთებულია სამედიცინო დახმარების ხარისხის უწყებრივი და არაუწყებრივი ექსპერტიზების ურთიერთქმედების მნიშვნელობა და აუცილებლობა.

დადგენილია პირდაპირი კავშირი ჯანდაცვის სისტემის ფუნქციონირების პრინციპების შესახებ სამედიცინო დაწესებულების პერსონალის ინფორმირების და პაციენტების სამედიცინო მომსახურების ხარისხით კმაყოფილების დონეებს შორის.

განსაზღვრულია სამედიცინო დახმარების ხარისხის ოპტიმალური უნდიკატორები.

შემუშავებულია სამედიცინო სადაზღვევო ორგანიზაციის საექსპერტო საქმიანობის დაბალანსებული სისტემა სახელმწიფო და კერძო სამედიცინო დაზღვევის სისტემებისთვის.

შემუშავებული ინოვაციური მეთოდები: სამედიცინო დახმარების ხარისხის ინდიკატორები და სადაზღვევო სამედიცინო დაწესებულებებისათვის დაბალანსებული მანევრებლების ადაპტორებული სისტემა უზრუნველყოფენ სამედიცინო დახმარების ხარისხის არაუწყებრივი კონტროლის ორგანიზაციის ოპტიმიზირებას საყოველთაო სამედიცინო დაზღვევის სისტემაში.

PROSPECTS IN MEDICAL TOURISM IN GEORGIA- CHALLENGES, AND BARRIERS IN HEALTHCARE SECTOR

Mikava N., Vasadze O.

University of Georgia, School of Health Sciences, Tbilisi, Georgia

Nations' governments around the world have foreseen significant economic development potential in the emergent industry of medical tourism. Moreover, medical tourism is a source of lucrative foreign revenue for the countries inducing growth of economy, an opportunity to participate in global healthcare, to have better healthcare standards, to enhance the development of technically advanced and specialized medical services, better knowledge exchange, turn around brain drain – chance to retain or bring back local healthcare professionals, more political benefits, social benefits. Because of these reasons, medical tourism direction attracted interest of large hospitals, in Georgia, as well.

According to experts' opinions, Georgia has great potential and perspectives in medical tourism and in wellness tourism, as well. Country's healthcare sector is indeed competitive in number of medical services (cardio surgery, plastic surgery, dentistry etc.); private clinics have excellent success rates regarding these medical services, state-of-the-art equipment, qualified health professionals and big experience. Moreover, in above-mentioned directions the country is price-competitive vs. other regional medical tourism destinations like Turkey and the UAE [7]. Considering these factors and its geographical location at the cross road of Europe and Asia Georgia has a potential to become medical tourism hub in Transcaucasia and in the region.

To overview tourism sector in Georgia, the total number of international visitors (tourists, transit and one-day arrivals combined) increased at a CAGR of 21.7% over 2008-17 and reached a record 7.5mn persons in 2017 [8]. Traditionally, visitors to Georgia have been more frequently from CIS countries and Turkey. However, arrivals have increased significantly from the Middle East and Iran in last years.

Moreover, number of tourists visiting Georgia is increasing drastically, in last years. To illustrate, in January-march of 2019, number of touristic visits in Georgia was 882,130, by 42,890 greater compared to the same period of 2018 (growth rate +5.1%; Source) [9].

Visitors from EU, Ukraine, Israel, Saudi Arabia and Kazakhstan continue growing strongly. Notably, visitors from the EU were up 23.4% y/y to over 73k visitors, with Netherlands (43.7%/y/y) Germany (+27.1%/y/y) and Poland (+31.6%/y/y) driving growth.

Furthermore, tourism development is one of the key areas in reforms that Georgian government introduced in 2016. And one of the aims of planned reforms is development of different types of tourism – medical as well. Even more, in January 2019, Georgia's prime minister publicly declared country's strategic directions in medical tourism- cardio surgery, plastic surgery and dentistry.

Georgia's hospital sector is mostly private, 87% of country's hospital bed stock is owned by private clinics. However, hos-

pital sector is highly fragmented, showing prevalence of small, asset-rich but cash-poor healthcare facilities, whose owners do not communicate among each other and often lack expertise in healthcare management on a stand-alone basis [13]. Moreover, Georgia's Universal Health Coverage financing system cannot be considered lucrative for the provider sector. Georgia has low – 35.7% hospital bed occupancy rate [16] suggesting capacity underutilization. Therefore, management in hospital sector faces problems to raise funds for investing in quality improvement or for innovative medical services' development. Consequently, one of the best solutions of these problems is to develop medical tourism in Georgia.

Enhancing medical tourism can attract high-yielding visitors in the country. Currently, medical tourism in Georgia is in the development stage. However, private clinics' efforts in search of potential "source countries" and attracting medical tourists is fragmented, not governed on the system level, totally relying on hospital sector and mediator firms, making it precarious with regard to patient safety and detrimental for Georgia's image as a destination country, on the global market.

The vast majority of research in the field of medical tourism is focused on the components of the medical tourism market, on the patient's decision making, pull/ push factors and motivation theories, whilst hardly can be found any information focusing on the influential factors, needs for implementation and development of medical tourism in a country, barriers etc.

Material and methods. The objective of this research was to explore the potential and perspectives of Georgia in medical tourism, in the scope of healthcare facilities, medical services and customer service and to identify barriers and challenges for medical tourism development in Georgia, for healthcare sector, as well as, on the system level.

Consequently, availability, accessibility and quality of medical tourism's most demanded medical services was assessed, in Georgia's healthcare sector; availability of qualified, relevant for medical tourism healthcare professionals (including specialty and expertise in the scope of cross-cultural communication).

The research question was formulated as – does Georgia have perspectives in medical tourism and what are the barriers that hinder medical tourism development in the country? What are the major challenges country has to respond to in this direction?

At the first stage, Narrative Review was performed. For this reason, HINARI, IOM, NCBI, PubMed, Google Scholar, Elsevier scientific article bases were utilized. In total, 160 articles were found and among them 140 were counted to be relevant.

In line with the research goals, qualitative study - in-depth interviews - were conducted. Overall, 37 semi-structured, in-depth interviews were conducted with major stakeholders of

Table 1. Overview of Georgia's tourism sector

	International visitors	Tourists	Revenues	Revenue to GDP
2018	7.2 mn	4.8 mn	\$3.2 bn	19.9%
2014	5.0 mn	2.9 mn	\$1.8 bn	10.8%

Source: Galt&Taggart, August, 2019 [2]

medical tourism industry. In particular, medical services that are most demanded by medical tourists, in Georgia, were identified. Likewise, hospitals mainly engaged in identified directions were selected- multi-profile, plastic/cosmetic, reproductive, cardiologic, dental and oncologic specialty clinics. Moreover, in-depth interviews with their top managers were conducted. Among selected respondents were representatives of local and international medical tourism mediator/facilitator companies, government officials from Ministry of Healthcare, tourism department and Partnership Fund; the president of Medical Tourism Association, President of Medical Tourism Council, Temos International's representative and international experts of this field.

The structured part of interviews was focused to explore potential of healthcare facilities regarding medical tourism, competitors, needs, barriers, and the most demanded medical services, problems existing in the hospital sector and on the system's level, needed support from the Government etc. Respectively, interviews were audio-recorded, transcripts made and analyzed via NVIVO software and structured.

From the literature, evidence shows that external factors in the destination country such as political, economic, socio-cultural and other have considerable impact on medical tourism development. For the purpose to scan general environment and analyze impact of external factors on medical tourism development in Georgia PESTEL (Political, Economical, Socio-economical, Technological, Environmental and Legal) analysis tool was used. Furthermore, to assess Georgia's position on the international medical tourism market and with regard to competitors SWOT analysis was performed.

Based on identified needs, barriers and challenges for medical tourism development from the literature and findings of interviews (situational analysis) gap analysis was performed. Consequently, recommendations were elaborated for the healthcare sector and for the Government.

Results and discussion. At the present time, medical tourism is in the development stage in Georgia, it is not governed or regulated on the system level and only relies on fragmented efforts of private clinics and mediator firms. Thus, it contains risks with regard to foreign patient safety and image of Georgia as a destination country on the international medical tourism market.

Assessment of the general environment for medical tourism development in Georgia was performed using PESTEL analysis tool. Each aspect/field of this assessment is discussed briefly, below:

Political: political environment of the country is one of the most important factors for medical tourism development. In this regard, Georgia has advantageous position and as specialists appraise this is the main reason of sharp increase in tourist numbers in latest years. However, tensed relations with Russia reflect negatively in this regard.

Economical: experts give positive evaluation to Georgia's economic growth trend. According to the World Bank's "Doing Business Ranking", in 2019 Georgia occupied sixth position, as a country offering beneficial environment for investment. Moreover, based on their appraisal Georgia maintains strong position in Top 10 Economies and as a most trustworthy economy in Europe and Central Asia, [4]. Country offers favorable terms for investing in healthcare sector, as well. Furthermore, the banking sector is highly developed, in Georgia. Though, interest rates are not low, credits for financing expansion, development, technological equipping of medical facilities is accessible. This was illustrated from interviews as well, as vast majority of respondents (99%) is using this opportunity to expand medical busi-

ness. Another attractive factor for medical tourists (and for tourists in general) is favorable exchange rate in this country. Thus, prices on treatment, a cost of leaving, travelling and touristic attractions is low for them.

Social: Georgia is historically known for its high tolerance in cultural and religious scope. Citizens of the country are favorably disposed towards tourists, are open and communicable. Culture, traditions, cuisine make Georgia attractive for medical tourism development. As the research shows, greatest target for medical tourism and major "source countries" are post soviet-union countries. For these people Georgia is familiar and has cultural proximity.

Technological: Georgia's healthcare sector is quite well developed technologically. The vast majority of medical facilities in Georgia's capital and big cities are equipped with state-of-the-art equipment and this was confirmed in scope of research as well (during interviews with top management of clinics and info tours in hospitals).

Environmental: Georgia has very favorable geographical location – at the crossroad of Europe and Asia. Moreover, this factor is emphasized by medical tourism facilitator companies' executives during interviews when being asked "why did you choose Georgia for your medical tourism business?" Likewise, the same factor is named in the case of Turkey, as a very significant reason for their medical tourism success. Georgia has very favorable, soft climate, moderate moistness etc.

Legal: According to opinions of specialists of the field, legal framework in this regard is outdated and needs to be changed. At present, only small part of Georgian doctors/specialists have malpractice insurance. However, the loose legal framework is favorable for some medical tourism directions, such as assisted reproductive services. In many countries egg donation, surrogacy and in some countries even in vitro fertilization is prohibited by law. For instance, in Sweden, Norway, Austria, France, Germany and in several states of USA surrogacy is punishable. Consequently, Georgia's attractiveness for these services is increasing sharply in recent years. According to unofficial statistics (due to sensitivity of the issue it is subject to confidentiality), more than 3000 babies were born in years 2004-2018 (*data is provided by Service Agency of Georgia, in scope of research*). Moreover, based on the statistics provided by one of the respondents of the research, their hospital's revenue from assisted reproductive services provided to foreign patients in last three years was 2 million Gel (~\$909 100).

Visa related bureaucracy and complicated procedures are named among existing barriers in medical tourism industry. In case of Georgia, visa-free regime or simplified visa related procedures with many countries (post-soviet union countries as well) is another reason of attractiveness for medical tourists (source: Governmental Commission of Migration Issues of Georgia). Another analysis was performed using SWOT tool to assess Georgia's strengths, opportunities, threats and weaknesses in medical tourism and to evaluate strategies for its development.

One of the main research questions was – which factors, motivators shape patients' decisions to travel to Georgia for treatment? All respondents provided the same explanation – optimal combination of price and quality. Patients from bordering countries and from post Soviet Union countries arrive for better medical quality. However, quality of treatment is higher in Turkey, but since costs of traveling and treatment are higher as well, these patients prefer Georgia instead of travelling to Turkey. In case of Armenian patients, price is the determinant of

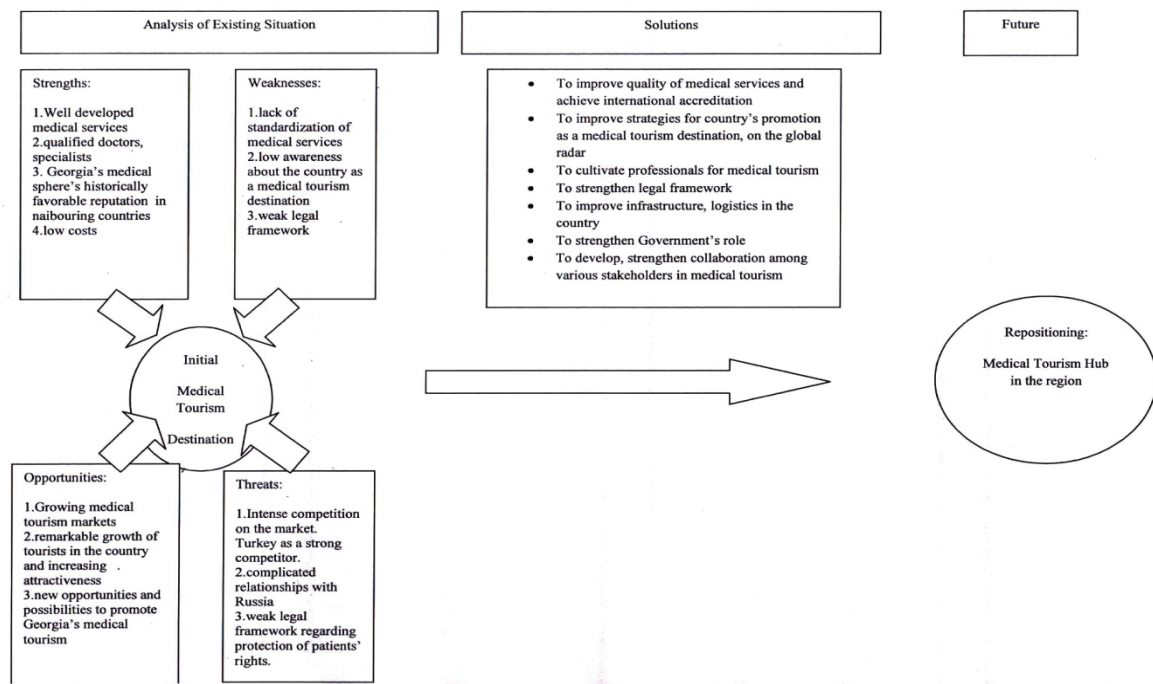


Fig. SWOT analysis

travel. Medical services are well developed in Armenia, especially cardio surgery and plastic surgery, but prices for treatment are higher. Different is motivation in case of assisted reproductive services. Patients travel to Georgia because of liberal legislation, as these services are prohibited in many countries. Recently, growing number of patients arrive from China and Israel for this reason.

Currently, greatest number of medical tourists arrives from Azerbaijan, Chechnya, North Ossetia, and Ingushetia. Recently, increasing number of patients arrive from Kazakhstan, Uzbekistan. Medical providers are working to attract patients from Turkmenistan, Kyrgyzstan etc. For assisted reproductive services (mainly surrogacy) patients come to Georgia from every part of the World, from very distant countries. To illustrate, statistical data – number of foreign patients in years 2017-2019 (three years, by countries and by service types) - was requested from respondent health facilities. However, only nine clinics (seven multi-profile clinics and two reproductive clinics) were able to provide requested information. Based on this statistical analysis, a total number of patients arrived from Russia was 9015 (33%), from Azerbaijan – 8295 (30%), from Armenia – 1589 (6%) and 8216 (31%) from other countries. According to the literature review, the key differences of modern medical tourism industry (compared with the previous times medical tourism) are a reversal of the flow from developed to less developed nations, more regional movements- emergence of regional hubs, and the emergence of an international market. As the above-mentioned statistical analysis shows, regional movement is observable in Georgia, as well. However, in case of assisted reproductive service providers, situation is totally different. As a statistical analysis demonstrates that: 23% of foreign patients arrived for assisted reproductive services, in Georgia, in three years (2017-2019) was from China, 15% - from USA, 14% - from Israel, 7% - from Sweden, 4%- from Australia, 4% - from India and 33% from other countries.

To concentrate on barriers of medical tourism in Georgia, first of all, respondents name - Georgia not being positioned, as a medical tourism destination country, on global market. Moreover, awareness about the country, its healthcare sector, quality of medical services is low globally, even in post Soviet Union countries. And it became apparent for hospitals working separately to attract foreign patients, that individual efforts are not enough and ineffectual unless the country is perceived as a medical tourism destination. As evidence shows, to position country as a destination and to develop medical tourism direction Government's active involvement and strong role is vital. Regrettably, Georgia's government is not involved in this direction at a needed extent, this issue is not found in agendas of any of the ministries.

The most frequently mentioned demand factors for medical tourism in the literature are the relatively high cost of medical care in the origin country [3] and the quality of medical care in comparison with that of the destination country [10]. As far as supply factors are concerned, hospital accreditation [6], geographical distance and cultural familiarity emerge as important determinants of destination country selection in the literature by patients [10]. According to the literature, though low cost is an important trade-driver, it cannot be realized by sacrificing quality [12]. Since, quality is difficult to assess after an intervention (posteriori), therefore, it is frequently evaluated via accreditation before an intervention (a priori). Medical tourism markets have seen affiliation through franchising with well-known medical centers. To illustrate, the Cleveland Clinic owns facilities in Canada and Abu Dhabi [2]. Such marketing tries to persuade and profit from global branding [1]. Accreditation can play an important signaling role. There has recently been an increase in developing country provider accreditation aimed at aiding medical tourism growth. Some governments – including India, Thailand, Singapore and Malaysia – actively encourage accreditation of their healthcare facilities [14]. This kind of accreditation also aims to ensure good quality health services for their

own citizens. For instance, Dubai Health Care City (DHCC) was established to try and persuade Middle Eastern medical tourists to receive treatment in their region instead of travelling to Asia. Furthermore, Turkey which can be named as Georgia's competitor in the region, is one of the leaders in the world by the number of JCI (Joint Commission International) accredited clinics. And experts of the field correlate Turkey's success in medical tourism with high number of accredited medical facilities. According to sources in literature, international accreditation has vital importance in patients' decision making process and for customer satisfaction. Even more, they call it "ticket to participate" in this industry [11].

However, in Georgia, according to results of the presented research, international accreditation is not demanded from medical tourists or partner medical tourism facilitator companies. This can be explained by the fact, that in the majority of source countries from where medical tourists travel to Georgia awareness about international accreditation is low. Currently, there is only one hospital in Georgia, which owns JCI accreditation and another hospital is in the process of accreditation. Only one-third of the respondents of this research think that international accreditation is necessary. However, even if hospital's management realizes importance of international accreditation and has strong desire to acquire it, it is very complicated and nearly impossible for most hospitals in Georgia to meet these standards. To illustrate, one reason for this is physical environment of hospitals. Majority of hospitals in Georgia are operating in old, soviet-union period buildings, which is far from JCI standards. Despite the above-mentioned, newly launched Medical Tourism Council of Georgia plans to work with member clinics and facilitate process of seeking international accreditation, since it is required for collaboration with international funds and insurance companies.

Regrettably, the medical tourism industry is facing more and more challenges as a number of newcomers, who might have little experience and understanding of the industry, are jumping on medical tourism bandwagon simply to make a profit without looking at the potential medical and wider reputational risks of a country [5]. Current evidence suggests that poor outcomes are attributable to substandard surgical care, infections that in at least some circumstances are a result of inadequate infection control measures in surgical settings, deep vein thrombosis and pulmonary embolisms following long-distance travel shortly before or after surgery, and inadequate post-operative care following departure after the treatment.

For this reason, medical quality issue was one of the main interests of the research. Based on respondents' opinions, regulations and control regarding medical quality in Georgia is weak. There is a lack of standardization; system lacks incentives for providers and regulations to improve quality of care.

Another barrier named by facilitator companies is problems in communication, rapidness and flexibility of administrative personnel of clinics. In medical tourism, maximal desired response time on request from patients or facilitators is 48 hours (24 hour interval is preferable). In Georgia, facilitators encounter problems with this and because of this reason they prefer to collaborate with relatively small clinics. Moreover, those respondents of the research who represented facilitator companies recommended increasing qualification of management of hospitals in the direction of medical tourism. This is confirmed by the findings of the research, as well. Situation is highly polarized in this regard; there are managers of clinics who are highly aware about requirements and needs for medical tourism development

are very active to attract facilitators and medical tourists. While, there are managers of hospitals who are very passive in this direction, have low awareness and qualification.

Still another barrier for medical tourism development, in Georgia, is a lack of direct flights from potential "source countries". Stakeholders find it necessary to have direct flights with Uzbekistan, Chechnya etc. For instance, according to their opinion, having direct flight with Kazakhstan (from Octao it takes only 40 minutes to arrive) is one of the main reasons why patient flow from this country increased significantly, recently. Furthermore, in the literature experts of the field say that transporting capabilities and informational technologies are the backbone of medical tourism. Turkey is a good example of this, as Turkish Airlines having direct flights with more than 200 countries has greatly contributed to this country's success in medical tourism [15].

As results of interviews show, globally well approved channels for attracting medical tourists are not utilized adequately, in Georgia. To illustrate, the vast majority of assisted reproductive service clinics fully rely on medical tourism facilitators. They don't invest in promotion of their services, nor attempt to attract foreign patients directly. Half of interviewed clinics are quite passive with regard to attracting medical tourists and in attempts to collaborate with medical tourism facilitators. While one-third of respondents say that they actively promote their services on target markets and invest in various activities for this purpose. These respondents cite various ways of promotion they utilize. Some of them have country managers in target countries; visit these countries to demonstrate their medical potential and success. Other clinics organize info tours for interested potential patients or partner doctors abroad.

Another challenge that hospitals face is a language barrier, which rarely represents a problem in the case of doctors and specialists, as they mainly speak English and Russian languages. But in the case of lower skilled personnel - nurses, administrative personnel- which have direct and closer contact with patients knowledge of foreign languages (especially Russian) is problematic. According to the literature, cultural proximity including language, religion, customs and practices is one of the important factors in medical tourism. This industry seems to be influenced by familiarity and cultural similarity. In case of Georgia, cultural and religious issues, currently, represent a challenge for healthcare providers. To illustrate, the number of Muslim patients from Qatar, Saudi Arabia and other countries, willing to come to Georgia for hair transplantation and other plastic-cosmetic treatment is increasing significantly (since prices are much lower than in Turkey). Patients from these countries request that patient should be treated only by the same gender doctor or while hospitalized no opposite gender patient should be in the whole wing of hospital ward. At present, clinics in Georgia find it difficult to meet these requirements.

Conclusions. To summarize, gap analysis and differences between findings of narrative review and in-depth interviews show: in the literature international accreditation of medical facilities is mandatory and necessary to participate in medical tourism industry. While in Georgia, both, provider sector representatives and facilitators indicate that there is no demand for this from patients, currently. As it is known, JCI accreditation is quite costly and difficult to achieve, especially for the vast majority of Georgian clinics, where buildings and infrastructure are not meeting requirements of JCI. However, in order to cooperate with international funds and insurance companies clinics must have international accreditation. Moreover, with expansion of

medical tourism direction in Georgia and with penetration of new target markets this issue will become inevitable. Therefore, this need should be realized on time and relevant accreditation system should be selected for medical tourism provider hospitals.

Another finding of gap analysis is government's weak role and involvement. On one hand, Georgia's government declared interest and desire to develop medical tourism direction. On the other hand, there is no strategy, neither dedicated team, nor any plan. Although, as literature review shows there is a clear correlation among government's active involvement and strong role in medical tourism development and country's success in this direction. Accelerating the responsive capacity to keep pace with rapidly intensifying competition in global medical tourism seems imperative. Respectively, Georgia's government needs to develop strategy for medical tourism development and integrate various governmental bodies to work on this issue. Moreover, Country should be promoted on target markets as a medical tourism destination. Likewise, issues of direct flights, infrastructure, regulation and control of medical quality and other barriers and challenges should be included in the agenda.

However, Georgian healthcare market is quite unique in the world, as over 90% of healthcare facilities are private, for-profit clinics. In all other countries analyzed in the literature, from Government's favorable policies regarding medical tourism development benefited both, private, as well as, public hospitals. In case of Georgia, it is not easy to justify allocation of significant funds on medical tourism development under given circumstances (specificity of the healthcare market and the budget constraints). Therefore, Government's role should be significant in integrating its institutions around medical tourism development, being in a leader position, while, provider clinics should also be willing to allocate funds needed to develop this direction in the country and take part of responsibility on them.

Based on the research results, another recommendation concerns awareness and qualification of management of provider health facilities. One of the urgent needs seems to be increasing awareness about specificity of medical tourism, requirements of the industry etc. Based on the literature review and analysis of many successful cases, Government should initiate educational campaign and launch "recommended standards" for provider sector for the above-mentioned purpose.

For the further research, it is advisable to conduct quantitative research-customer satisfaction survey, to interview medical tourists in different specialty medical facilities. To assess the degree of satisfaction, evaluate barriers and problems encountered by foreign patients during treatment process or while staying in the country and which factors determine to choose Georgia as a destination country for treatment. Moreover, statistical analysis of medical tourists treated in Georgia should be performed. The purpose should be to determine is there upward or downward trend of medical tourists coming to Georgia, in previous years. Furthermore, to analyze which medical services are more demanded (by "source countries").

To conclude, Georgia has considerable potential for medical tourism development. Its healthcare sector is quite competitive in the region and has a perspective to become a hub of medical tourism in Transcaucasia region. However, there are number of significant barriers to overcome and challenges to respond to. Georgia, as a medical tourism destination country should be positioned on an international medical tourism market, to make it visible on global radar. In turn, this goal needs integration of governmental team and united efforts of various stakeholders of

the industry. Consequently, medical tourism development strategy should be developed and implemented with consideration of all the above-mentioned barriers, challenges and factors.

Given extremely intense competition in the medical tourism industry, globally, experts find appropriate for Georgia to identify its role and occupy respective niche on an international market.

REFERENCES

1. Blankson C., Cowan K., Crawford J., Kalafatis S., Singh J., Coffie S. A Review of the Relationships and Impact of Market Orientation and Market Positioning on Organizational Performance. https://www.researchgate.net/publication/261287526_A_Review_of_the_Relationships_and_Impact_of_Market_Orientation_and_Market_Positioning_on_Organizational_Performance
2. Cleveland Clinic, 2012. https://my.clevelandclinic.org/-/scasets/files/org/about/who-we-are/cc_unreport_2012.ashx?la=en
3. Connell, J. Contemporary medical tourism: Conceptualization, culture and commodification // *Tourism Management*, 2013, 34, pp. 1–13. doi: 10.1016/j.tourman.2012.05.009. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/43311/E92960.pdf.
4. Business Ranking 2019 (report_web-version.pdf). Available at: https://www.doingbusiness.org/content/dam/doingBusiness/media/Annual-Reports/English/DB2019-report_web-version.pdf
5. Equinox Advisory Ltd. An Industry Report Focusing On Business Opportunities for Malta-Based Firms in Serbia and Algeria (2018). <https://www.trademalta.org/wp-content/uploads/2019/05/>.
6. Forgione, D. A. and Smith, P. C. Medical tourism and its impact on the US health care system // *Journal of Health Care Finance*, 2007. - 34(1), pp. 27–35.
7. GALT & TAGGART. First Wealth is Health. Available at: <http://galtandtaggart.com/main/press-releases/info/galt-taggart-presented-report-about-tourism-sector-in-georgia-623/>.
8. GALT & TAGGART. Tourism at full speed. Available at: <http://galtandtaggart.com/research/research-reports/sector/all-1/>.
9. Georgia's National Tourism Agency. Available at: <https://gnta.ge/>.
10. Glinos, I. A. et al. () 'A typology of cross-border patient mobility // *Health & Place*, 2010. - 16(6), pp. 1145–1155. doi: 10.1016/j.healthplace.2010.08.001.
11. Hodges J.R., Turner L. & Kimball A.M, (2012). Risks and Challenges in Medical Tourism. <https://www.abc-clio.com/ABC-CLIOCorporate/product.aspx?pc=A3709C>.
12. Horowitz, M. D., Rosensweig, J. A. and Jones, C. A. Medical Tourism: Globalization of the Healthcare Marketplace // *Medscape General Medicine*. - 2007, 9(4), p. 33.
13. Mikava N. Nikoleishvili E. Medical Tourism Industry- Its Framework and Impact on the Global Healthcare.pdf' (2018). Available at: <http://caucasushealth.ug.edu.ge/pdf/v2s3/Medical>.
14. Shetty, P. (2010) 'Medical tourism booms in India, but at what cost?' // *The Lancet*, 376(9742), pp. 671–672. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61320-7.
15. Tontus O. & Nebioglu T.S. Turkey as a Health Tourism Destination: Reviewing of 2015-2016 Data. - 2018. Available at: https://www.academia.edu/36270908/Turkey_as_a_Health_Tourism_Destination_Reviewing_of_2015-2016_Data.
16. WHO European health information at your fingertips. Available at: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_542-6210-bed-occupancy-rate-acute-care-hospitals-only/

SUMMARY

PROSPECTS IN MEDICAL TOURISM IN GEORGIA-CHALLENGES AND BARRIERS IN HEALTHCARE SECTOR

Mikava N., Vasadze O.

University of Georgia, School of Health Sciences, Tbilisi, Georgia

The global growth in the flow of patients and health professionals, as well as, capital funding and medical technology has given rise to broadly defined, rapidly growing, multi billion industry of medical tourism. In the last decade, medical tourism industry captured particular interest of the whole world. Experts of the field forecast great perspectives in medical tourism for Georgia. Georgia's healthcare sector is indeed competitive in number of medical services. The objective of conducted research was to identify barriers hindering medical tourism development and existing challenges in Georgia and to elaborate recommendations, accordingly. For this purpose, narrative review was performed utilizing various scientific article bases. In line with the research goals, 37 semi-structured, deep interviews were conducted with stakeholders of medical tourism industry in Georgia. Results were processed and analyzed using NVIVO software. According to the results of the research, to develop medical tourism direction, in Georgia, it is necessary to position and promote country as a medical tourism destination, globally. It is important to strengthen role of the government and increase its engagement in this direction. Another recommendation concerns quality of medical care and need for standardization of services and processes in medical facilities. Moreover, international accreditation and affiliation with international medical chains is suggested.

To conclude, Georgia has considerable potential for medical tourism development and a perspective to become a hub of medical tourism in Transcaucasia region. However, there are number of significant barriers to overcome and challenges to respond to.

Keywords: medical tourism, healthcare quality, barriers, challenges, international accreditation.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИЦИНСКОГО ТУРИЗМА В ГРУЗИИ - ПРОБЛЕМЫ И БАРЬЕРЫ В СЕКТОРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Микава Н.В., Васадзе О.Г.

Университет Грузии, Школа медицинских наук, Тбилиси, Грузия

Глобальный рост потока пациентов и медицинских работников, а также капитальный финансирования и медицинских технологий привел к появлению широко определенной, быстро растущей многомиллиардной индустрии медицинского туризма. Эксперты отрасли прогнозируют большие перспективы в медицинском туризме для Грузии.

Целью проведенного исследования явилось выявление

барьеров, препятствующих развитию медицинского туризма, и определение существующих проблем в Грузии.

Проведены аналитический обзор современной научной литературы по изучаемому вопросу и 37 полуструктурированных глубоких интервью с участниками индустрии. Результаты обработаны и проанализированы с использованием программного обеспечения NVIVO.

Согласно результатам исследования, для развития направления медицинского туризма в Грузии необходимо позиционировать и продвигать страну в направлении глобального медицинского туризма. Вынесены соответствующие рекомендации по качеству медицинской помощи, необходимости стандартизации услуг и процессов в медицинских учреждениях. Выявлена необходимость получения международной аккредитации медицинскими учреждениями Грузии и стандартизации медицинских сервисов.

Авторами дается заключение о наличии значительного потенциала для развития медицинского туризма в Грузии, существующих барьерах и путях их преодоления.

რეზიუმე

სამედიცინო ტურიზმის პერსპექტივები საქართველოში: პრობლემები და ბარიერები ჯანდაცვის სექტორში

ნ.მიკავა, ო.ვასაძე

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა, თბილისი, საქართველო

გლობალიზაციის ეფექტმა, საერთაშორისო ვაჭრობის ხელშეწყობამ, ჯანდაცვის პროფესიონალებისა და პაციენტების საერთაშორისო საზღვრებს შორის თავისუფალმა მიმოსვლამ განაპირობა სამედიცინო ტურიზმის მძლავრი და სწრაფი ტემპით მზარდი ინდუსტრიის ჩამოყალიბება. დარგის ექსპერტები აღნიშნავენ, რომ საქართველოს სამედიცინო ტურიზმის მიმართულებით გააჩნია დიდი პოტენციალი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში სამედიცინო ტურიზმის განვითარებისთვის ხელისშემშლელი ბარიერებისა და არსებული გამოწვევების იდენტიფიცირება. ჩატარებულია ნარატიული მიმოხილვა და 37 ჩალრმაკებული, ნახევრად-სტრუქტურირებული ინტერვიუ საქართველოში სამედიცინო ტურიზმის ინდუსტრიაში მონაწილე პირებთან. მიღებული შედეგები დამუშავდა NVIVO-ს გამოყენებით.

კვლევის შედეგების მიხედვით, ქვეყანაში სამედიცინო ტურიზმის განვითარებისთვის აუცილებელია ქვეყნის, როგორც სამედიცინო ტურიზმის დესტინაციის პოზიციონირება გლობალურად და პოპულარიზება. მნიშვნელოვანია მთავრობის ჩართულობის როლის გაძლიერება. გამოიკვეთა საჭიროება სამედიცინო დაწესებულებების მიერ საერთაშორისო აკრედიტაციის მოპოვების და სამედიცინო სერვისების სტანდარტიზირების საჭიროება.

დასკვნის სახით შესაძლოა ითქვას, რომ საქართველოს გააჩნია მნიშვნელოვანი პოტენციალი სამედიცინო ტურიზმის განვითარებისთვის და პერსპექტივა გახდეს სამედიცინო ტურიზმის „ჰაბი“ კავკასიაში.