

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (276) Март 2018

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (276) 2018

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 ბაზებიდან.

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили,
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

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, III этаж, комната 313
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

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 Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - 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, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Kenneth Walker, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов -

<http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საყურადღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ 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, შემავსებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Джинджихадзе Р.С., Киселев А.М., Древаль О.Н., Лазарев В.А., Поляков А.В. МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ.....	7
Чигогидзе Т.Г., Габуниа Н.Г., Дочвири Т.З., Турманидзе Н.П., Манагадзе Л.Г. МЕТОДИКА ИМПЛАНТАЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ В ТОНКОКИШЕЧНОМ РЕЗЕРВУАРЕ НИЗКОГО ДАВЛЕНИЯ.....	14
Khamzin A., Frolov R. EFFICACY OF SILODOSIN (UROREC®) IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: THE MAXIMUM DECREASE OF BLADDER OUTLET OBSTRUCTION INDEX	18
Chakhunashvili D.G., Lomidze N., Karalashvili L., Kikalishvili L., Chakhunashvili K., Kakabadze Z. CHALLENGES AND MANAGEMENT OF CONGENITAL ABDOMINAL WALL DEFECTS (REVIEW).....	24
Skrypko V., Pasko A., Churpiy I., Kovalenko A., Zaplutanov V. SURGICAL PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM IN PATIENTS OPERATED ON THYROID GLAND	34
Тусупкалиев А.Б., Гайдай А.Н., Бермагамбетова С.К., Аниюлине Р. ГИПЕРТЕНЗИЯ БЕРЕМЕННЫХ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ.....	40
Grygorov S., Poberezhnik G., Grygorova A. ACTUAL ISSUES OF ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS (REVIEW)	46
Шишнияшвили Т.Э., Суладзе Н.Н., Беридзе М.А., Манджавидзе Н.А. БИОСУБСТРАТЫ – ИНДИКАТОРЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....	51
Wollina U., Schönlebe J., Langner D. BASAL CELL CARCINOMA OF THE FOOT – TWO CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW	55
Павлишин Г.А., Кибар О.Д., Фурдела В.Б., Галиаш Н.Б., Сарапук И.М. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: СИНДРОМ ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЙОДА.....	60
Дильмагамбетов Д.С., Танжарыкова Г.Н., Алмагамбетова А.С., Еремкбаева К.Ж., Досбаев А.С. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ	65
Khukhlina O., Antoniv A., Kanovska L., Matushchak M., Vivsyanuk V. INTENSITY OF THE ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM AND OXIDATIVE STRESS FACTORS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOLIVER DISEASE DEPENDING ON THE FORM OF CHRONIC KIDNEY DISEASE	71
Shapochka D., Shapochka T., Seleznyov O., Matveeva A., Dudin V. USE OF CIRCULATING TUMOR DNA FOR DETECTION OF BRAF V600E MUTATION AND TREATMENT MONITORING IN MELANOMA PATIENTS	76
Espenbetova M., Zhumanbayeva Z., Krykpayeva A., Amrenova K., Glushkova N. TREATMENT OF TOXIC THYROID ADENOMA BY THE ETHANOL DESTRUCTION METHOD	81
Квирквелия Н.Б., Шакаришвили Р.Р., Канашвили Т.Т. ТРАНСФОРМАЦИЯ МИАСТЕНИИ В БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ ИЛИ ИХ СОЧЕТАНИЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	86
Забара А., Селезнева С., Дубина С., Синяченко О. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ	92

Karatieieva S., Muzyka N., Semenenko S., Bakun O., Kozlovskaya I. ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF WOUND MACROPHAGES UNDER THE INFLUENCE OF INTRAVENOUS OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES AND INFLAMMATORY PROCESSES OF SOFT TISSUES.....	98
Mariamidze A., Gogiashvili L., Khardzeishvili O., Javakhishvili T., Makaridze D. MOLECULAR BASIS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR AND CYCLIN E EXPRESSION INTERDEPENDENCE IN BASAL-LIKE SUBTYPE OF INVASIVE BREAST CARCINOMA.....	101
Kankava K., Kvaratskhelia E., Burkadze G., Kokhleidze I., Gogokhia N., Abzianidze E. LINE-1 METHYLATION IN BLOOD AND TISSUES OF PATIENTS WITH BREAST CANCER	107
Lyadova T., Ognivenko O., Rzhavska O., Zagorodneva O., ¹Volobueva O. POLYMORPHISM PREVALENCE OF TLR 9 TYPE GENE IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS-INFECTION.....	112
Kikalishvili N., Beriashvili R., Muzashvili T., Burkadze G. SPECIFICITIES OF ENDOMETRIAL PROLIFERATION/STEM CELL INDEX DISTRIBUTION IN ENDOMETRIOID CARCINOMA OF DIFFERENT GRADE OF MALIGNANCY.....	117
Telia A.A., Telia A.Z., Machavariani K., Telia Z. SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC ASTHMA AND RHINITIS	123
Kovach I., Buniatian K., Makarevych A., Verbyts'ka A., Gargin V. INFLUENCE OF TRICALCIUM SILICATE ON COURSE OF TRAUMATIC PULPITIS	130
Maruschak A., Shorikov E., Timofichuk I., Davydenko I., Slobodyan K. PATHOMORPHOLOGY OF THE MYOCARDIUM, KIDNEY AND LIVER IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS TREATED WITH SHORT AND LONG-TERM USE RAMIPRIL AND CANDESARTAN.....	135
Исаев Т.К., Масалимова А.Е., Магзумова Р.З. SWOT-АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ЛИЧНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ЭКОНОМИСТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ.....	143
Совгиря О.В. ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ПРОБЛЕМЫ УКРАИНЫ И ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ ГОСУДАРСТВ	153
Buletsa S., Drozd O., Yunin O., Mohilevskyi L. MEDICAL ERROR: CIVIL AND LEGAL ASPECT.....	161
Shevchuk O., Rzhavska O., Korop O., Pyliuha L. IMPLEMENTATION OF DRUG ADDICTS RIGHT TO HEALTH PROTECTION (SEPARATE ASPECTS).....	166
Gaprindashvili A., Berashvili D., Mikaia G., Bakuridze A. STUDY OF PHYSICAL AND TECHNOLOGICAL FEATURES AND CHEMICAL COMPOSITION OF CLAYS PREVALENT IN ADJARA REGION.....	172
Бокебаев Ж.Т., Кукиев И.С., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е., Драганов К.В. РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО АНГИОГЕНИНА ЧЕЛОВЕКА В ГЕЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ НА МОДЕЛИ ПЛОСКОСТНОЙ КОЖНО-МЫШЕЧНОЙ И ЛИНЕЙНОЙ РАНЫ	177
Tsertsvadze A., Ebralidze L., Berashvili D., Matchutadze I., Bakuridze A. EXTRACTION AND CHARACTERIZATION OF HUMIC SUBSTANCES FROM SPHAGNUM PEAT PELOIDS	182
Vadachkoria Z., Manjavidze N., Pagava K. HOMAGE TO PROFESSOR IRAKLI PAGAVA (1918-1988).....	188

НАУКА

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

¹Джиджихадзе Р.С., ²Киселев А.М., ¹Древаль О.Н., ¹Лазарев В.А., ³Поляков А.В.

¹Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение дополнительного профессионального образования Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования, кафедра нейрохирургии; ²Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"; ³Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Городская Клиническая Больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента Здравоохранения г. Москвы, Россия

Бурное развитие минимально инвазивной нейрохирургии связано с широкой доступностью и распространением высокоинформативных нейровизуализационных технологий. Нейрохирургам часто приходится сталкиваться с проблемой выбора наиболее оптимального метода лечения в поиске минимизации хирургической агрессии. В течение нескольких десятилетий в хирургическом лечении аневризм птериональная краниотомия являлась традиционным доступом для большинства аневризм передних отделов артериального круга большого мозга и верхних отделов основной артерии [24]. Однако, при критическом анализе становится понятным, что «сопутствующий ущерб» тканей в процессе краниотомии не связан с непосредственной целью хирургического вмешательства. Эти негативные последствия влияют на ближайшее и долговременное восстановление больных, пролонгируются сроки госпитализации, что приводит к длительной потере трудоспособности и соответственно экономическим затратам [5,9,12,15,19-23].

Популяризация концепции «keyhole» хирургии связана с возможностью точного предоперационного планирования, усовершенствования микронейрохирургической техники, интраоперационного контроля в виде флюоресцентной ангиографии, видеоэндоскопической ассистенции и нейрофизиологического мониторинга, что позволяет сфокусироваться на точности, эффективности и безопасности оперативного вмешательства. Важно, что минимально инвазивные доступы позволяют минимизировать ятрогенную травматизацию посредством создания индивидуального хирургического коридора. Принцип «индивидуального» доступа к церебральным аневризмам сводится к использованию нескольких минимально инвазивных доступов в зависимости от конкретной нейровизуализационной картины в сравнении с используемым ранее алгоритмом и выбором птериональной краниотомии на все аневризмы передних отделов артериального круга большого мозга.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения минимально инвазивных доступов в хирургическом лечении церебральных аневризм. Обсуждаются современные принципы "keyhole" хирургии и дифференцированный подход к лечению церебральных аневризм.

Материал и методы. В период с 2013-2017 гг. на клинических базах кафедры нейрохирургии ФГБОУ

ДПО РМАНПО и отделения нейрохирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ» проведено лечение 240 больных с 246 церебральными аневризмами. У 4 больных было 2 и у 1 пациентки 3 аневризмы. Возраст больных варьировал в пределах от 30 до 85 лет (в среднем, 54 года). Соотношение мужчин/женщин 72:168.

Всем больным выполнена спиральная КТ (СКТ) ангиография с 3D реконструкцией. Использован дифференцированный подход при выборе "keyhole" доступа в зависимости от локализации аневризм и ее размеров, строения виллизиева круга и наличия кровоизлияния (таблица). При аневризмах передней мозговой-передней соединительной артерии, М1 сегмента средней мозговой артерии, супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии предпочтение всегда отдавали супраорбитальной краниотомии (СОК) через разрез по брови. 8 (3,3%) больных при аневризмах в устье каллезомаргинальной артерии также выполнялся супраорбитальный "keyhole" доступ. У 2 пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями (САК) на фоне разрыва аневризм передней соединительной артерии выявлены неразорвавшиеся аневризмы в устье каллезомаргинальной артерии. При аневризмах бифуркации средней мозговой артерии (СМА) методом выбора рассматривали миниптериональный доступ. При коротком М1 сегменте (менее 15 мм) клипирование осуществлялось из супраорбитального доступа. Миниорбитозигоматическая краниотомия (МОЗК) выполнялась при офтальмических аневризмах, пациентам с крупными аневризмами и пациентам с аневризмами верхних отделов основной артерии. Двум пациентам выполнен супраорбитальный контрлатеральный доступ с целью клипирования офтальмических аневризм. Транспальпебральная краниотомия (ТПК) выполнялась пациентам преимущественно с неразорвавшимися аневризмами, при тонкой или светлой брови и хорошо выраженной естественной складке верхнего века.

Миниптериональная краниотомия (МПК) была методом выбора для пациентов с аневризмами бифуркации средней мозговой артерии.

Тактика выбора хирургического доступа и определение стратегии лечения значительно варьировали от пациента к пациенту. В целом, при сложных крупных и гигантских аневризмах методом выбора рассматривали более широкие доступы от латерального супраорби-

Таблица. Показатели распределения локализации аневризм и выполненного "keyhole" доступа

Локализация аневризм	"Keyhole" доступ			
	СОК	МПК	МОЗК	ТПК
ПСА	110	-----	7	12
ЗСА	10	10	5	11
ОА	10	3	5	7
СМА М1	3	-----	-----	-----
СМА М1-М2	2	47	-----	-----
БА	-----	-----	3	-----
Итого	135	60	20	25

тального доступа, классической птериональной краниотомии до орбитозигматического доступа с его различными модификациями. Мы также не рассматривали "keyhole" доступы у пациентов в состоянии декомпенсации (Hunt-Hess IV-V) при массивных суб-арахноидальных кровоизлияниях и больших паренхиматозных гематомах, сопровождающихся отеком мозга и внутричерепной гипертензией. Большинству из этих больных наряду с клипированием выполнялась широкая декомпрессия.

Выбор кандидатов на МИХ. Основным принципом МИХ является адекватный подбор пациентов. Поэтому пациентам необходима весьма тщательная предоперационная оценка. В целом использование минимально инвазивных доступов позволяет клипировать аневризмы любой локализации передних отделов артериального круга большого мозга и верхних отделов основной артерии. Хотя имеется несколько довольно значимых предостережений. Полноценное планирование, значительный опыт работы через традиционные доступы и взвешенная оценка всех «за» и «против» будущего минидоступа позволяют достичь наилучший результат для пациента. В первую очередь, с пациентом обсуждаются возможные альтернативы доступов и кожных разрезов. Критично оценивается лицевая анатомия. Склонность к образованию келоидных рубцов является противопоказанием, в частности для супра- и трансорбитальных доступов. Всем больным с подозрением на САК выполняется нативная СКТ, которая дополняется контрастированием и 3D реконструкцией церебральных сосудов. Если САК при КТ не подтверждается, но имеется менингеальная или общемозговая симптоматика, то выполняется люмбальная пункция. Всем пациентам предоперационно выполняется КТ в костном режиме с реконструкцией в трех плоскостях, для оценки размера лобных пазух, глубины ольфакторной ямки, наличия пневматизации переднего наклоненного отростка. Доступ оптимально планируется вне лобной пазухи, хотя крупные пазухи не являются противопоказанием к трансорбитальным доступам. Однако риск инфекции и ликвореи значительно возрастает. Порой при больших лобных пазухах приходится формировать краниотомию латеральнее, что может изменять траекторию доступа. При высоком риске пенетрации пазухи, пациентам устанавливается люмбальный дренаж на

периоперативный период. Обязательным является герметичное ушивание твердой мозговой оболочки, нередко с пластикой и использованием клея.

Основные принципы "keyhole" хирургии аневризм. Правильная укладка пациента и необходимая ротация головы являются весьма значительными в "keyhole" хирургии. В зависимости от выбранного доступа и индивидуальной нейровизуализационной картины пациент укладывается на операционном столе на спине с возвышением головы над уровнем сердца, запрокидыванием головы книзу и поворотом в противоположную сторону от 15° до 60° в зависимости от патологии. Как правило, укладка идентична таковой под птериональную краниотомию. При аневризмах средней мозговой артерии голова ротируется не более чем на 10-15°. При аневризмах супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии достаточно 20-30°. При аневризмах комплекса передней мозговой – передней соединительной артерии (ПМА-ПСА) угол поворота головы в противоположную сторону составляет не менее 40-60°. При этом область скулового отростка является высшей точкой головы. Такая позиция обеспечивает гравитационное отведение лобной доли от передней черепной ямки, облегчая в последующем субфронтальный доступ. При выборе СОК или МОЗК разрез выполняется непосредственно по брови. При этом бровь не сбивается. После обработки области брови антисептическими растворами разрез кожи осуществляется, начиная от уровня зрачковой линии и продолжаясь латерально в пределах брови, иногда распространяясь на несколько миллиметров латерально. Несмотря на свои малые размеры, СОК обеспечивает адекватный обзор параселлярного пространства, передней/средней черепных ямок (ПЧЯ/СЧЯ) и комплекса ПМА-ПСА и хиазмы (рис. 1).

МОЗК позволяет визуализировать аналогичные структуры, однако за счет включения в единый костный лоскут верхней стенки орбиты, значительно облегчается доступ к параселлярному пространству, еще более нивелируется необходимость в работе ретрактором, создается дополнительное пространство и свобода при манипуляции микроинструментами. Увеличивается обзор ПЧЯ и СЧЯ, а также верхних отделов ската посредством увеличения вертикального обзора. Значимым моментом является увеличение вертикального обзора (рис.2).

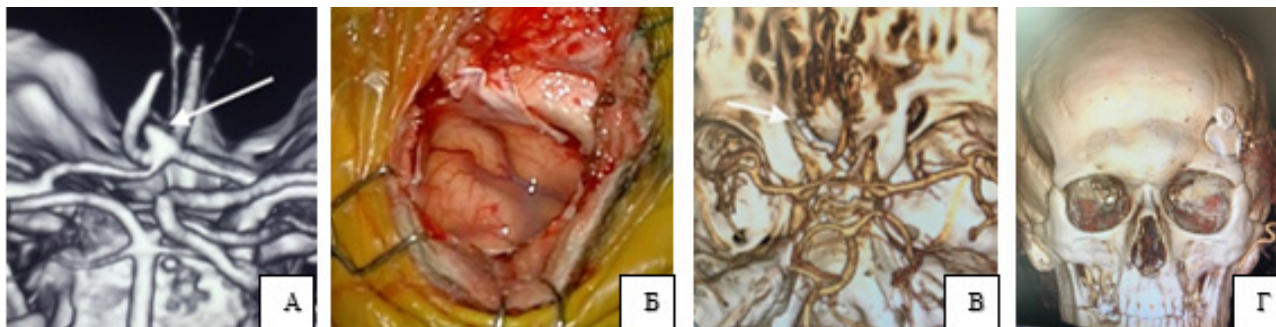


Рис. 1. А – СКТ ангиография, аневризма в области передней соединительной артерии (стрелка),
Б – интраоперационный вид после супраорбитальной краниотомии и вскрытия твердой мозговой оболочки,
В – СКТ ангиография, визуализируется клипса (стрелка),
Г – КТ с реконструкцией, визуализируется костный дефект после супраорбитальной краниотомии слева

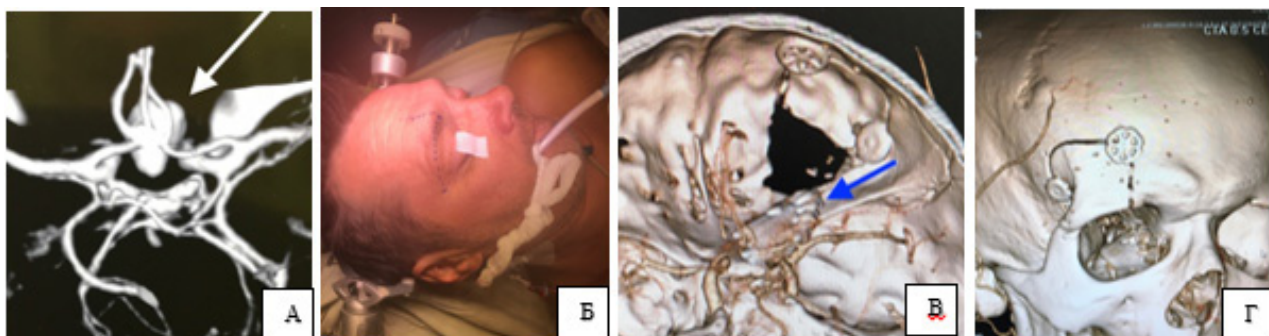


Рис. 2. А – СКТ ангиография, гигантская аневризма в области передней соединительной артерии (стрелка),
Б – интраоперационный вид, планирование кожного разреза по брови,
В – СКТ ангиография после операции, визуализируются клипсы (стрелка),
Г – КТ с реконструкцией, визуализируется костный дефект после миниорбитозигматической краниотомии справа

Транспальпебральная орбито-фронтальная краниотомия несмотря на свою новизну в нейрохирургии зарекомендовала себя как доступ к основанию передних отделов черепа с превосходными косметическими и функциональными исходами. Основные различия с МОЗК в том, что разрез кожи осуществляется по естественной складке верхнего века от уровня супраорбитального отверстия длиной 3,5-4 см. Такой кожный разрез закамуфлирован в естественной складке верхнего века и осуществляется ниже проекции супраорбитального и лобной ветви лицевого нервов, что исключает соответствующие осложнения и обе-

спечивает превосходный косметический результат. Тонкая кожа в области века способствует быстрому заживлению раны. Следствием этих факторов является быстрое восстановление пациентов, их ранняя активизация и удовлетворенность. Краниотомия идентична МОЗК. Расширение углов атаки и хирургических коридоров как при МОЗК, так и при ТПК возможно посредством дополнительной резекции крыши орбиты, переднего наклоненного отростка и крыльев основной кости. Эти манипуляции позволяют получить микрохирургический вид как при традиционном птериональном или орбитозигматическом доступах.

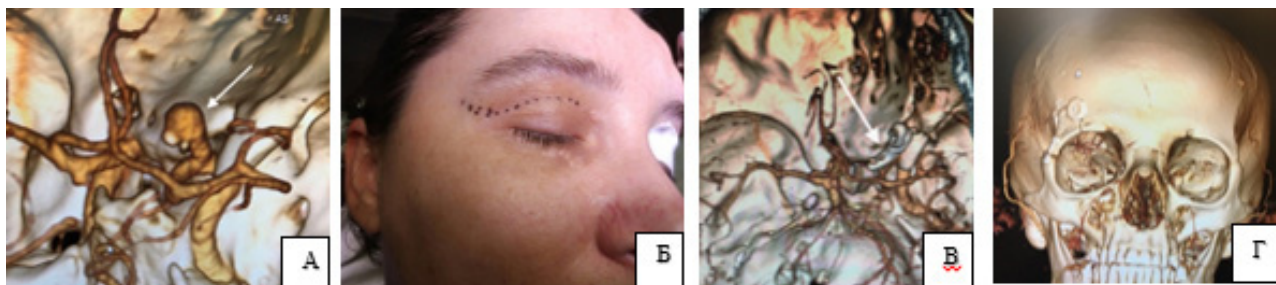


Рис. 3. А – СКТ ангиография, каротидно-офтальмическая аневризма справа (стрелка),
Б – интраоперационный вид, планирование кожного разреза по естественной складке верхнего века,
В – СКТ ангиография после операции, визуализируется клипса (стрелка),
Г – КТ с реконструкцией, визуализируется костный дефект после транспальпебральной орбитофронтальной краниотомии справа

Миниптериональный доступ представляет собой миниатюрный прообраз классической птериональной краниотомии. Однако атравматичность доступа несравнима с классической ПТК. Разрез мягких тканей практически в 2 раза меньше и центром его является проекция сильвиевой щели. Поэтому МПК является методом выбора при аневризмах СМА.

Любые костные выступы в области передней черепной ямки особенно при СОК резецируются. Ранняя максимальная релаксация мозга, которая достигается посредством широкого вскрытия базальных цистерн и диссекцией сильвиевой щели создает дополнительные пространства для работы микроинструментами. Немаловажно адекватное нейроанестезиологическое пособие. После верификации анатомических ориентиров и осуществления проксимального контроля выполняется клипирование шейки аневризмы с использованием традиционной техники. Затем проводится инспекция клипсы и исключение повреждения перфорантов, с использованием интраоперационной ангиографии с индоцианином зеленым, также в ряде случаев, в частности при аневризмах в устье задней соединительной артерии и основной артерии, проводится эндоскопическая ассистенция. В конце оперативного вмешательства твердая мозговая оболочка ушивается герметично. Костный лоскут фиксируется минипластинами. При необходимости в зоне пропила особенно после супраорбитального доступа возможно использование быстротвердеющих пластмасс, что улучшает косметический эффект. Дренирования, учитывая малые размеры краниотомии, не проводится. Тщательно ушиваются мягкие ткани и кожа с использованием внутрикожного шва. В послеоперационном периоде всем больным проводится нативная компьютерная томография и ангиография.

Результаты и их обсуждение. Выбор миниинвазивного доступа диктовался множеством факторов: индивидуальной нейровизуализационной картиной, наличием геморрагии, ее объемом и распространением, тяжестью состояния пациента, наличием ангиоспазма, также, как и ожидаемым курсом течения заболевания. У большинства пациентов (157 - 65,4% больных) среди 240 оперированных больных имели место САК. Из них 97 (40,4%) пациентов оперированы в остром периоде. Из 157 пациентов с САК, 130 (82,8%) пациентов имели степень I-II по шкале Hunt-Hess, по шкале Fisher - I-II. 10 (6,4%) больных, оперированных в острейшем периоде САК, были по Hunt-Hess III, Fisher 3. Неразорвавшиеся аневризмы верифицированы у 83 (34,5%) пациентов. В нашей серии преобладали пациенты с аневризмами передних отделов виллизиева круга и составили 237 (98,7%). С аневризмами задней циркуляции было 3 (1,3%) пациента.

У 15 (6,2%) пациентов с аневризмами в области супраклиноидного отдела внутренней сонной артерии (ВСА) дебютом заболевания был парез глазодвигательного нерва, на фоне САК парез III нерва отмечен у 3 пациентов.

Все аневризмы были полностью выключены из мозгового кровотока, что подтверждено как интраоперационным вскрытием аневризм с последующим контролем с использованием ICG – ангиографии, так и выполнением контрольной 3D СКТ ангиографии в послеоперационном периоде. У 12 (5%) больных, помимо клипирования, выполнено окутывание хирургической марлей пришеечных отделов. Серьезных перманентных доступ-ассоциированных осложнений или летальных случаев в группе больных не выявлено.

Интраоперационный разрыв аневризмы имел место у 8 (3,3%) больных. Разрыв аневризмы возник при ее диссекции и не был связан с ретракцией мозга. Во всех случаях аневризмы успешно клипированы без неврологических последствий.

Послеоперационные осложнения оценивались в сроки 2 недель, 6 месяцев, 1 года. После МПК у всех больных была транзиторная гипестезия в височной области, что было ожидаемо и поэтому не расценивалось как осложнение. Тем не менее, область гипестезии значительно меньше в сравнении с исходами после классической птериональной краниотомии. У 11 (18,3%) пациентов при катamnестической оценке в сроки до 10 месяцев отмечены минимальная дисфункция в области височно-нижнечелюстного сустава и симптомы атрофии височной мышцы в области краниотомии.

После СОК, МОЗК и ТПК периорбитальная отечность отмечалась у всех пациентов и не расценивалась как осложнение, поскольку полностью регрессировала в сроки 3-5 дней после вмешательства. Гипестезия в лобной области отмечена у 150 (88,2%) пациентов. К сроку в 6 месяцев у 162 (95,3%) пациентов отмечен полный регресс. Алопеции в области брови не отмечено.

У больных с парезом глазодвигательного нерва в дооперационном периоде практически полный регресс отмечался в сроки от 1 до 3 месяцев. Послеоперационная ликворея отмечена у 7 (2,9%) пациентов, что потребовало установки люмбального дренирования сроком на 5 дней. В 2 (0,83%) наблюдениях пациентам выполнена пластика фистул лобной пазухи. У 2 (0,83%) пациентов отмечены инфекционные осложнения со стороны послеоперационной раны, что потребовало пролонгированное назначение антибактериальных препаратов. Офтальмологических осложнений не выявлено. Послеоперационный косметический результат в сроки 3 и 6 месяцев оценивался пациентами как превосходный (рис.4).

Минимально инвазивная хирургия аневризм зарекомендовала свою эффективность и безопасность при правильном подборе пациентов [1,2,6-8,10,11,13,14,16-18]. Однако, основной критицизм МИХ связан с малым трепанационным окном и ограничением в работе микроинструментами, что теоретически может ставить под угрозу хирургическое вмешательство. В ответ на эти претензии проведен ряд анатомических работ, сравнивающих углы атаки и обзор при МИХ и традиционных доступах, значи-



Рис. 4. Общий вид пациентов после миниинвазивных доступов. А – вид пациентки после ТПБ, Б – вид пациента после МПК, В – вид пациентки после СОК, Г – вид пациента после МОЗК

мой разницы не выявлено [7,8,10,16,17]. В настоящее время стало понятно, что минимально инвазивные технологии во многом вытесняют традиционные расширенные доступы, которые могут сопровождаться серьезными осложнениями и порой приводить к инвалидизации пациентов. Однако основным вопросом является: кому из пациентов показаны минидоступы в хирургии аневризм? Во-первых, это пациенты с неразорвавшимися аневризмами, за исключением сложных и гигантских аневризм [1,10,14,22]. Однако, в условиях освоения техники "keyhole" доступов и накопления опыта работы в узком операционном поле стало возможно выполнять операции пациентам с крупными и гигантскими аневризмами. Вопрос стоял только в определении адекватного доступа для конкретного пациента. Во-вторых, это пациенты с САК, находящиеся в компенсированном состоянии, т.е. I-II, реже III группы по шкале Hunt-Hess - больные без симптомов внутричерепной гипертензии и массивного отека мозга, больные с САК 1-3 по Fisher. Вопрос о показании минидоступов в остром периоде всегда весьма индивидуален и базируется на многих критериях. В нашей серии 10 пациентов оперированы в ранние и ультранние сроки. Несмотря на массивные кровоизлияния (Fisher 3), при определении показаний руководствовались тем фактом, что в ранние сроки еще не запущены механизмы вторичного повреждения головного мозга: внутричерепная гипертензия, сосудистый спазм и нахождение пациентов в компенсированном и субкомпенсированном состоянии. Пациенты с гидроцефалией в остром периоде САК тоже могут быть хорошими кандидатами для МИХ поскольку на фоне вентрикулостомии переднего рога или вскрытия терминальной пластинки 3 желудочка возникает быстрая релаксация мозга, что позволяет оперировать этих больных в ранние сроки. В ходе исследований нами установлены и противопоказания к МИХ аневризм. Это больные с массивными кровоизлияниями, паренхиматозными и желудочковыми гематомами, проявлениями внутричерепной гипертензии. Эти больные требуют традиционного подхода с адекватной декомпрессией и контролем внутричерепного давления. Такой подход поддерживается большинством авторов © GMN

[9,12,14,15,18,21-23].

Нередко дебаты возникают о действиях нейрохирурга в условиях минидоступа при интраоперационном разрыве аневризмы. Следует отметить, что после вскрытия твердой мозговой оболочки используется традиционная микрохирургическая техника, значимыми принципами которой являются: ранняя релаксация мозга, ранний проксимальный и дистальный контроль артерии, минимизация ретракции, диссекция арахноидальной оболочки и спайк острым путем, адекватное выделение пришеечных отделов аневризмы, исключение тракции купола аневризмы, особенно при ранних операциях. При необходимости использование коротких периодов временного клипирования (до 3 минут). Тактика действий нейрохирурга в условиях минидоступа при состоявшемся интраоперационном разрыве аневризмы ничем не отличается от таковой при классических доступах. При этом минимизировать подобный риск необходимо уже на дооперационном этапе посредством правильного подбора пациентов, исключения тяжелых и декомпенсированных больных. Важна тщательная оценка данных нейровизуализации. Аневризмы сложной конфигурации, билистерные аневризмы требуют традиционного доступа.

Для оптимизации визуализации в ряде случаев используется эндоскопическая ассистенция и флуоресцентная интраоперационная ангиография с индоцианином зеленым [1-4,11]. В нашей серии флуоресцентная ангиография выполнена 50 (22,9%) больным, эндоскопическая ассистенция 75 (31,2%) пациентам.

Нейроэндоскопическая ассистенция играет значимую роль при "keyhole" доступах, поскольку способствует улучшению визуализации и освещения в условиях маленькой и глубокой операционной раны. Позволяет спланировать клипирование аневризмы, оценить правильность положения клипсы на шейке аневризмы и исключить попадание перфорантов между браншами клипсы [1-3,11,18-21].

Полученные в результате проведенного исследования данные подтверждают высокую эффективность и безопасность минимально инвазивных вмешательств при хирургическом лечении больных церебральными аневризмами.

Заключение. В свете бурного развития эндоваску-

лярной хирургии использование альтернативных минимально инвазивных технологий довольно актуально. МИХ в лечении разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм продолжает развиваться. Поскольку минидоступы более сфокусированы, основной принцип успеха операции – это адекватный подбор пациентов. Минимизация хирургической агрессии способствует снижению числа доступ-ассоциированных осложнений, быстрой активизации и социальной адаптации больных, снижению койко-дней и прямых затрат на лечение пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джинджихадзе Р.С., Древал О.Н., Лазарев В.А., Камбиев Р.Л. Супраорбитальная keyhole краниотомия в хирургии аневризм переднего отдела Виллизиева круга Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016;(5):78-84.
2. Джинджихадзе Р.С., Древал О.Н., Лазарев В.А., Камбиев Р.Л., Богданович И.О., Давудов А.М. Keyhole доступы в хирургии аневризм передних отделов артериального круга большого мозга. Нейрохирургия. 2017;(1):23-30.
3. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Ткачев В.В., Годков И.М., Дмитриев А.Ю., Завалишин Е.Е. Применение ассистирующей эндоскопии в хирургии аневризм сосудов головного мозга. Нейрохирургия. 2007;(3):18-25.
4. Элиава Ш.Ш., Шехтман О.Д., Пилипенко Ю.В., Окишев Д.Н., Хейреддин А.С., Кисарьев С.А. и др. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином в хирургии аневризм головного мозга. Первый опыт применения и обзор литературы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2015;(1):33-41.
5. Abdel Aziz K, Bhatia S, Tantawy M, Sekula R, Keller J, Froelich S, et al. Minimally invasive transpalpebral “eyelid” approach to the anterior cranial base. Neurosurgery 2011;69(2 Suppl Operative): ons195–ons206.
6. Boachene K, Lim M, Chu E, Quinones-Hinojosa A. Transpalpebral orbitofrontal craniotomy: a minimally invasive approach to anterior cranial vault lesions. Skull Base 2010;(20): 237–244.
7. Cheng C, Nogichi A, Dogan A, Anderson G, Hsu F, Mcmenomey S et al. Quantitative verification of the keyhole concept: a comparison of area of exposure in the parasellar region via supraorbital keyhole, frontotemporal pterional, and supraorbital approaches Laboratory investigation J Neurosurg. 2013;(118):264–269.
8. Chen L, Tian X, Zhang J, Huang Y, Chen E, Lan Q Is eyebrow approach suitable for ruptured anterior circulation aneurysms on early stage: a prospective study at a single institute. Acta Neurochir. 2009;(151):781–784.
9. Figueiredo EG, Deshmukh P, Nakaji P, Crusius MU, Crawford N, Spetzler RF, Preul MG The minipterional craniotomy: technical description and anatomic assessment. Neurosurgery. 2007;61(ONS Supplmt 2): ONS256–ONS264.
10. Fischer G, Stadie A, Reisch R, Hopf N, Fries G, Bocher-Schwarz, van Lindert E, Ungersbock K, Knosp E, Oertel J, Perneczky A. The keyhole concept in aneurysm surgery: results of the past 20 years. Neurosurgery. 2011; 68 (ONS Supplmt 2): ONS045–ONS051.
11. Fries G, Perneczky A. Endoscope-assisted brain surgery: part 2 – analysis of 380 procedures. Neurosurgery. 1998;(42):226–231.
12. Lan Q, Gong Z, Kang D, Zhang H, Qian Z, Chen J et al. Microsurgical experience with keyhole operations on intracranial aneurysms. Surg Neurol. 2006;(66):S1:2–S1:9.
13. Lee Warren W, Grant G. Transciliary orbitofrontozygomatic approach to the lesions of the anterior cranial fossa. Neurosurgery. 2009;(64) [Suppl 2]:ons324–ons330.
14. Paladino J, Mrak G, Miklic P, Jednacak H, Mihaljevic D. The keyhole concept in aneurysm surgery—a comparative study: keyhole versus standard craniotomy. Minim Invas Neurosurg. 2005;(48):251–258.
15. Park HS, Park SK, Han YM. Microsurgical experience with supraorbital keyhole operations on anterior circulation aneurysms. J Korean Neurosurg Soc. 2009;(46):103–108.
16. Perneczky A, Reisch R, Keyhole approaches in neurosurgery. Vol.1 Concept and Surgical Technique. 2008; 301p.
17. Reisch R, Marcus H, Hugelshofer M, Koechlin N, Stadie A, Kockro R. Patients cosmetic satisfaction, pain, and functional outcomes after supraorbital craniotomy through an eyebrow incision. J Neurosurg. 2014; (121):730–734.
18. Reisch R, Perneczky A: Ten-year experience with the supraorbital subfrontal approach through an eyebrow skin incision. Neurosurgery 2005;(57),(4 Suppl):242–255.
19. Reisch R, Stadie A, Kockro R, Hopf N. Keyhole concept in neurosurgery. World neurosurgery. 2013;(79):s17.e9–s17.
20. Teo C, Sughrue M. Principles and practice of keyhole brain surgery. Georg Thieme Verlag.; 2015.
21. Van Lindert E, Perneczky A, Fries G, Pierangeli E. The supraorbital keyhole approach to supratentorial aneurysms: concept and technique. Surg Neurol. 1998;(49):481–490.
22. Wong JHY, Tymanski R, Radovanovic I, et al. Minimally invasive microsurgery for cerebral aneurysms. Stroke. 2015;(46):2699–2706.
23. Wongsirisuwan M, Ananthanandorn A, Prachasinchai P. The comparison of conventional pterional and transciliary keyhole approaches: pro and con. J Med Assoc Thai. 2004; 87(8):891–897.
24. Yasargil MG, Fox JL, Ray MW: The operative approach to aneurysms of the anterior communicating artery, in Krayenbühl H (ed): Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Vienna, Springer Verlag, 1975; (vol 2):113–170.

SUMMARY

MINIMALLY INVASIVE SURGERY OF CEREBRAL ANEURYSMS

¹Dzhindzhikhadze R., ²Kiselev A., ¹Dreval O.,
¹Lazarev V., ³Polyakov A.

¹Russian medical academy of continuing professional education, Department of neurosurgery; ²Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; ³City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtseva, Moscow, Russian Federation

Minimally invasive neurosurgery has significantly evolved over the last several decades. This is due to the improvement of neurodiagnostics, microneurosurgical techniques, neuroanesthesiology and intraoperative imaging.

Aim - authors present the results of the use of minimally invasive surgery (MIS) in cerebral aneurysms.

In the period 2013-2017, we used 4 minimally invasive approaches in 240 patients with 246 aneurysms. The choice of surgical approach was determined after a thorough evaluation of the intracranial structures and aneurysms. We retrospectively evaluated outcomes, postoperative complications and cosmetic result after MIS. On average, the catamnesis was 6-12 months.

Mortality, disability or serious permanent approach-related complications in our group have not been noted. All patients had expected periorbital edema, which was

not regarded as a complication. Postoperative cosmetic result was assessed by patients as excellent. Minimally invasive surgery with adequate selection of patients is a safe and effective alternative to traditional approaches in cerebral aneurysm surgery. Rapid recovery of patients and a reduction in the duration of inpatient treatment with the possibility of fast social and labor adaptation after complex neurosurgical interventions is a priority necessity today.

Keywords: supraorbital craniotomy, transorbital craniotomy, keyhole, transpalpebral approach, minimally invasive neurosurgery, cerebral aneurysms.

РЕЗЮМЕ

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

¹Джиджихадзе Р.С., ²Киселев А.М., ¹Древаль О.Н., ¹Лазарев В.А., ³Поляков А.В.

¹Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение дополнительного профессионального образования Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования, кафедра нейрохирургии; ²Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"; ³Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Городская Клиническая Больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента Здравоохранения г. Москвы, Россия

Минимально инвазивная хирургия (МИХ) значительно эволюционировала последние несколько десятилетий, что связано с усовершенствованием нейродиагностики, микронейрохирургической техники, нейроанестезиологии и интраоперационной визуализации.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения минимально инвазивных доступов в хирургическом лечении церебральных аневризм. Обсуждаются современные принципы "keyhole" хирургии и дифференцированный подход в лечении церебральных аневризм.

В период 2013-2017 гг. использовано 4 минимально инвазивных доступа у 240 пациентов с 246 аневризмами. Выбор хирургического доступа определялся после тщательной оценки анатомии интракраниальных структур и аневризм, ретроспективно оценивали исходы, послеоперационные осложнения и косметический

результат после МИХ. В среднем катамнез составил 6-12 месяцев.

Летальности, инвалидизации или серьезных перманентных доступ-ассоциированных осложнений не отмечено. У всех больных была ожидаемая периорбитальная отечность, что не расценивалось как осложнение. Послеоперационный косметический результат оценивался пациентами как отличный.

Минимально инвазивная хирургия при адекватном подборе пациентов является безопасной и эффективной альтернативой традиционным доступам в хирургии церебральных аневризм. Быстрое восстановление пациентов и сокращение сроков стационарного лечения с возможностью скорейшей социальной и трудовой адаптации после сложных нейрохирургических вмешательств является приоритетной необходимостью в наши дни.

რეზიუმე

ცერებრალური ანევრიზმების მინიმალური ინვაზიური თერაპია

¹რ. ჯინჯიხაძე, ²ა. კისელევი, ¹ო. დრევალი, ¹ვ. ლაზარევი, ³ა. პოლიაკოვი

¹რუსეთის უწყვეტი პროფესიული განათლების აკადემია, ნეიროქირურგიის კათედრა;
²მოსკოვის სამხარეო მ. ვლადიმირსკის სახ. სამეცნიერო-კვლევითი კლინიკური ინსტიტუტი;
³ფ. ინოზემცევის სახ. მოსკოვის ჯანდაცვის დეპარტამენტის კლინიკური საავადმყოფო, რუსეთის ფედერაცია

უკანასკნელი რამდენიმე ათეული წლის განმავლობაში მინიმალურმა ინვაზიურმა ქირურგიამ მნიშვნელოვანი ცვლილებები განიცადა, რაც და-

კავშირებულია ნეიროდიაგნოსტიკის, მიკრონეიროქირურგიის, ინტრაოპერაციული ვიზუალიზაციის განვითარებასა და სრულყოფასთან.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ცერებრალური ანევრიზმების მკურნალობაში მინიმალური ინვაზიური ქირურგიის მეთოდის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება.

2013-2017 წწ. 240 პაციენტს ცერებრალური ანევრიზმებით (246) ჩაუტარდა ოპერაცია 4 მინიმალური ინვაზიური მიდგომის გამოყენებით. ქირურგიული მიდგომის ამორჩევა ხორციელდებოდა ინტრაკრანიალური სტრუქტურების და ანევრიზმის ანატომიური შეფასების შედეგად და ოპერაციული გართულებების და კოსმეტიკური შედეგების გათვალისწინებით. კატამნეზი მოიცავდა 6-12 თვეს.

ლეტალობა, ინვალიდიზაცია ან სხვა რაიმე სახის სერიოზული გართულებები არ გამოვლინდა. ყველა ავადმყოფს ჰქონდა მოსალოდნელი

პერიორბიტალური შეშუპება, რაც არ ფასდება, როგორც გართულება. ოპერაციის შემდგომი კოსმეტიკური შედეგი პაციენტების მიერ შეფასდა როგორც საუკეთესო.

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით სტატიის ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ პაციენტების ადეკვატური შერჩევის შემთხვევაში მინიმალური ინვაზიური ქირურგია ცერებრალური ანევრიზმების მკურნალობაში წარმოადგენს უსაფრთხო და ეფექტურ ალტერნატივას, ვინაიდან პაციენტების სწრაფი რეაბილიტაცია, სტაციონარული მკურნალობის ვადების შემცირება და სოციალური და შრომითი ადაპტაციის დროული შესაძლებლობა რთული ნეიროქირურგიული ჩარევის შემდეგ წარმოადგენს პრიორიტეტულ აუცილებლობას.

МЕТОДИКА ИМПЛАНТАЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ В ТОНКОКИШЕЧНОМ РЕЗЕРВУАРЕ НИЗКОГО ДАВЛЕНИЯ

^{1,2}Чигогидзе Т.Г., ^{1,2}Габунია Н.Г., ²Дочвири Т.З., ¹Турманидзе Н.П., ^{1,2}Манагадзе Л.Г.

¹Национальный центр урологии им. Ал. Цулукидзе, Тбилиси;

²Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Грузия

Вопросы деривации мочи после удаления мочевого пузыря или при его анатомо-функциональной несостоятельности по сей день являются актуальной проблемой урологии. Разработано множество способов, некоторые из которых применяются по сей день [1], однако они далеки от совершенства и своими результатами не удовлетворяют ни хирургов, ни больных. Передовая урологическая мысль всегда стремилась к созданию таких способов отведения мочи, при которых обеспечивается жизнедеятельность человека, максимально приближенная к физиологической, с издержками, не приводящими к психоэмоциональному дискомфорту пациента, т.е. к высокому показателю качества жизни [5,7].

В настоящее время после цистэктомии по поводу рака и неонкологических заболеваний все чаще выполняется операция по созданию искусственного мочевого резервуара из различных участков кишечника.

Проблемы обеспечения надежности и антирефлюксных свойств мочеточниково-кишечных анастомозов по сей день являются актуальными. Результаты исследований [3,4,6] показывают, что в резервуарах, из сегментов толстой кишки или смешанных – толсто-тонкокишечных сегментов, приоритет отдается формированию тоннеля в стенке толстой кишки и проведению мочеточника в просвет кишки через

этот тоннель. В тонкокишечных резервуарах формирование подслизистого тоннеля невозможно и, несмотря на предложенные многочисленные варианты создания мочеточниково-тонкокишечных анастомозов, разработка оптимальных вариантов – особенно имплантации расширенного мочеточника является актуальной проблемой [2].

Предоперационная подготовка включает: перевод больного на щадящую диету за неделю до операции, назначение препаратов для подавления микрофлоры кишечника. За день до операции пациентам давали препарат “Fortrans” для очистки кишечника. В остальном подготовка к операции предусматривала нормализацию функций сердечно-сосудистой, дыхательной и мочепочечной систем. У больных специфическим заболеванием проводили противотуберкулезную предоперационную подготовку. Для аугментации мочевого пузыря из непрерывного кишечника выключается 40-50 см подвздошной кишки, отступая от илеоцекального угла на 20-30 см. Целостность кишечного тракта восстанавливается путем наложения анастомоза между проксимальным и дистальным концами кишки. Накладывается однорядный анастомоз. Окно в брыжейке зашивается. Изолированный кишечный сегмент на сосудистой ножке детубулируется и реконфигурируется в виде латинских букв U или W. К медиальным краям

детубулированных кишечных петель 6-8 узловыми викриловыми швами 4.0 анастомозируется на интубаторах спатулированные и рассеченные на 1.0-1.5 см вдоль мочеточники. Без создания отдельных отверстий в стенке кишки, непрерывным швом из викрила 3.0 сшиваются соприкасающиеся края детубулированных кишечных петель, формируя «фар-тук». Только после этого завершается формирование мочевого резервуара.

Анастомоз мочеточников производится в нижней части детубулированной кишечной площадки – ниже места перегибов во время формирования резервуара. В конечной стадии, после формирования резервуара «низкого давления», имплантированные мочеточники топографически соответствуют треугольнику Льео, соответственно физиологии, к тому же это самое фиксированное место резервуара (рис. 1).

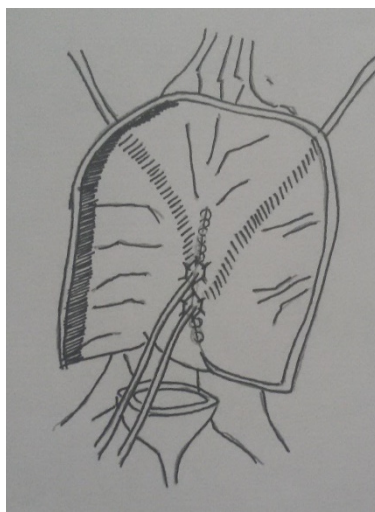
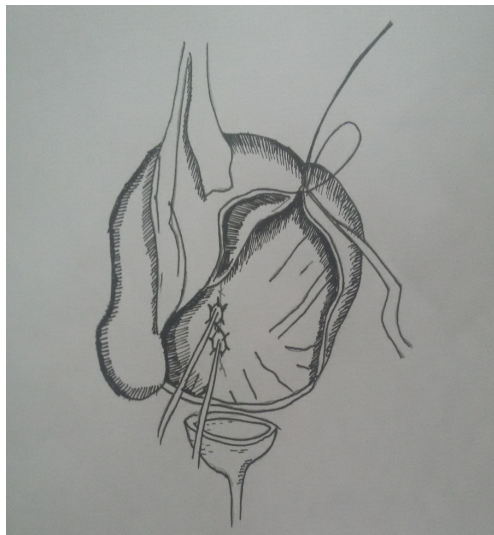


Рис. 1. Схематическое изображение реинплантации мочеточников

В ряде случаев мочеточники можно не пересаживать в кишечный трансплантат, если их устья не вовлечены в патологический процесс, нет расширения

мочеточников и пузырно-мочеточникового рефлюкса. Во всех остальных случаях целесообразнее одновременно с пластикой осуществлять и пересадку мочеточников в кишку.

Производится подготовка мочевого пузыря для наложения соустья. Верхушку мочевого пузыря отсекаем или рассекаем поперечно либо Т-образно для обеспечения широкого соустья между полостью мочевого пузыря и кишечным трансплантатом.

Накладывается анастомоз кишечного резервуара с шейкой мочевого пузыря - аугментаци, или уретрой – субституция.

Дренажная трубка с несколькими отверстиями устанавливается так, чтобы она дренировала полость мочевого пузыря и кишечного трансплантата. В месте выведения дренажной трубки на передней стенке брюшины, через контрапертуру выводят мочеточниковые катетеры - "single-J" 8 ch), добавочно через уретру ставят катетер "фолей".

В основе методов, позволяющих защитить верхние мочевые пути от ретроградного заброса мочи, лежат два физиологических принципа - нипельный и клапанный.

Нипельный заключается в формировании инвагината, который при погружении в мочевой резервуар равномерно сдавливается мочой со всех сторон.

Клапанный принцип также основан на законах гидравлики и заключается в формировании тоннеля в стенке резервуара. Формирование подслизистого тоннеля в тонкокишечный резервуар невозможно. Однако согласно предложенной методике, зафиксированный к задней стенке резервуара мочеточник, соответствующая топографии треугольника Льео, подвергается гидравлическому давлению даже при неполном резервуаре, что позволяет эффективно защитить верхние мочевые пути от рефлюкса.

Эффективность способа заключается также в том, что разнонаправленность мышечных волокон рассеченной кишечной стенки противодействует сближению краев анастомоза мочеточников, обеспечивая его просвет, тем самым препятствуя образованию стриктур в послеоперационном периоде (рис. 2).

В Национальном центре урологии им. А.П. Цуликдзе произведено 69 аугментаций мочевого пузыря с применением тонкокишечного резервуара низкого давления. (Первая подобная операция произведена в 1987 г. профессором Л.Г. Манагадзе). Из 69 пациентов 41 были женщины, 28 мужчин: интерстициальный цистит выявлен у 8 пациентов, нейрогенный мочевой пузырь – у 6 пациентов, везико-вагинальная фистула – у 2 пациентов, посттравматический микроцист (огнестрельное ранение) – у 1 пациента, туберкулезный микроцист – у 42 пациентов (18 из них были с одной почкой, в анамнезе – нефрэктомия из-за туберкулезного пионефроза).

После операции летальных случаев не зафиксировано, все пациенты были континентными, мочились сами (1-2 раза в день самокатетеризация). Пациенты

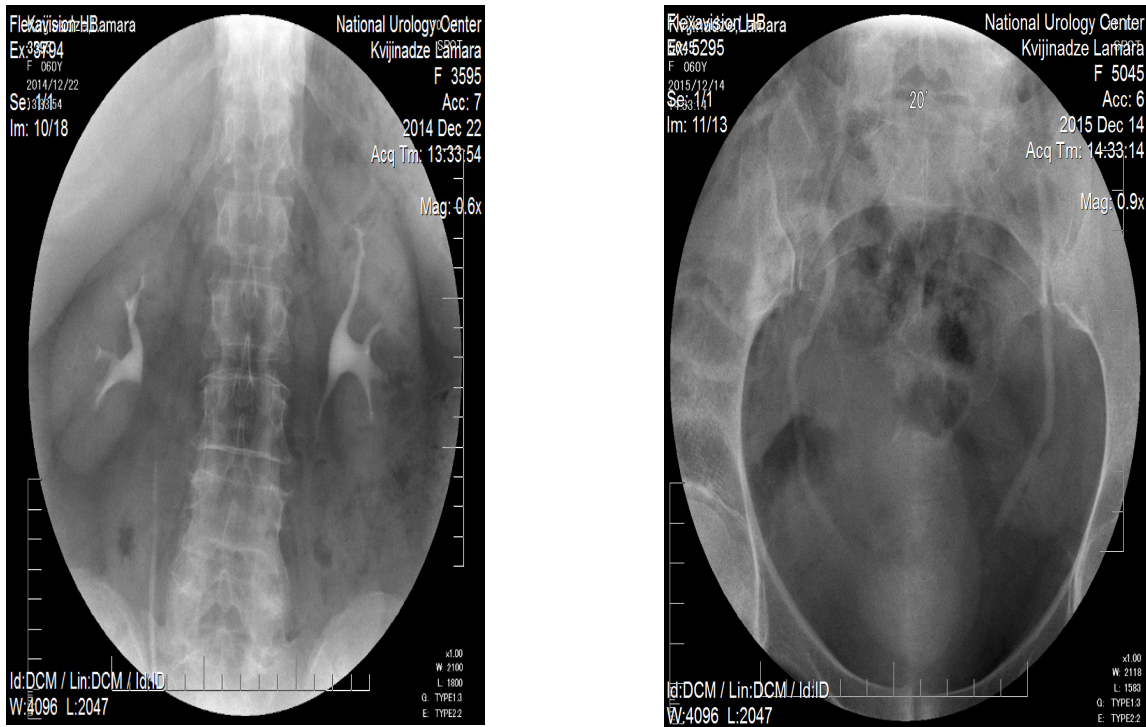


Рис. 2. Рентгеновские снимки (экскреторная урография) спустя 5 лет после операции

с нейрогенным пузырем были на самокатетеризации. У четырех мужчин случилась задержка мочи из-за гиперплазии простаты, произведена ТУР простаты. У 6 пациентов в резервуарах образовались камни, выполнена оптическая цистолитотрипсия. Клинически значимый рефлюкс ни у одного пациента не зафиксирован. 12 пациентам проведено уродинамическое исследование на аппарате «UromicLive». Цистометрия наполнения делалась в сидячем положении. Скорость инфузии физиологического раствора составила 30-40 мл/мин. Емкость, когда пациент ощущал, что резервуар наполнен, принята за вместимость резервуара. У всех пациентов базальное внутрирезервуарное давление было ниже 20 см/вд.

На развитие резервуарно-мочеточникового рефлюкса после реконструктивных операций на мочевом пузыре в большей степени влияет величина внутриполостного давления, нежели способ имплантации мочеточника.

В резервуарах низкого давления отмечалась доля бессимптомных рефлюксов, в то время как при высоком внутрирезервуарном давлении и при имплантации мочеточников в непрерывную кишку обратные забросы мочи в большинстве случаев сопровождаются уретерогидронефрозами и частыми атаками пиелонефрита, а также недержанием мочи в ночное время.

Предлагаемый способ мочеточничко-тонкокишечных резервуарных анастомозов имеет ряд существенных преимуществ:

1. Способ технически прост и может широко использоваться в урологических стационарах.
2. Не требует специального оборудования и инструментов.

3. Вероятность стенозирования на месте анастомоза и выполнения повторной операций по поводу осложнения весьма низкая; клинически значимых рефлюксов не выявляется. Все пациенты континентные.

Рекомендации:

Мочеточничко-кишечный анастомоз следует формировать по принципу «слизистая к слизистой», после завершения анастомоза между слизистыми тканями интерпозиция других тканей недопустима.

Хирург должен быть уверен, что мочеточник может быть пересажен в тонкокишечный резервуар без натяжения.

Мочеточник должен быть мобилизован только на ту длину, которая необходима.

Мобилизация должна предусматривать сохранность периуретральной ткани на мочеточнике, чтобы сохранить его адекватное кровоснабжение, особенно если у больного в анамнезе перенесенные операции по поводу пиелоретеральной стриктуры - предпочтительно избегать термическую коагуляцию.

Больные после операции должны находиться под наблюдением уролога в течение всей жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. ჩიგოვძე თ., მანგაძე ლ., ხვადგიაძე გ. და სხვ. შუკ-მუხნული შარდის ბუშტის ნაწლავისმიერი პლასტიკა: მეტოდური რეკომენდაციები. თბილისი: 1992; 16.
2. HassanAbol-Anein, MohamedA. Ghoneim Functional results of orthotopic Ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: Experience with 450 patients. The journal of Urology 2001; vol. 165: 1427-1432.
3. Wang Z, Liao L. Effectiveness and complications of Augmenta-

tion cystoplasty with or without Nonrefluxing Ureteral reimplantation in Patients with bladder dysfunction: A single center 11-year experience. J Urol. 2018; 199(1): 200-205.

4. Hoen L, Eccleston H, Blok BFM, Karsenty G, Phe V, Bossier R, Groen J, Castro-Diaz D, Padilla Fernandez B, Del Popolo G, Musco S, Pannek J, Kessler TM, Gross T, Schneider MP, Hamid R. Long-Term effectiveness and complication rates of bladder augmentation in patients with neurogenic bladder dysfunction: A systemic review. Neurourol Urodyn 2017; 36(7): 1685-1702.

5. Arndt van Ophoven, Frank oberpenning, Lothar Hertle Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution en-

terocystoplasty for interstitial cystitis. The journal of Urology 2002; vol. 167, 603-607.

6. Jurgen F. Linn, Markus hohenfellner, Stefan Roth, Stefan E. Dahms, Raimund Stein, Lothar Hertle, Joachim W. Thuroff, Rudolf Hohenfellner Treatment of interstitial cystitis: Comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. The journal of Urology 1998; vol. 159, 774-776.

7. Чигогидзе Т., Манагадзе Л., Манагадзе Г. Аугментация мочевого пузыря по методике Майнц – пауч I с пупочной стомой Оперативная Урология – классика и новации. М.: «Медицина» 2003; 7-8: 703.

SUMMARY

URETERS INPLANTATION METHOD INTO LOW-PRESSURE SMALL INTESTINE RESERVOIR

Chigogidze T., Gabunia N., Dochviri T., Turmanidze N., Managadze L.

Alexander Tsulukidze Urology National Center, Tbilisi, Georgia; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Urine derivation after cystectomy or due to bladder functional impairment more has been a pressing problem in urology for more than a century. Various techniques of urinary derivation after cystectomy due to bladder cancer or non-cancerous diseases have been suggested. In the present day, more often, the artificial reservoirs are formed from the various intestinal segments. The article describes preoperative preparation of patients, surgical

technique and efficiency of the specific method of implantation of ureters into low-pressure small intestine reservoir. Statistical data of Al. Tsulukidze National Center of Urology since 1987 and postoperative results and recommendations are presented.

Keywords: ureters implantation, low-pressure reservoir, small intestine.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДИКА ИМПЛАНТАЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ В ТОНКОКИШЕЧНОМ РЕЗЕРВУАРЕ НИЗКОГО ДАВЛЕНИЯ

^{1,2}Чигогидзе Т.Г., ^{1,2}Габунია Н.Г., ²Дочвири Т.З., ¹Турманидзе Н.П., ^{1,2}Манагадзе Л.Г.

¹Национальный центр урологии им. Ал. Цулукидзе, Тбилиси;

²Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Грузия

Более века проблемы деривации мочи после удаления мочевого пузыря или при его анатомо-функциональной несостоятельности являются актуальными вопросами урологии.

В настоящее время после цистэктомии по поводу рака и неонкологических заболеваний все чаще выполняется операция по созданию искусственного мочевого резерву-

ара из различных участков кишечника. В статье описана специфическая методика инплантации мочеточников в тонкокишечный резервуар низкого давления, преоперативная подготовка пациентов, оперативная техника и эффективность метода. Приведены статистические данные центра урологии им. Ал. Цулукидзе после 1987 г., постоперационные результаты и рекомендации.

რეზიუმე

შარდსაწვეთების ინპლანტაციის მეთოდი დაბალი წნევის წვრილნაწლავოვან რეზერვუარში

^{1,2}თ. ჩიგოგიძე, ^{1,2}ნ. გაბუნია, ²თ. დოჭვირი, ¹ნ. თურმანიძე, ^{1,2}ლ. მანაგაძე

¹ლ. წულუკიძის სახ. უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი;

²ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

შარდის დერივაცია შარდის ბუშტის ამოღების შემდგომ, ან მისი ფუნქციური უკმარისობის გამო საუკუნეზე მეტია წარმოადგენს მეტად აქტუალურ

პრობლემას. მოწოდებულია შარდის დერივაციის მრავალი ოპერაციული ტექნიკა კიბოს და არა-ონკოლოგიური დაავადებების გამო ჩატარებული

ცისტექტომიის შემდეგ. ახლანდელ დროში ნაწლავის სხვადასხვა უბნებიდან შარდის ბუშტის ხელოვნური რეზერვუარების შექმნა კეთდება სულ უფრო ხშირად.

სტატიაში აღწერილია შარდსაწვეთების ინპლანტაციის სპეციფიკური მეთოდის დაბალი

წნევის წვრილნაწლავოვან რეზერვუარში. პაციენტების პეროპერაციული მომზადება, ოპერაციის ტექნიკა, ამ მეთოდის ეფექტურობა. აღწერილია სახელობის უროლოგიის ეროვნული ცენტრის სტატისტიკური მონაცემები 1987 წლის შემდეგ. პოსტოპერაციული შედეგები და რეკომენდაციები.

EFFICACY OF SILODOSIN (UROREC®) IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: THE MAXIMUM DECREASE OF BLADDER OUTLET OBSTRUCTION INDEX

¹Khamzin A., ²Frolov R.

¹No.4 City Clinical Hospital, Almaty; ²Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

One of the main causes of the lower urinary tract symptoms (LUTS) in men over the age of 40 years is benign prostatic hyperplasia (BPH). The histological prevalence of BPH, which has been examined in several autopsy studies around the world, ranges from 20% for men at the age of 40 years and reaches 80-90% for men aged 70-80 years old [22]. However, not all people with histological BPH will have the significant symptoms of the lower urinary tract developed, and only about 1/3 of men with BPH will come to the doctor [17].

According to a meta-analysis conducted in 2017, based on 30 large epidemiological studies, it was found that the prevalence of BPH was more than 45% in the USA [17], and the lowest prevalence was found in Shanghai, China, and it was only about 12% [7]. The average total prevalence (according to meta-analysis) was 26.2% (95% CI: 22.8-29.8%), that is it occurs in every fourth man. Moreover, the prevalence of BPH for every decade from 1990 to 2017 was 26.6%, 27.8% and 22.8% respectively, which means that it has not changed significantly for almost 30 years [14].

According to the Statistics Agency of the Republic of Kazakhstan, in 2012 the population was 16.7 million inhabitants, about 2.9 million of whom were men aged 40 years and older (17.4% of the total). From 2012 to 2017, the percentage of men in this age group was in the range of 17.2-17.5% [11]. Considering the data on prevalence of BPH among men aged above 40 years old (26.2%), it can be assumed that by the beginning of 2018, with population of 18.3 million people and an increase in life expectancy, this problem will happen in more men's life which is more than 800000 people.

Understanding of the pathogenesis of infravesical obstruction, diagnostic methods and methods of its treatment is the key to the management of patients with clinical BPH, because if the obstruction is serious, it can lead to damage of the bladder and kidneys (hydronephrosis, the activation of the urological infection, the formation of kidney failure, formation of concretions and diverticula), and the question

is not only about improving the quality of life, but about saving the functions of organs or even the life of the patient.

It is important to note that an adenomatous node in the periurethral zone forming a middle lobe, although small, can cause significant obstruction, while a node deep in the transition zone leading to the formation of lateral lobes cannot cause significant obstruction [24].

In the pathogenesis of BPH, as a leading symptom, obstruction of the urethra is determined not only by the increase of the prostate gland [17], but also because of a pathological increase of the tone of the smooth muscle tissue of the prostate and the neck of the bladder, which occurs due to an increase in the number of α -adrenergic receptors and their enhanced stimulation from the sympathetic nervous system. The prostate gland contains two types of α -adrenoreceptors ($\alpha 1$ and $\alpha 2$), and only $\alpha 1$ -subtype is involved in muscle contraction of the prostate. $\alpha 1$ -adrenoreceptors are divided into three (above all) different subtypes: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ and $\alpha 1D$. It is the $\alpha 1A$ -adrenergic receptors that are more represented in the prostate, the prostatic part of the urethra and the bladder, and their function is to regulate the tone of the smooth muscle tissue in the prostate gland, the base and neck of the bladder, the urethra, the seminal vesicles and the vas deferens.

In the event of BPH, number of $\alpha 1A$ -adrenergic receptors is increased in comparison with the prostate gland (from 63% to 85%) [18]. Accordingly, the appropriate pathogenetic drug treatment of obstructive symptoms is the appointment of selective and even superselective $\alpha 1A$ -adrenoblockers (Table 1).

According to many authors investigating the problem of obstruction in BPH, the International Prostate Symptom Score (IPSS) has a poor correlation with obstruction and therefore it cannot be used alone to further treat LUTS/BPH [15]. The most commonly and widely used method for diagnosing infravesical obstruction (IVO) and evaluating the quality of treatment performed is uroflowmetry. However, it was noted that when using only uroflowmetry method, the

Table 1. α -blockers and its selectivity

Active substance	Dosage, mg	Selectivity
Prazosin	2-20	$\alpha 1A=\alpha 1B=\alpha 1D$
Doxazosin	1-8	$\alpha 1A=\alpha 1B=\alpha 1D$
Terazosin	1-20	$\alpha 1B=\alpha 1D>\alpha 1A$
Alfuzosin	10	$\alpha 1A=\alpha 1B=\alpha 1D$
Tamsulosin	0.4-0.8	$\alpha 1A=\alpha 1D>\alpha 1B$
Silodosin	4-8	$\alpha 1A>\alpha 1D>>\alpha 1B$
Naftopidil	25-75	$\alpha 1D>\alpha 1A$

frequency of both false-negative results (7-25%) and false positive (25%) is high [20]. The parameters of uroflowmetry without simultaneous detection of detrusor pressure do not allow distinguishing bladder outlet obstruction (BOO) from reduced contractile activity of the bladder. For this purpose the pressure flow urodynamic study is used [12].

The method is based on the analysis of the relationship between the maximum rate of urination (Q_{max}) and the pressure created by the detrusor at the time of maximum urination rate ($P_{det}Q_{max}$) and named the bladder outlet obstruction index (BOOI) and is represented by the equation: $BOOI = P_{det}Q_{max} - [2 \times Q_{max}]$. BOO was determined as a BOOI greater or equal to 40, or a pressure-flow study showing a $P_{det}Q_{max}$ greater or equal to 50 cmH₂O.

According to the published data, the maximum decrease of the BOOI is revealed after endoscopic operations on the prostate, especially after Holmium laser enucleation (HOLEP) - (-64.2) (Fig. 1).

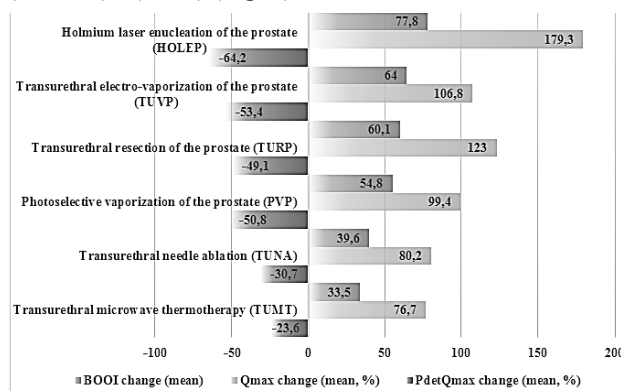


Fig. 1. Urodynamic effects of endoscopic surgical procedures in LUTS/BPE patients (based on the data from Fusco F., 2017 [10])

Nevertheless, there is a number of situations in which operative intervention is not recommended to the patient, because in order to decide on the tactics of treatment for a particular patient, age, concomitant illnesses, socioeconomic status, and patient preferences should be taken into account. As it was indicated earlier, in medical treatment preference should be given to drugs that affect the pathogenesis of the disease (for $\alpha 1A$ -adrenergic receptors) and which have the highest clinical significance.

A general combined analysis of the studies showed a

decrease of BOOI for all α -blockers. However, the highest levels of BOOI improvement were recorded in the silodosin study group [9,10,21]. Among selective α -blockers, silodosin is more effective (more than 2.5-fold) in the position of reducing the BOOI than tamsulosin (Fig. 2).

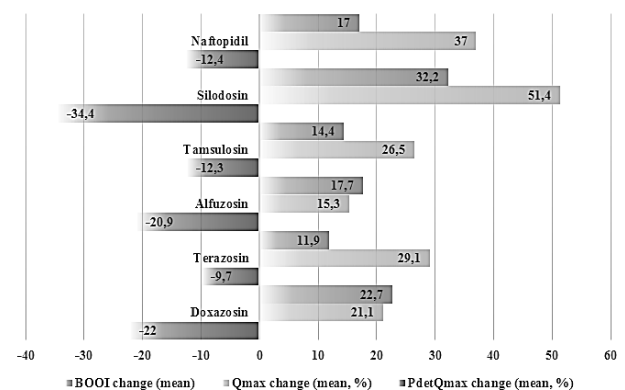


Fig. 2. Urodynamic effects of α -blockers in LUTS/BPE patients (based on the data from Fusco F., 2017 [10])

Due to the increased selectivity of silodosin for $\alpha 1A$ -adrenergic receptors, $\alpha 1B$ -adrenergic receptor subtype reduces the risk of adverse cardiovascular effects. As already noted, the selectivity of silodosin to $\alpha 1A$ -adrenergic receptors was approximately 17 times greater than that of Tamsulosin [6]. In the observations of Shah M. et al. revealed that about 40% of men with BPH suffer from cardiovascular diseases (CVD). The study found that 75% of men with BPH and nocturia have a higher level of blood pressure, especially at night, compared with those without prostatic disease [23].

According to the recommendations of the researchers dealing with the problem of treatment of BPH with CVD, in the case of patients with arterial hypertension and BPH, an effective antihypertensive drug should first be selected and then doctor should prescribe a highly selective α -blocker with minimal effect on the cardiovascular system. In the clinical trial of silodosin, many patients received concomitant antihypertensive therapy (drugs acting on the renin-angiotensin system, beta-blockers, calcium channel blockers and diuretics), while they did not experience an increase in orthostatic hypotension. Silodosin does not interact with antihypertensive drugs, therefore, there is no need to reduce the dose during simultaneous use with antihypertensive therapy [16].

Problems with blood pressure are not the only pathology among men over 40 years old. A high percentage of men of this age group suffer from erectile dysfunction (ED), the treatment of which involves taking drugs of phosphodiesterase inhibitors (PDE5) (one of the side effects of which is the hypotensive effect). Thus, according to Turkish researchers, among men over 40 years old erectile dysfunction occurred in 33% of cases [5], and in a recent study reflecting the spread of erectile problems among men over 40 years old with no lower urinary tract symptoms, it was found that these figures were at the level of 64.6% and 73.7% respectively [4]. In Kazakhstan, the prevalence of ED was 46.0% (2.1%) for 40-89-year-old men ($n = 879$), widespread erection problems in older men with chronic prostatitis and/or BPH, and this statistic is typical for both city residents and rural residents [1, 2, 3, 13]. Silodosin can be combined with PDE5 in patients with erectile dysfunction [19].

Speaking about the effectiveness of treatment of obstructive symptoms in BPH with silodosin, it is expedient to give the following research data: after 3 months of treatment with silodosin, the quality of life improved significantly (the number of patients decreased from 67.1% to 14.4% unsatisfied with the quality of life, $p < 0.0001$); after three months of treatment with silodosin, there was a significant decrease in the IPSS score from 16.2 to 9.7 points ($p < 0.0001$) [8].

All of the above data prompted us to conduct our own research to evaluate the effectiveness of treatment with silodosin (Urorec®) 8 mg of the LUTS/BPH in the Republic of Kazakhstan.

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of the use of silodosin (8 mg once a day) for relief of obstructive symptoms of benign prostatic hyperplasia in men over 40 years old.

Material and methods. From September 2016 till December 2017 144 men (residents of Almaty, the Republic of Kazakhstan) aged 56 to 81 years old (63.9 [95% CI: 63.2, 64.5]) were included in the study with a diagnosis of BPH, with the presence of irritative and obstructive symptoms. Inclusion criteria: IPSS more than 8 and duration of the disease for more than 6 months, Qmax from 5 to 15 mL/s, post-void residual urine (PVRU) < 150 mL, prostate volume (PV) more than 26 cm³, PSA – less than 4.0 ng/mL and the lack of growth of microflora in the secretion of the prostate. This group of patients received outpatient silodosin (Urorec®) 8 mg once a day for 120 days.

Methods for assessing efficacy included examining current complaints, assessing the symptoms of the disease in scores on the IPSS scale, and uroflowmetry data (in particular, Qmax). All patients completed the IPSS questionnaire four times: the first time - at the time beginning of study, the second time - 30 days after the start of the study, the third time - after 60 days, the fourth time – after 120 days after the start of the study. Uroflowmetry (Qmax determination) was performed

to all patients initially, after 7, 14, 30, 60 and 120 days after initiation of treatment.

Also, in the same period of time, a group consisting of 21 men was selected from this group of randomly selected participants who underwent a complex urodynamic study to determine PdetQmax and calculated the BOOI. This study was carried out twice (initially and 120 days after treatment with silodosin (Urorec®) at a dosage of 8 mg once a day due to relative high cost). All patients signed a voluntary consent to conduct such a study.

Results and their discussion. The average IPSS score initially was 14.9 (95% CI: 14.4, 15.4), maximum - 23. A significantly decrease in scores on this questionnaire was noted 30, 60 and 120 days after the start of treatment (-6.3 [95% CI: -5.9, -6.7], -6.5 [95% CI: -6.1, -6.9], -6, 8 [95% CI: -6.4, -7.2] respectively ($p < 0.001$) (Fig.3).

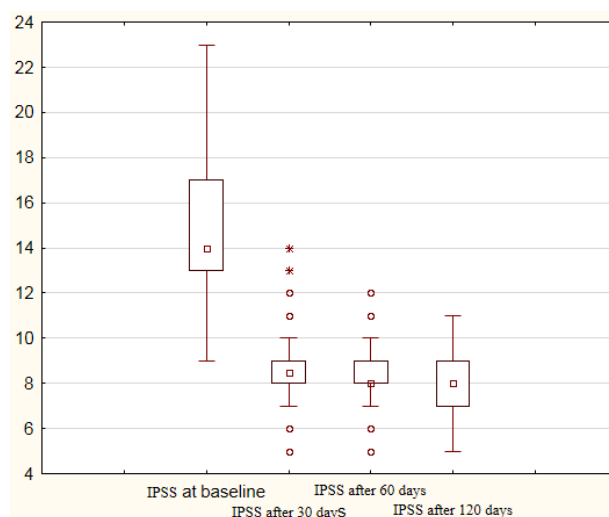


Fig. 3. IPSS mean change during treatment with silodosin

The average Qmax initially was 10.7 mL/s (95% CI: 10.5, 10.9), the minimum was 7.9 mL/s. A significant increase in the Qmax occurred at 7, 14, 30, 60 and 120 days after the start of treatment (+1.1 mL/s [95% CI: 1.0, 1.2], +1.6 mL/s [95% CI: 1.5, 1.7], +2.4 mL/s [95% CI: 2.3, 2.5], +2.5 mL/s [95% CI: 2.4, 2.6], +2.5 mL/s [95% CI: 2.4, 2.7] respectively ($p < 0.001$) (Fig.4).

The average BOOI initially was 46.3 (95% CI: 44.6, 47.9), there was a significant decrease (-28.8 [95% CI: -28.2, -29.5] or -44.5% [95% CI: -43.4%, -45.5%], $p < 0.001$) (Fig. 5).

Conclusions. The use of silodosin (Urorec®) even for one month (30 days) at a dosage of 8 mg once a day resulted in a decrease in IPSS score by 6.8 points (-45.5%), an increase in the maximum urinary flow rate to 13.2 mL / s (+ 23.6%). However, the most significant change related to a decrease in PdetQmax (-20.8 cmH₂O, [95% CI: -19.9, -21.6], ($p < 0.001$)) and, as a consequence, BOOI (-28.8 [95% CI: -28.2, -29.5] or -44.5% [95% CI: -43.4%,

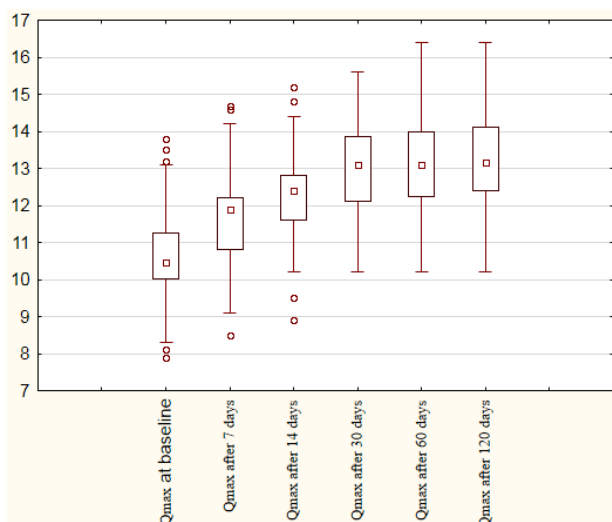


Fig. 4. Qmax mean change during treatment with silodosin

-45.5%] ($p < 0.001$)). It is the change in these indicators that indicates the effective removal of intravesical obstruction, as it has been shown in large studies that IPSS has a poor correlation with obstruction in men with LUTS/BPH, and uroflowmetry (in particular only Qmax) without simultaneous detection of detrusor pressure do not allow distinguishing BOO from reduced contractile activity of the bladder.

The high uroselectivity of silodosin allows not only to achieve rapid (improvement of the indices already after 7 days from the start of the admission) but at the same time a persistent effect (in this study for 120 days), and also creates a high safety profile, which is important for patients with concomitant cardiovascular diseases and erectile dysfunction.

The data obtained in the study allow us to recommend silodosin (Urorec®) at a dosage of 8 mg once a day as a first-line drug for the pathogenetic treatment of bladder outlet obstruction due to BPH.

REFERENCES

1. Хамзин А.А., Фролов Р.А., Зельцер М.Е. Распространение эректильной дисфункции и гипогонадизма в отдаленных районах Северо-Казахстанской области // Вестник КазНМУ 2013; 4(1): 17-19.
2. Хамзин А.А., Фролов Р.А. Распространение эректильной дисфункции среди городского населения Республики Казахстан в возрасте от 21 до 79 лет. Современная медицина: актуальные вопросы // Сб. ст. по материалам XXX Международной научно-практической конференции Новосибирск: Изд. «СибАК» 2014; 4(30): 89-93.
3. Хамзин А.А., Фролов Р.А., Зельцер М.Е. Влияние патологии предстательной железы на развитие эректильной дисфункции и гипогонадизма // Вестник КазНМУ 2013; 4(1): 12-17.
4. Adegun P.T., Areo P.O., Solomon A., Dada S.A., Adebayo P.B. Erectile Dysfunction in Men with and without Lower

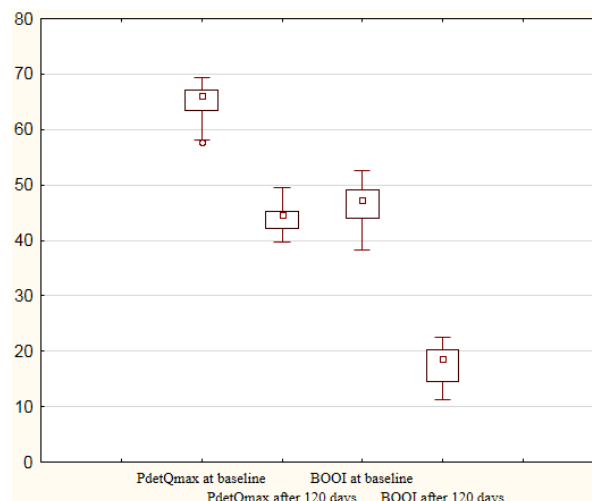


Fig. 5. PdetQmax and BOOI mean change during treatment with silodosin

Urinary Tract Symptoms in Nigeria // World J Mens Health 2017; 35(2): 107-114.

5. Çayan S., Kendirci M., Yaman Ö., Aşçı R., Orhan I., Usta M.F., Ekmekçioğlu O., Kadioğlu A. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group // Turk J Urol 2017; 43(2): 122-129.

6. Curran M.P. Silodosin: treatment of signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia // Drugs 2011; 71(7): 897-907.

7. Da J. et al. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Shanghai, China: A community-based study // J Integr Nephrol Androl 2015; 2: 128-131.

8. Descazeaud A., Davin J.L., De La Taille A. et al. Evolution of lower urinary tract symptoms under silodosin: Factors influencing patients' satisfaction // Progres Urol 2014; 24(3): 196-202.

9. Fusco F., Palmieri A., Ficarra V. et al. α 1-blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies // Eur Urol 2016; 69(6): 1091-1101.

10. Fusco F., Creta M., Imperatore V. et al. Benign prostatic obstruction relief in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement undergoing endoscopic surgical procedures or therapy with alpha-blockers: a review of urodynamic studies // Adv Ther 2017; 34(4): 773-783.

11. <http://countrysymptoms.info/ru/Kazakhstan>.

12. Jiang Y.H., Wang C.C., Kuo H.C. Videourodynamic findings of lower urinary tract dysfunctions in men with persistent storage lower urinary tract symptoms after medical treatment // PLOS ONE 2018; 13(2): e0190704.

13. Khamzin A., Frolov R. Andrological aspects of men's health in Kazakhstan // Georgian Medical News 2015; 242: 7-12.

14. Lee S.W.H., Chan E.M.C., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // Sci Rep 2017; 7(1): 79-84.

15. Luo G.C., Foo K.T., Kuo T., Tan G. Diagnosis of prostate adenoma and the relationship of its site to bladder outlet obstruction // Singapore Med J 2013; 54: 482-486.
16. Montorsi F. Summary of product characteristics // Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495.
17. Naslund, M. et al. The prevalence of LUTS and prostate enlargement in the primary care setting // Journal of Urology 2007; 177: 494-495.
18. Nasu K., Moriyama N., Kawabe K., Tsujimoto G., Murai M., Tanaka T., et al. Quantification and distribution of α 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue // Br J Pharmacol. 1996; 119: 797-803.
19. Oelke M., Bachmann A., Descasez A., et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction // Eur Urol 2013; 64(1): 118-140.
20. Porru D., Jallous H., Cavalli V. et al. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH // Eur Urol 2002; 41(3): 246-249.
21. Roehrborn C.G. et al. α 1-Blockers in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction: Is Silodosin Different? // Adv Ther 2016; 33(12): 2110-2121
22. Roehrborn C., McConnell J. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia // Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A, editors. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders 2002; 1297-1336.
23. Shah M.I., Butler M., Bramley T. et. al. Comparison of health care costs and co-morbidities between men diagnosed with benign prostatic hyperplasia and cardiovascular disease (CVD) and men with CVD alone in a US commercial population // Curr Med Res Opin 2007; 23(2): 417-26.
24. Singapore Urological Association Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia. Singapore Urological Association Clinical Guidelines for Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia // Singapore Medical Journal 2017; 58(8): 473-480.

SUMMARY

EFFICACY OF SILODOSIN (UROREC®) IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: THE MAXIMUM DECREASE OF BLADDER OUTLET OBSTRUCTION INDEX

¹Khamzin A., ²Frolov R.

¹№4 City Clinical Hospital, Almaty; ²Kazakh-Russian Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

One of the main causes of lower urinary tract symptoms in men over the age of 40 years old is benign prostatic hyperplasia (BPH), which according to the research is

detected in 26.2% of men of this age group. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of the use of silodosin (Urorec®) at dosage 8 mg once a day for relief of obstructive symptoms of BPH in men over 40 years old. From September 2016 till December 2017 144 men (residents of Almaty, the Republic of Kazakhstan) aged from 56 to 81 years old (63.9 [95% CI: 63.2, 64.5]) were included into the study with a diagnosis of benign prostatic hyperplasia. Uroflowmetry (Qmax determination) was performed to all patients initially, after 7, 14, 30, 60 and 120 days from initiation of treatment. IPSS questionnaires were filled initially, after 30, 60 and 120 days from the start of treatment, and 21 men underwent a complex urodynamic study with determination of PdetQmax, Qmax and BOOI (at baseline and after 120 days). A significant decrease in bladder outlet obstruction index was observed with silodosin reception (Urorec®) 8 mg once daily (-28.8 [95% CI: -28.2, -29.5] or -44.5% [95% CI: -43.4%, -45.5%] ($p < 0.001$)), a decrease in IPSS scores after 30, 60 and 120 days from initiation of treatment (-6.3 [95% CI: -5.9, -6.7], -6.5 [95% CI: -6.1, -6.9], -6.8 [95% CI: -6.4, -7.2] respectively ($p < 0.001$)), an increase in Qmax after 7, 14, 30, 60 and 120 days from initiation of treatment (+1.1 mL/s [95% CI: 1.0 mL/s, 1.2 mL/s], +1.6 mL/s [95% CI: 1.5 mL/s, 1.7 mL/s], +2.4 mL/s [95% CI: 2.3 mL/s, 2.5 mL/s], +2.5 mL/s [95% CI: 2.4 mL/s, 2.6 mL/s], +2.5 mL/s [95% CI: 2.4 mL/s, 2.7 mL/s] respectively ($p < 0.001$)). The data obtained in the study allow us to recommend silodosin (Urorec®) at a dosage of 8 mg once a day as a first-line drug for the pathogenetic treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia.

Keywords: silodosin, alpha-blockers, benign prostatic hyperplasia, bladder outlet obstruction index.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛОДОЗИНА (УРОРЕК®) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МАКСИМАЛЬНОЕ СНИЖЕНИЕ ИНДЕКСА ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

¹Хамзин А.А., ²Фролов Р.А.

¹Городская клиническая больница №4, Алматы; ²НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

Одной из основных причин симптомов нижних мочевых путей у мужчин старше 40 лет является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), которая по данным исследований выявляется у 26.2% мужчин данной возрастной группы.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения силодозина (Урорек®) в дозировке 8 мг 1 раз в сутки для купирования обструктивной симптома-

ტიკი доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин старше 40 лет.

За период с сентября 2016 года по декабрь 2017 года в исследование включено 144 мужчины, проживающих в г. Алматы, в возрасте от 56 лет до 81 года (63.9 [95% ДИ: 63.2, 64.5]) с диагнозом ДГПЖ, которым проведена урофлоуметрия исходно, спустя 7, 14, 30, 60 и 120 дней после начала исследования; заполнены опросники IPSS исходно, спустя 30, 60 и 120 дней после начала лечения, а также 21 мужчине проведено комплексное уродинамическое исследование с определением PdetQmax, Qmax и BOOI исходно и спустя 120 дней. Отмечено достоверно значимое снижение индекса инфравезикальной обструкции на фоне приема силодозина (Урорек®) в дозе 8 мг 1 раз в сутки (-28.8

[95% ДИ: -28.2, -29.5] или -44.5% [95% ДИ: -43.4%, -45.5%] ($p<0.001$)), снижение баллов по IPSS через 30, 60 и 120 дней после начала лечения (-6.3 [95% ДИ: -5.9, -6.7], -6.5 [95% ДИ: -6.1, -6.9], -6.8 [95% ДИ: -6.4, -7.2]) соответственно ($p<0.001$)), увеличение Qmax через 7, 14, 30, 60 и 120 дней после начала лечения (+1.1 мл/с [95% ДИ: 1.0 мл/с, 1.2 мл/с], +1.6 мл/с [95% ДИ: 1.5 мл/с, 1.7 мл/с], +2.4 мл/с [95% ДИ: 2.3 мл/с, 2.5 мл/с], +2.5 мл/с [95% ДИ: 2.4 мл/с, 2.6 мл/с], +2.5 мл/с [95% ДИ: 2.4 мл/с, 2.7 мл/с]) соответственно ($p<0.001$)).

Данные, полученные в результате исследования, позволяют рекомендовать силодозин (Урорек®) в дозировке 8 мг один раз в сутки в качестве препарата первой линии для патогенетического лечения инфравезикальной обструкции, обусловленной ДГПЖ.

რეზიუმე

სილოდოზინის (uroreki®) ეფექტურობა წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის მკურნალობაში: ინფრავეზიკულური შევიწროვების ინდექსის მაქსიმალური დაქვეითება

¹ა. სამხინი, ²რ. ფროლოვი

¹ქალაქის კლინიკური საავადმყოფო N4, ალმატი;
²ყაზახეთ-რუსეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალმატი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

ქვედა საშარდე გზების სიმპტომების ძირითად მიზეზს 40 წელზე უფროსი ასაკის მამაკაცებში წარმოადგენს წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზია (BPH), რომელიც სხვადასხვა გამოკვლევების შედეგების თანახმად აღინიშნება 26,2%-ში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სილოდოზინის (uroreki®) 8 მგ დღეღამის დოზით გამოყენების ეფექტურობის შეფასება BPH ობსტრუქციული სიმპტომატიკის კუპირებისათვის 40 წელს გადაღწეულ მამაკაცებში. 2016-2017 წწ. პერიოდში კვლევაში ჩართული იყო ყაზახეთის რესპუბლიკის ქ. ალმატიში მცხოვრები 56-81 წლის ასაკის (63.9 [95% CI: 63.2, 64.5]) 144 მამაკაცი წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიის დიაგნოზით. პაციენტებს ჩატარდათ უროფლოუმეტრია დასაწყისში და კვლევის დაწყებიდან 7, 14, 30, 60 და 120 დღის შემდეგ. 21 მამაკაცს ჩატარდა კომპლექსური უროდინამიური გამოკვლევა Pdet-Qmax, Qmax და BOOI განსაზღვრით დასაწყისში და 120 დღის შემდეგ. სილოდოზინის (uroreki®)

8 მგ დღეღამეში მიღების ფონზე აღინიშნა ინფრავეზიკულური ობსტრუქციის ინდექსის სარწმუნოდ მნიშვნელოვანი დაქვეითება (-28.8 [95% CI: -28.2, -29.5] or -44.5% [95% CI: -43.4%, -45.5%]) ($p<0.001$)), ასევე IPSS ქულების დაქვეითება 30, 60 და 120 დღეში მკურნალობის დაწყებიდან (-6.3 [95% CI: -5.9, -6.7], -6.5 [95% CI: -6.1, -6.9], -6.8 [95% CI: -6.4, -7.2]) შესაბამისად ($p<0.001$)); Qmax-ის მატება მკურნალობის დაწყებიდან 7, 14, 30, 60 და 120 დღის შემდეგ (+1.1 mL/s [95% CI: 1.0 mL/s, 1.2 mL/s], +1.6 mL/s [95% CI: 1.5 mL/s, 1.7 mL/s], +2.4 mL/s [95% CI: 2.3 mL/s, 2.5 mL/s], +2.5 mL/s [95% CI: 2.4 mL/s, 2.6 mL/s], +2.5 mL/s [95% CI: 2.4 mL/s, 2.7 mL/s]) შესაბამისად ($p<0.001$)).

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ სილოდოზინის (uroreki®) 8 მგ დოზით ერთხელ დღეღამეში გამოყენება რეკომენდებულია წინამდებარე ჯირკვლის კეთილთვისებიანი ჰიპერპლაზიით გამოწვეული ინფრავეზიკულური ობსტრუქციის მკურნალობაში.

CHALLENGES AND MANAGEMENT OF CONGENITAL ABDOMINAL WALL DEFECTS (REVIEW)

Chakhunashvili D.G., Lomidze N., Karalashvili L., Kikalishvili L., Chakhunashvili K., Kakabadze Z.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Management of congenital abdominal wall anomalies, that includes gastroschisis and omphalocele, is still a challenge for pediatricians. Omphalocele is the most common abdominal wall defect seen in neonates with prevalence of about 2 to 2.5 in 10.000 live births [1]. An incidence of about 1 per 2500-6000 live births occurs in western countries [2]. Omphalocele may be diagnosed with the help of either two-dimensional ultrasonography in 18th week or three-dimensional ultrasound in first trimester [3]. Incidence of gastroschisis occurs in 1 per 10,000-15,000 live births [4-7]. The study that was conducted in Japan from 1975 to 1997 showed more than a 3-fold increase in incidence [8]. 4-fold increase in incidence was seen in the study performed in Northern England between 1986 and 1996 [9]. Reports suggest that gastroschisis can be detected with the help of ultrasound in prenatal period and diagnosis can be made at nearly 11 weeks of gestation [10-13].

1. Embriology

The three main germ layers - including mesoderm, ectoderm and endoderm develop from embryonic disc. All cells and tissues arise from these three layers. In order to form abdominal wall, embryonic disc, between 2-4 gestation weeks, undergoes cranial, caudal and two lateral infolding [14].

The intestines are formed from a membranous sac called - the yolk sac, which divides into three distinct regions early in development – foregut, midgut and hindgut. The foregut gives rise to pharynx, oesophagus, stomach, pancreas, liver, gall bladder, the cranial portion of the duodenum and is supplied by the celiac artery. The midgut forms caudal portion of the duodenum, jejunum, ileum, the ascending colon, two-thirds of the transverse colon and is supplied by the superior mesenteric artery. Distal one-third of the transverse colon, the descending colon, the rectum and urogenital cavity is formed from the hindgut, which is supplied by the inferior mesenteric artery [14]. Before 4 weeks of embryonic life, the gut is represented as a linear, short tube. By 12 weeks, the tube has undergone series of complex processes of rotation, migration, elongation and fixation [15, 16]. At around 4 weeks, abdominal viscera starts to grow. By 6 weeks of gestation, elongation of the midgut results in U-shaped loop, from which body stalk is formed (Eventually, body stalk gives rise to the umbilical cord) [17]. Meanwhile, due to expansion of intra-abdominal organs, there is not enough space in the embryonic coelom. The duodenum starts to rotate 90° counter clockwise right to superior mesenteric artery. Meantime, the colon rotates 90° at the site left to superior mesenteric artery. Then intestinal loops of the midgut buckles out of the abdomen through umbilical cord and the duodenum rotates 90° counter clockwise, while

the colon rotates no more. This initial rotation happens because of faster growth of proximal bowel in comparison with distal bowel and rapid liver growth. At 10 weeks, after returning back to the abdominal cavity, the duodenum and the colon undergo rotation again. The duodenum undergoes final 90° counter clockwise rotation until duodenojejunal part reaches the location to the left of the spine. The colon is rotating 180° counter clockwise, until the cecum reaches its normal topographic location (right lower quadrant of the abdomen). After completion of rotation, proximal part of the bowel is fixed to the retroperitoneum with the help of ligament of Treitz. Fixation of the colon is completed later [18-20].

2. Omphalocele

An omphalocele is congenital abdominal wall malformation resulting in evisceration of intraabdominal contents through umbilical ring. Herniated viscera are covered by membranous sac and defect is not protected by abdominal muscles, fascia or skin. External layer of this membranous sac is represented by amnion, internal layer – by peritoneum; Wharton's jelly lies between these layers [21, 22].

Mostly, omphaloceles are characterized by a central defect in the umbilicus that causes continuous protrusion of abdominal viscera. Although, in some cases, omphaloceles can occur above the umbilical ring (epigastric region) or below umbilicus (hypogastric region). An epigastric omphalocele is considered to be a result of cephalic fold defect and may be related to diaphragmatic hernia, cleft sternum, absence of pericardium, ectopia cordis and congenital heart defects – known as Cantrell's Pentalogy [11]. Hypogastric omphaloceles are thought to be a defect of the caudal fold and related to variety of abnormalities – bladder extrophy, meningomyelocele, colonic atresia, vertebral anomalies and hindgut defects [11, 21, 23].

Sizes of omphaloceles are variable and may include small and large intestine, stomach, liver, bladder, spleen and gonads. Liver can also be seen in around 50% percent of cases [24]. Size of the abdominal wall defect may vary from 4 to 12 cm in diameter [21, 23]. Classification of the defect is characterized by the amount of herniated viscera, small or giant omphalocele and the integrity of the membranous sac. Cases of ruptured omphaloceles are also reported [21]. In giant omphalocele (GO) the size of the defect is bigger than 5cm in diameter. In such neonates, abdominal cavity is really tight and underdeveloped due to the absence of intraabdominal organs in the abdominal cavity in order to stimulate growth [21, 25, 26]. Laterally dislodged hypoplastic abdominal muscles are also present in GO [27].

Associated anomalies occur in 30 to 80% of cases [21-23]. List of abnormalities (Gastrointestinal, facial, genito-

urinary, skeletal, congenital heart disease, chromosomal, renal) have been associated with omphalocele [11, 26, 28]. Beckwith-Wiedemann syndrome is also reported in 12-14% of omphaloceles [17, 21, 29]. In 8-40% of neonates with omphalocele, Chromosomal anomalies can be seen. This abnormalities include trisomies of 13,14,15,16,17,18,21 chromosomes [21-23, 30]. In presence of associated anomalies, mortality rate of omphalocele reaches 61%; When lethality rate of omphalocele without associated anomalies is reported to be 15.5-20% [11, 12, 31]. According to some reports, morbidity and mortality rates are as high as 10-46% in infants with giant omphalocele and 80% in presence of chromosomal anomalies [32-34]. Study that was conducted in Norway showed 50% pregnancy terminations when chromosomal abnormalities were present [35]. Pregnancy termination rate for isolated omphalocele reaches 37% [31, 35]. Main concern for parents is long-term outcome of their children [36], but unfortunately, quality of life and long-term outcomes of infants with omphalocele is not yet fully studied.

2. 2. Aetiology of omphalocele.

The aetiology of omphalocele is not fully understood, but different theories have been reported. According to one theory, Body stalk persistence or ventral elongation of the body wall may lead to omphalocele [21, 37]. Second theory suggests that there is a complete or partial delay of either development or migration of the embryonic disc folds [25]. Relative to another interesting theory, omphalocele may result due to the failure of the gut to return to the abdominal cavity at 10th week of gestation after normal physiologic umbilical herniation [14, 21, 25, 38, 39]. For this reason, omphalocele is thought to be a result of a rotational anomaly and is usually identified only after 10 postmenstrual weeks. Ectopically-induced Hedgehog signalling is also thought to be play significant role in development of omphalocele [40]. According to Daisuke Matsumaru et al. (2011), the loss of *Omphk1*, a new gene in the serine/threonine protein kinase family, results in omphalocele [41].

3. Gastroschisis

Gastroschisis is a congenital abdominal wall anomaly characterized by evisceration of intestines through the paraumbilical defect which is generally located to the right of the undamaged umbilicus [42]. In 1940, Berstein was first to describe Gastroschisis (Derives from Greek word, which means „belly cleft“) [43]. 1/3 of gastroschisis can be accompanied by following bowel malformations: volvulus, atresia, malrotation, stenosis and perforation [11]. Gastroschisis minor is characterized by a small omental herniation from the defect right to the umbilicus [44]. “Closed gastroschisis”, is a rare form of gastroschisis, when the defect site around protruded viscera is notably closed [11]. According to the studies that were performed in different leading hospitals, mortality rate was 4-10% for cases of gastroschisis [45-47].

Associated abnormalities of gastroschisis include anomalies of cardiac, genital, respiratory, urinary and central nervous (CNS) systems. Hypoplastic gallbladder,

hydronephrosis, intrauterine growth retardation, arthrogryposis and Meckel diverticulum are the most frequent associated anomalies [9-11, 48-50]. Smoking, low BMI (body mass index), paternal and maternal age, malnutrition, poor socioeconomic status, usage of specific drugs, exposure to radiation and certain infections or diseases during pregnancy present the risk factors of gastroschisis [5-7, 51, 52].

3.1. Aetiology of gastroschisis.

Aetiology of gastroschisis is also a subject of controversy. Autosomal-recessive and autosomal dominant inheritance of gastroschisis is described [43, 53]. Occurrence of gastroschisis is thought to take place from 5th to 10th week of early embryonic life. Different theories for the aetiology of this condition have been hypothesized. According to Shaw A. (1975) abdominal defect may be a result of a ruptured amniotic membrane in early stage of gut formation [54]. As stated by deVries et al. (1980), atrophy of the right umbilical vein, which ultimately, damages the mesenchymal cells of the abdominal wall, may be the cause of gastroschisis [37]. Possible involvement of right umbilical artery involution in the development of gastroschisis was also theorized. Intestinal atresia and stenosis (conditions that are related to gastroschisis) are also thought to be associated with vascular ischemic processes [55, 56]. One more hypothesis suggests that disruption of the right vitelline artery may lead to gastroschisis [55]. In 2007, Feldkamp et al hypothesized a theory according to which folds that participate in the closure of the abdominal wall may fail and result in gastroschisis [57]. Genes, including - intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1), alpha adducing-1 (ADD1), atrial nitric oxide peptide (NPPA) and nitric oxide synthase 3 (NOS3) may also be associated with gastroschisis [58].

4. Rotation and malrotation of intestines

4.1. Aetiology of midgut rotation

Initiation of intestinal rotation has been reported to be driven by structural changes in the dorsal mesentery. With the help of the dorsal mesentery, gut is attached to the embryo. 3 genes (*Isl1*, *Pitx2* and *nodal*) has been identified in the dorsal mesentery which regulate lateral development. This is the site where extracellular matrix proteins first show asymmetry and induce the tilt of the gut to the left. Actions of *Isl1*, *Pitx2* and *Nodal* are controlled by a member of the transforming growth factor beta (TGFB) gene family - *Gaf-1* [59]. Retinoic acid signalling and **Hedgehog proteins** are thought to play important role in asymmetric gut tube formation [60].

4.2. Abnormal development of the gut (malrotation)

Abnormal embryologic development of the midgut can be caused by various conditions. Intestinal malrotation occurs when foetal intestinal loops (including small and large bowel) fail to rotate properly. This abnormal process is followed by uncommon bowel fixation by peritoneal fibrous bands or limited bowel fixation resulting in highly mobile bowel, which can lead to obstruction of intestines, bowel necrosis or midgut volvulus. The Word – “Malrotation” can be related to a variety of intestinal anomalies, including

omphalocele in new-borns or nonrotations of the the large and small intestines in adults. In most of the patients, signs of malrotation are seen soon after birth; But sometimes diagnosis are made after infancy [61-66]. Nonrotation occurs when both limbs of primary intestinal loop return to the abdominal cavity without rotation. In nonrotation, the small bowel is placed to the right of the abdomen, when colon is positioned to the left side [67]. Incomplete rotation is defined by a failure of final 180° counterclockwise rotation of the colon or small bowel [68]. Additional rare abnormalities of rotation are reported, which include reverse rotations of either duodenojejunal limb or cecocolic limb, or reverse rotation of the duodenojejunal tube with typical cecocolic tube rotation [18].

4.3. Aetiology of intestinal malrotation

The aetiology of intestinal malrotation stays controversial, although some studies report that Intestinal malrotation can result from mutations in certain genes: Heterozygous mutations in the forkhead transcription factor FOXF1 [69], mutations in FLNA at xq28 [70]. Intestinal malrotation caused by gene mutations (CFC1, ZIC3, NKX2, ACVR2B, LEFTY A) controlling lateral development was also described [71-76]. Following chromosomal disorders have also been thought to contribute to intestinal malrotation - Ring chromosome 4 [77,78], deletions of the long arm of chromosome 13 [79], Duplication of long arm of chromosome 16 [80, 81]. Van den Brink GR et al. (2007) reports that mutations in sonic hedgehog (Shh) and Indian hedgehog (Ihh) cause variety of gross malformations including midgut malrotation [82]. According to Sandrine Biau et al. (2013), inactivation of the Gas1 gene is enough to cause the malrotation of the gut due to Hedgehog signalling [83].

5. Treatment of abdominal wall defects

5.1. Treatment of omphalocele

Management of omphalocele mainly depends on the capacity of the abdominal wall, birth weight, size of the defect, gestation age and the presence of associated anomalies. The purpose of operative management in omphalocele is to achieve efficient skin-fascial closure and to avoid complications caused by abdominal wall tension and increased intraabdominal pressure. Primary closure is a good option for omphaloceles with defect of 5cm or less in diameter [25]. If primary repair of the defect can't be obtained, closure of the defect is achieved with the help of biodegradable or prosthetic materials [43, 84-92]. Several prosthetic materials are being used, including Goretax, Marlex, Dacron and Teflon [87-90]. These materials represent the source of constant infections and complications like separation of prosthesis from fascia. Removal of these patches and ventral hernia repair is essential afterwards. Biomaterials like dura that were dried with the help of solvents had been used in omphalocele repair since 1950 [43]. Later, these dura materials were thought to be involved in transmission of Creutzfeld-Jakob disease [93, 94]. Bovine pericardium materials that had been used during cardiac surgical operations managed to replace dura patches. Biomaterials such as acellular xenografts (Porcine intestinal submucosa or

porcine dermal collagen) and dermal allografts of the human are widely used in reconstructions of the abdominal wall [84, 95-97]. Long-term outcomes of these biomaterials are not fully studied and possible reoccurrence of hernias are thought to be high.

In the presence of larger or giant omphaloceles, staged closure is performed due to increased risk of respiratory and hemodynamic complications. In such case, attempt of reduction of eviscerated viscera back into abdominal cavity can result in excessive intraabdominal pressure, ischemia of intestines, compression on inferior vena cava [25, 98-100]. Increased intraabdominal pressure is also associated with severe kidney and liver failure [101]. Even though staged closure is a choice of repair for many surgeons, last phase remains to be a problem due to several interventions, the use of prosthetic patches or tissue expanders in order to re-establish abdomen-visceral proportion. Several operation procedures of staged repair have also been described. In 1948, Robert Gross used a technique that involved the mobilisation of wide adjacent skin flaps in order to cover exposed viscera in large omphalocele [102]. Complications of this method included skin flap necrosis, hematomas and infection [17]. Gross's method was modified by Schuster in 1967, which is still considered to be a standard approach in management of large defects [103]. In this technique, either Silastic mesh or Teflon patch was sutured to the rectus sheath and afterwards, the defect was covered with skin flaps. As a downside, this method resulted in damaged fascial edges, needed periodic reopening of the skin, mesh removal, and several re-operation procedures. 2 years later, Allen and Wrenn reported the usage of silastic silo as a treatment option of ruptured omphalocele and gastroschisis [104]. In this technique, special silo pouch is applied around the defect (which is made from prosthetic silastic material) and then sutured to the surrounding fascia. To avoid compression on the intestines and to allow gravity to support the reduction of herniated organs back into the abdominal cavity, silo bag should be attached to the top of the incubator in a suspended position. Contraction of the silo few times a day gradually reduces eviscerated viscera. Until defect is closed, the silo should be covered with sterile gauze In order to protect the defect and reduce the risk of contamination. It may take 5-7 days for viscera to be sufficiently reduced back into the abdomen; and afterwards, fascial closure may be performed [11, 98]. Placement of the silo can be complicated with fascial infections and disrupted sutures, which in the end, makes the closure of abdominal almost impossible. Gradual sac ligation methods are also reported, when amnion sac itself is used instead of silastic silo [105-107]. Another staged closure procedure that is alternative to silastic silo placement is DECRO (delayed external compression reduction), which involves using sterile tape which holds the sac in the air in order to facilitate reduction of abdominal viscera [108, 109]. In 1996, Belloli et al. reported progressive external compression technique using elastic bandages [110]. In 2005, Patkowski et al. described the combination of external traction of the

abdominal wall and active enlargement of the abdominal cavity with the help of silo [111]. In order to obtain adequate peritoneal space with effective closure of the abdominal wall, intraperitoneal tissue expanders were also used [112-114]. Still, primary closure could not be achieved in some patients in whom intraperitoneal tissue expanders were used [113,114]. Intraperitoneal tissue expanding (IPTE) can increase intraabdominal pressure, induce visceral ischemia and weaken respiratory function. Vacuum assisted closure technique has also been described [115].

Nonoperative approach in treatment of omphalocele also exists. It was used for a large defects when associated anomalies like chromosomal abnormalities, severe cardiac disease, or prematurity were present. Topical drying agents were applied in order to induce epithelialization and granulation of membranous sac which covers the defect. In 1899, Ahlfeld, with the use of alcohol dressings was first to treat omphalocele without surgical intervention [116]. In 1963, usage of 2% mercurochrome as a topical agent on the sac itself was reported [117]. Topical application with such 2% solution is not encouraged as several studies demonstrated toxic levels of mercury in infants due to systemic absorption [118-121]. Several reports suggest that using 0,5% mercurochrome in 65% alcohol as an application appear to be less toxic [122, 123]. 70% alcohol, povidone iodine, silver nitrate and flazamine were also used to promote epithelialization [95, 124-127]. Usage of povidone iodine may lead to hypothyroidism [128-130]. Body sodium can be lost after the applications of silver nitrate solution, but silver sulfadiazine was reported to be efficient and harmless [124, 125, 131]. Aim of nonoperative treatment in omphalocele is to extend few months until the reconstruction of the wall is possible. Primary epithelializations in omphalocele carry the high risk of sepsis and the need for ventral hernia correction [117].

Several delayed closure techniques have been described. According to Lazaro da Silva's technique, transposition of fibroperitoneal layer of the hernia sac and rectus sheaths (posterior and anterior) creates three distinct overlapping layers [132]. Correction of the hernia and reconstruction of the wall is performed after few years. Compression technique with external pressure via helmet device is also reported [133]. This procedure involves the placement of sphygmomanometer cuff with the help of which compression is applied on herniated viscera. Intramuscular and intraabdominal tissue expansion procedures are also described in order to achieve the closure of the defect in giant omphalocele [114, 134, 135]. Placement of tissue expanders may damage neurovascular bundles between internal oblique and transverse muscle, which will definitely result in loss of nerve supply for anterior abdominal wall muscles.

Despite the defect size in infants with omphalocele, muscles of abdominal wall are lateralized but undamaged. After initial epithelialisation of the omphalocele sac, component separation technique may be possible to perform [34]. This method of repair was described by Ramires et al.

[136] in 1990 and can provide the closure of large midline abdominal wall defects without tension. In original description the procedure is employed without the use of prosthetic material. Although this technique is really effective in repair of abdominal wall defects, it certainly has disadvantages that should be pointed out. Regarding this method, in order to expose aponeurosis of the external oblique muscle, wide area of skin and subcutaneous tissue should be mobilized (from costal margin to the pubic bone), which is followed by the lateral advancement of external oblique muscle. This area is predisposed to continuous infections, seroma and hematoma occurrence. Moreover, perforator branches of epigastric artery (periumbilical perforators) are damaged after skin and subcutaneous tissue mobilization, which puts the vascularization of the skin under the danger resulting in dehiscent incisions and midline skin necrosis [137-141]. Once these perforators are damaged, only pudendal artery branches and intercostal arteries are left to supply the skin with the blood. In addition, this technique weakens the external layer of the abdominal wall resulting in irregular skin mobility. Re-herniation rates of component separation method vary from 0-30% [137, 142, 143]. Employment of component separation technique in management of large omphaloceles is reported [144, 145]. Van Eijck et al. reported that no recurrent herniations were observed after a median 23.5 months follow-up. Although, out of 10 patients, 3 infants had complications like small skin necrosis, wound infection and haematoma [144]. In 2013, Van Eijck and co-workers reported the conducted study evaluating the long-term functional and motor development in children who had undergone component separation procedure in management for giant omphalocele [146]. The study showed normal muscle thickness, as well as appropriate functional and motor development. Although, rectus diastasis without protrusion and minimal lateralization of the external oblique muscle was seen in 7 out of 8 children. Difficulties in retraction and pushing up the abdomen was also observed in most children. Additionally, study included only eight children and muscle function can't be efficiently measured at such young age.

5.2. Treatment of gastroschisis.

Through the decades, treatment of gastroschisis was slowly progressing and improving. Despite the variety of treatment options, concept in the management of gastroschisis did not really change and include following: Safe reduction of protruded bowel back into the abdominal cavity, providing adequate cosmetic appearance after the closure of the defect, early identification and treatment of associated abnormalities, as well as prevention and management of complications [147]. Strategies of the management for gastroschisis include primary or staged closure of the abdominal wall defects. Primary repair after the reduction of the abdominal contents remains to be a standard surgical option; but if the reduction of viscera cannot be achieved due to visceroabdominal disproportion or risk of abdominal compartment syndrome, staged closure techniques are used [147-149]. Careful pressure monitoring is pivotal while

performing primary closure of the abdominal wall defect in order to avoid complications such as – renal failure, ischemia of the bowel and impaired respiratory function [150-152]. More than a century ago, first manual surgical operation with primary closure ended fatally [153]. First successful operation of gastroschisis was performed by Watkins DE. (1943) [154]. After 10 years, skin flap operation method was used and reported by Moor et al [155]. They operated on two patients, but unfortunately, none of them survived due to abdominal compartment syndrome and acute respiratory arrest. Radical techniques like splenectomy, partial hepatectomy and intestinal resection were used by numerous surgeons in order to reduce the volume of intraabdominal viscera [156, 157]. Izant et al. (1966) [158] reported technique of manual extension in order to increase the size of abdominal cavity. Complication of this method involved occurrence of hernia in lateral abdominal wall [159]. In 1967, Schuster used a technique which is considered to be a breakthrough in surgical approaches of gastroschisis. In this method, Teflon and silastic pieces were used as a short-term coverage for eviscerated viscera [103]. As a disadvantage of Schuster's method, intestines were frequently damaged and infected after patch removal. So, instead of this material, Allen and Wrenn modified Schuster's technique and used silastic sac, which made it easier for intestines to return into the abdomen; Moreover, constant observation of gut condition was also available [104]. Shermata et al. (1975) used a transparent silo which, with the help of sutures, was attached to the abdominal wall. Silo in a hanging position was able to facilitate bowel reduction and decrease the degree of edema [160]. Since 1997, Springloaded and silastic silo became the first choice for surgeons in management of gastroschisis when they were not able to achieve primary closure [161]. Although, enlarged abdominal wall defect, twisting of the bowel, problematic final closure, dislodgment and intestinal venous congestion are the possible complications of silastic silo placement technique [162, 163]. Cases of component separation technique in treatment of gastroschisis are also described [164, 165]. Results were promising, although wound complications were still observed. In 2014, Ikoma et al. reported the use of component separation technique in the combination with double mesh (onlay and underlay) placement in infant with large gastroschisis [166]. Skin dehiscence was still observed after the operation as a result of created skin flaps. As absence of umbilicus and abdominal scar is a major concern for patients and their parents, closure procedure for improved cosmetic appearance with the preservation of midline umbilicus reported by Patel is performed [167].

6. Conclusion.

Performing component separation technique for repair of congenital abdominal wall defects, damages perforator branches of epigastric artery (periumbilical perforators) which puts vascularization of the skin at the risk. Only pudendal artery branches and intercostal arteries are left to supply the skin with the blood, which from our point of

view is insufficient. Accordingly, for successful treatment of congenital abdominal wall defects, further research in order to develop new operations techniques, as well as search for the ideal biomaterials for the closure of the large defects of anterior abdominal wall is essential. These biomaterials should possess unique biological properties that are important for tissue repair, including anti-inflammatory, antimicrobial, antifibrosis, antiscarring, as well as a reasonable cost and low immunogenicity.

Acknowledgement. This research was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation (SRNSF) [grant number PhDF2016_144].

REFERENCES

1. A. Coda, R. Lamberti, and S. Martorana, "Classification of prosthetics used in hernia repair based on weight and biomaterial," *Hernia*, vol. 16, no. 1, pp. 9–20, 2012.
2. Coran AG, Caldamone A, Adzick A, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger R. *Pediatric surgery*. 7th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2012.
3. Barisic I, Clementi M, Husler M, et al. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:309-16.
4. Phillips D, Raval MV, Redder C, Weiner TM. Gastroschisis, atresia, dysmotility: Surgical treatment strategies for a distinct clinical entity. *J Pediatr Surg* 2008;43:2208-12.
5. Fillingham A, Rankin J, Prevalence, prenatal diagnosis and survival of gastroschisis. *Prenat Diagn* 2008; 28:1232-37.
6. David AI, Tan A, Curry J. Gastroschisis: Sonographic diagnosis, associations, management and outcome. *Prenat Diagn* 2008; 28:633-44
7. Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: International epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet Part C semin Med Genet* 2008; 148C:162-79.
8. Suita S, Okamatsu T, Yamamoto T, Handa N, Nirasawa Y, et al. Changing profile of abdominal wall defects in Japan: Results of a national survey. *J Pediatr. Surg* 2007; 42:1221-24.
9. Rankin J, Dillon E, Wright C. Congenital abdominal wall defects in the north of England 1986-1996: Occurrence and outcome. *Prenat Diagn* 1999; 19:662-68.
10. Calzolari E, Bianchi F, Dol H, Milan M. Omphalocele and gastroschisis in Europe: A survey of 3 million births 1980-1990. *Am J Med Genet* 1995; 58:187-94.
11. Wilson RD, Johnson MP. Congenital abdominal wall defects: An update. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19:385-98.
12. Henrich K, Huemmer HP, Reingruber B, Weber PG. Gastroschisis and omphalocele: Treatments and long-term outcomes. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:167-73.
13. Cedergren M, Selbing A. Detection of fetal structural abnormalities by an 11-14 weeks ultrasound dating scan in an unselected Swedish Population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:912-15.
14. Moore K, and Persaud T. 1998. In *The Developing Human Clinically Oriented Embryology*, 6th ed., Moore K, and Persaud T, eds. Philadelphia: WB Saunders, 273–302.
15. Dott NM. Anomalies of intestinal rotation: their embryology and surgical aspects—with report of five cases. *Br J Surg* 1923; 11:251–286.
16. Mall FP. Development of the human intestine and its position in the adult. *J Morphol* 1898; 12, 14:197–208.
17. Seashore JH. 1978. Congenital abdominal wall defects. *Clinics in Perinatology* 5(1): 61–77.

18. Stockmann PT. Malrotation. In: Principles and Practice of Pediatric Surgery, 2nd ed, Oldham KT, Colombani PM, Foglia RP, Skinner MA (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. Vol 2, p.1283.
19. Fonkalsrud E. Rotational anomalies and volvulus. In: Principles of Pediatric Surgery, O'Neill JA et al (Ed), Mosby, St. Louis 2003. p.477.
20. Snyder WH Jr, Chaffin L. Embryology and pathology of the intestinal tract: presentation of 40 cases of malrotation. *Ann Surg* 1954; 140:368–379.
21. Cooney DR. 1998. Defects of the abdominal wall. In Pediatric Surgery, 5th ed., O'Neill JA, et al., eds. Toronto: Mosby, 1045–1086.
22. Paidas MJ, Crombleholme TM, and Robertson FM. 1994. Prenatal diagnosis and management of the fetus with an abdominal wall defect. *Seminars in Perinatology* 18(3): 196–214.
23. Grosfeld JL, Dawes L, and Weber TR. 1981. Congenital abdominal wall defects: Current management and survival. *Surgical Clinics of North America* 61(5): 1037–1049.
24. Stringel G, and Filler RM. 1979. Prognostic factors in omphalocele and gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery* 14(5): 515–519.
25. Dillon PW, and Cilley RE. 1993. Newborn surgical emergencies: Gastrointestinal anomalies, abdominal wall defects. *Pediatric Clinics of North America* 40(6): 1289–1314.
26. Dykes EH. 1996. Prenatal diagnosis and management of abdominal wall defects. *Seminars in Pediatric Surgery* 5(2): 90–94.
27. Islam S. Advances in surgery for abdominal wall defects: gastroschisis and omphalocele. *Clin Perinatol* 2012; 39(2):375e86.
28. Davidson JM, et al. 1984. Gastroschisis and omphalocele: Prenatal diagnosis and perinatal management. *Prenatal Diagnosis* 4(5): 355–363.
29. Elliott M, and Maher ER. 1994. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Journal of Medical Genetics* 31(7): 560–564.
30. Heider AL, Strauss RA, and Kuller JA. 2004. Omphalocele: Clinical outcomes in cases with normal karyotypes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 190(1): 135–141.
31. Islam S. Clinical care outcomes in abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:305–10.
32. Charlesworth P, Ervine E, McCullagh M. Exomphalos major: the Northern Ireland experience. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25(1):77–81.
33. Fratelli N, Papageorgiou AT, Bhide A, et al. Outcome of antenatally diagnosed abdominal wall defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30(3):266–70.
34. Hughes MD, Nyberg DA, Mack LA, et al. Fetal omphalocele: prenatal US detection of concurrent anomalies and other predictors of outcome. *Radiology*. 1989; 173(2):371–6.
35. Brantberg A, Blaas HG, Haugen SE, et al.: Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:527–27.
36. Kuppermann M, Feeny D, Gates E, et al: Preferences of women facing a prenatal diagnostic choice: long-term outcomes matter most. *Prenat Diagn* 1999; 19:711–16.
37. DeVries PA. 1980. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *Journal of Pediatric Surgery* 15(3): 245–51.
38. Rescorla FJ. 2001. Surgical emergencies in the newborn. In *Workbook in Practical Neonatology*, 3rd ed., Polin RA, Yoder MC, and Burg FD, eds. Toronto: WB Saunders, 423–459.
39. Sadler T. 2000. Digestive system. In *Langman's Medical Embryology*, 8th ed., O'Brian P, and Sadler T, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 270–303.
40. Daisuke Matsumaru, Ryuma Haraguchi, Shinichi Miyagawa, Jun Motoyama, Naomi Nakagata, Frits Meijlink and Gen Yamada. Genetic Analysis of Hedgehog Signaling in Ventral Body Wall Development and the Onset of Omphalocele Formation. *PLoS One*. 2011; 6(1): e16260.
41. Hirano M, Kiyonari H, Inoue A, Furushima K, Murata T, Suda Y, Aizawa S. A new serine/threonine protein Kinase, Omphk1, essential to ventral body wall formation. *Dev Dyn*. 2006 Aug; 235(8):2229–37.
42. Weber T, Au-Fliegner M, Downard C, Fishman S. Abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:491–7.
43. Saxena AK, Hulskamp G, Schleef J, Schaarchmidt K, Harms E, Wittal GH. Gastroschisis: 15 year, single-centre experience. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:420–24.
44. Borgstein ES. Gastroschisis minor. *J Pediatr Surg* 2001; 36:51–55.
45. Sydorak RM, Nijagal A, Sbragia L, Hirose S, Tsao K, Phibbs RH, Schmitt SK, Lee H, Farmer DL, Harrison MR, Albanese CT. Gastroschisis: small hole, big cost. *J Pediatr Surg*. 2002 Dec;37(12):1669–72.
46. Schlatter M, Norris K, Uitvlugt N, DeCou J, Connors R. Improved outcomes in the treatment of gastroschisis using a preformed silo and delayed repair approach. *J Pediatr Surg*. 2003 Mar; 38(3):459–64.
47. Hougland KT, Hanna AM, Meyers R, Null D. Increasing prevalence of gastroschisis in Utah. *J Pediatr Surg*. 2005 Mar; 40(3):535–40.
48. Saada J, Qury JF, Vuillard E, Guibourdenche J, De Lagausie P, et al. Gastroschisis. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:964–72.
49. Kunz LH, Gilbert WM, Towner DR. Increased incidence of cardiac abnormalities in pregnancies complicated by gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1248–52.
50. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Omphalocele and gastroschisis associated malformations *Am J genet Part A* 2008; 146A:1280–85.
51. Torfs CP, Velie EM, Oechli FW, Bateson TF, Curry CJ. 1994. A population based study of gastroschisis: Demographic, pregnancy and lifestyle risk factors. *California Birth Defects Monitoring Program. Teratology* 1994; 50:44–53.
52. Lin S, Munsie JPW, Herdt-Losavio ML, Bell E, Druchel C, et al. The National Birth Defects Prevention Study. Maternal asthma use and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:73–79.
53. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC, editors. *Prenatal diagnosis of congenital anomalies*. Connecticut: Appleton and lange 1988; 220–32.
54. Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1975; 10:235–44.
55. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: Intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981; 98:228–31.
56. Hoyme HE, Jones MC, Jones KL. Gastroschisis: Abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalomesenteric artery. *Semin Perinatol* 1983;7:294–98.
57. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: Review of hypotheses, a novel hypothesis, and implication for research. *Am Med Gent Part A* 2007; 143A:639–52.
58. Lammer EJ, Iovanicsi DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: A gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2008; 148C:213–18.
59. Davis NM, Kurpios NA, Sun X, et al. The chirality of gut rotation derives from left-right asymmetric changes in the architecture of the dorsal mesentery. *Dev Cell* 2008; 15:134.
60. Lipscomb K, Schmitt C, Sablyak A, et al. Role for retinoid

signaling in left-right asymmetric digestive organ morphogenesis. *Dev Dyn* 2006; 235:2266.

61. Strouse PJ. Disorders of intestinal rotation and fixation ("mal-rotation"). *Pediatr Radiol* 2004; 34:837-851.

62. Maxson RT, Franklin PA, Wagner CW. Malrotation in the older child: surgical management, treatment, and outcome. *Am Surg* 1995; 61:135-138.

63. Prasil P, Flageole H, Shaw KS, Nguyen LT, Youssef S, Laberge JM. Should malrotation in children be treated differently according to age? *J Pediatr Surg* 2000; 35:756-758.

64. Wang CA, Welch CE. Anomalies of intestinal rotation in adolescents and adults. *Surgery* 1963; 54:839-855.

65. Dietz DW, Walsh RM, Grundfest-Broniatowski S, Lavery IC, Fazio VW, Vogt DP. Intestinal malrotation: a rare but important cause of bowel obstruction in adults. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1381-1386.

66. Friedland GW, Mason R, Poole GJ. Ladd's bands in older children, adolescents, and adults. *Radiology* 1970; 95:363-368.

67. Jamieson D, Stringer D. Small bowel. In: Babyn PS. *Pediatric gastrointestinal imaging and intervention*. 2nd ed. Hamilton, Ontario: Decker, 2000; 311-332.

68. Long FR, Kramer SS, Markowitz RI, et al (1996) Radiographic patterns of intestinal malrotation in children. *Radiographics* 16:547-556.

69. Stankiewicz P, Sen P, Bhatt SS, Storer M, Xia Z, Bejjani BA, Ou Z, Wiszniewska J, Driscoll DJ, Bolivar J, Bauer M, Zackai EH, McDonald-McGinn D, Nowaczyk MM, Murray M, Shaikh TH, Martin V, Tyreman M, Simonic I, Willatt L, Paterson J, Mehta S, Rajan D, Fitzgerald T, Gribble S, Prigmore E, Patel A, Shaffer LG, Carter NP, Cheung SW, Langston C, Shaw-Smith C (2009) Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am J Hum Genet* 84:780-791.

70. Gargiulo A, Auricchio R, Barone MV, Cotugno G, Reardon W, Milla PJ, Ballabio A, Ciccociola A, Auricchio A. Filamin A is mutated in X-linked chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction with central nervous system involvement. *Am J Hum Genet*. 2007; 4:751-758.

71. Bamford RN, Roessler E, Burdine RD, Saplakoglu U, dela Cruz J, Splitt M, Goodship JA, Towbin J, Bowers P, Ferrero GB, Marino B, Schier AF, Shen MM, Muenke M, Casey B. Loss-of-function mutations in the EGF-CFC gene CFC1 are associated with human left-right laterality defects. *Nat Genet*. 2000; 3:365-369.

72. Gebbia M, Ferrero GB, Pilia G, Bassi MT, Aylsworth A, Penman-Splitt M, Bird LM, Bamforth JS, Burn J, Schlessinger D, Nelson DL, Casey B. X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3. *Nat Genet*. 1997; 3:305-308.

73. Ware SM, Peng J, Zhu L, Fernbach S, Colicos S, Casey B, Towbin J, Belmont JW. Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet*. 2004; 1:93-105.

74. Watanabe Y, Benson DW, Yano S, Akagi T, Yoshino M, Murray JC. Two novel frameshift mutations in NKX2.5 result in novel features including visceral inversus and sinus venosus type ASD. *J Med Genet*. 2002; 11:807-811.

75. Kosaki R, Gebbia M, Kosaki K, Lewin M, Bowers P, Towbin JA, Casey B. Left-right axis malformations associated with mutations in ACVR2B, the gene for human activin receptor type IIB. *Am J Med Genet*. 1999; 1:70-76.

76. Kosaki K, Bassi MT, Kosaki R, Lewin M, Belmont J, Schauer G, Casey B. Characterization and mutation analysis of human LEFTY A and LEFTY B, homologues of murine genes implicated in left-right axis development. *Am J Hum Genet*. 1999; 3:712-721.

77. Balci S, Engiz O, Aktas D, Vargel I, Beksac MS, Mrasek K, Vermeesch J, Liehr T. Ring chromosome 4 and Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) in a child with multiple anomalies. *Am J Med Genet A*. 2006; 6:628-632.

78. Balci S, Senocak ME, Derbent M. Triphalangeal thumb in a case of VACTERL-hydrocephalus association. *Genet Couns*. 2003; 2:257-258.

79. Shanske A, Ferreira JC, Leonard JC, Fuller P, Marion RW. Hirschsprung disease in an infant with a contiguous gene syndrome of chromosome 13. *Am J Med Genet*. 2001; 3:231-236.

80. Brisset S, Joly G, Ozilou C, Lapierre JM, Gosset P, LeLorc'h M, Raoul O, Turleau C, Vekemans M, Romana SP. Molecular characterization of partial trisomy 16q24.1-qter: clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet*. 2002; 4:339-345.

81. Masuno M, Ishii T, Tanaka Y, Ohyama M, Kawataki M, Kimura J, Imaizumi K, Kuroki Y. De novo trisomy 16p11.2-qter: report of an infant. *Am J Med Genet*. 2000; 5:308-310.

82. Van den Brink GR. Hedgehog signaling in development and homeostasis of the gastrointestinal tract. *Physiol Rev*. 2007 Oct; 87(4):1343-75.

83. Sandrine Biau, Shiyang Jin, and Chen-Ming Fan. Gastrointestinal defects of the Gas1 mutant involve dysregulated Hedgehog and Ret signalling. *Biol Open*. 2013 Feb 15; 2(2): 144-155.

84. Alaish SM, Strauch ED. The use of Alloderm in the closure of a giant omphalocele. *JPediatr Surg*. 2006; 41(3):e37-e9.

85. Kapfer SA, Keshen TH. The use of human acellular dermis in the operative management of giant omphalocele. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(1):216-20.

86. Van TC, Saxena AK, Willital GH. Experience with management of anterior abdominal wall defects using bovine pericard. *Hernia*. 2006; 10(1):41-7.

87. Moazam F, Rodgers BM, Talbert JL. Use of Teflon mesh for repair of abdominal wall defects in neonates. *J Pediatr Surg*. 1979; 14(3):347-51.

88. Rijhwani A, Davenport M, Dawrant M, et al. Definitive surgical management of antenatally diagnosed exomphalos. *J Pediatr Surg*. 2005; 40(3):516-22.

89. Stone HH. Immediate permanent fascial prosthesis for gastroschisis and massive omphalocele. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; 153(2):221-4.

90. Swartz KR, Harrison MW, Campbell JR, et al. Ventral hernia in the treatment of omphalocele and gastroschisis. *Ann Surg*. 1985; 201(3):347-50.

91. Yamagishi J, Ishimaru Y, Takayasu H, et al. Visceral coverage with absorbable mesh followed by split-thickness skin graft in the treatment of ruptured giant omphalocele. *Pediatr Surg Int*. 2006.

92. Klein P, Hummer HP, Wellert S, et al. Short-term and long-term problems after duraplastic enlargement of anterior abdominal wall. *Eur J Pediatr Surg*. 1991; 1(2):88-91.

93. Masullo C, Pocchiari M, Macchi G, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by dural cadaveric graft. *J Neurosurg*. 1989; 71(6):954-5.

94. Martinez-Lage JF, Sola J, Poza M, et al. Pediatric Creutzfeldt-Jakob disease: probable transmission by a dural graft. *Childs Nerv Syst*. 1993; 9(4):239-42.

95. Lee SL, Beyer TD, Kim SS, et al. Initial nonoperative management and delayed closure for treatment of giant omphaloceles. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(11):1846-9.

96. Admire AA, Greenfield JJ, Cosentino CM, et al. Repair of cloacal exstrophy, omphalocele, and gastroschisis using porcine small-intestinal submucosa or cadaveric skin homograft. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 112(4):1059-62.

97. Ladd AP, Rescorla FJ, Eppley BL. Novel use of acellular dermal matrix in the formation of a bioprosthetic silo for giant

- omphalocele coverage. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(8):1291-3.
98. Langer JC. 1996. Gastroschisis and omphalocele. *Seminars in Pediatric Surgery* 5(2): 124–128.
99. Yaster M, et al. 1988. Hemodynamic effects of primary closure of omphalocele/gastroschisis in human newborns. *Anesthesiology* 69(1): 84–88.
100. Hershenson MB, et al. 1985. Respiratory insufficiency in newborns with abdominal wall defects. *Journal of Pediatric Surgery* 20(4): 348–353.
101. Dunn JC, Fonkalsrud EW. Improved survival of infants with omphalocele. *Am J Surg* 1997; 173:284-7.
102. Gross, R. E.: New Method for Surgical Treatment of Large Omphaloceles. *Surgery*, 24: 222, 1948.
103. Schuster SR. A new method for the staged repair of large omphaloceles. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125:837–850.
104. Allen RG, Wrenn EL Jr. Silon as a sac in the treatment of omphalocele and gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1969; 4:3–8.
105. Hong AR, Sigalet DL, Guttman FM, et al. Sequential sac ligation for giant omphalocele. *J Pediatr Surg.* 1994; 29(3):413-5.
106. Shinohara T, Tsuda M. Successful sequential sac ligation for an unruptured giant omphalocele: Report of a case. *Surg Today.* 2006; 36(8):707-9.
107. Hendrickson RJ, Partrick DA, Janik JS. Management of giant omphalocele in a premature lowbirth-weight neonate utilizing a bedside sequential clamping technique without prosthesis. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(10):E14-E6.
108. Barlow B, Cooper A, Gandhi R, et al. External silo reduction of the unruptured giant omphalocele. *J Pediatr Surg.* 1987; 22(1):75-6.
109. Brown MF, Wright L. Delayed external compression reduction of an omphalocele (DECRO): an alternative method of treatment for moderate and large omphaloceles. *J Pediatr Surg.* 1998; 33(7):1113-5.
110. Belloli G, Battaglini F, Musi L. Management of giant omphalocele by progressive external compression: case report. *J Pediatr Surg.* 1996; 31(12):1719-20.
111. Patkowski D, Czernik J, Baglaj SM. Active enlargement of the abdominal cavity-a new method for earlier closure of giant omphalocele and gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg.* 2005; 15(1):22-5.
112. Bax NM, van de Zee DC, Pull ter Gunne AJ, et al. Treatment of giant omphalocele by enlargement of the abdominal cavity with a tissue expander. *J Pediatr Surg.* 1993; 28(9):1181-4.
113. Foglia R, Kane A, Becker D, et al. Management of giant omphalocele with rapid creation of abdominal domain. *J Pediatr Surg.* 2006; 41(4):704-9.
114. Tenenbaum MJ, Foglia RP, Becker DB, et al. Treatment of giant omphalocele with intraabdominal tissue expansion. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(6):1564-7.
115. Kilbride KE, Cooney DR, Custer MD. Vacuum-assisted closure: a new method for treating patients with giant omphalocele. *J Pediatr Surg* 2006; 41:212-5.
116. FA. Der alcohol als desinficienz. *Mschr Geburtsh G.* 1899 (10).
117. Grob M. Conservative treatment of exomphalos. *Arch Dis Child.* 1963; 38:148-50.
118. Yeh TF, Pildes RS, Firor HV, et al. Mercury poisoning from mercurochrome therapy of infected omphalocele. *Lancet.* 1978; 1(8057):210.
119. Clark JA, Kasselberg AG, Glick AD, et al. Mercury poisoning from merbromin (Mercurochrome) therapy of omphalocele: correlation of toxicologic, histologic, and electron microscopic findings. *Clin Pediatr (Phila).* 1982; 21(7):445-7.
120. Mullins ME, Horowitz BZ. Iatrogenic neonatal mercury poisoning from Mercurochrome treatment of a large omphalocele. *Clin Pediatr (Phila).* 1999; 38(2):111-2.
121. Stanley-Brown EG, and Frank JE. 1971. Mercury poisoning from application to omphalocele. *JAMA* 216(28): 2144–2145.
122. Beasley SW, Jones PG. Use of mercurochrome in the management of the large exomphalos. *Aust Paediatr J.* 1986; 22(1):61-3.
123. Fagan DG, Pritchard JS, Clarkson TW, et al. Organ mercury levels in infants with omphaloceles treated with organic mercurial antiseptic. *Arch Dis Child.* 1977; 52(12):962-4.
124. Adam AS, Corbally MT, Fitzgerald RJ. Evaluation of conservative therapy for exomphalos. *Surg Gynecol Obstet.* 1991; 172(5):394-6.
125. Nuchtern JG, Baxter R, Hatch EI, Jr. Nonoperative initial management versus silon chimney for treatment of giant omphalocele. *J Pediatr Surg.* 1995; 30(6):771-6.
126. Campbell TJ, Campbell JR, Harrison MW. Selective management of omphalocele. *Am J Surg.* 1982; 143(5):572-4.
127. Allen R. Omphalocele and Gastroschisis. In Holder TM, Ashcraft KW, eds *Pediatric Surgery Philadelphia WB Saunders.* 1980:572-88.
128. Festen C, Severijnen RS, vd Staak FH. Nonsurgical (conservative) treatment of giant omphalocele. A report of 10 cases. *ClinPediatr(Phila).* 1987; 26(1):35-9.
129. Cosman BC, Schullinger JN, Bell JJ, et al. Hypothyroidism caused by topical povidone-iodine in a newborn with omphalocele. *J Pediatr Surg.* 1988; 23(4):356-8.
130. Whitehouse JS, Gourlay DM, Masonbrink AR, et al. Conservative management of giant omphalocele with topical povidone-iodine and its effect on thyroid function. *J Pediatr Surg.* 2010; 45(6):1192-7.
131. Hatch EI, Jr., Baxter R. Surgical options in the management of large omphaloceles. *Am J Surg.* 1987; 153(5):449-52.
132. Pereira RM, Tatsuo ES, Simoes e Silva AC, et al. New method of surgical delayed closure of giant omphaloceles: Lazaro da Silva's technique. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(7):1111-5.
133. Mali VP, Prabhakaran K, Patankar JZ. Management of ventral hernia after giant exomphalos with external pressure compression using helmet device. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(8):e1-4.
134. De Ugarte DA, Asch MJ, Hedrick MH, et al. The use of tissue expanders in the closure of a giant omphalocele. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(4):613-5.
135. Martin AE, Khan A, Kim DS, et al. The use of intraabdominal tissue expanders as a primary strategy for closure of giant omphaloceles. *J Pediatr Surg.* 2009; 44(1):178-82.
136. Ramirez OM, Ruas E, Dellon AL. "Components separation" method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 86(3):519–526.
137. DiBello J N, Moore J H. Sliding myofascial flap of the rectus abdominus muscles for the closure of recurrent ventral hernias. *Plast Reconstr Surg.* 1996; 98(3):464–469.
138. Lowe J B, Garza J R, Bowman J L, Rohrich R J, Strodel W E. Endoscopically assisted "components separation" for closure of abdominal wall defects. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(2):720–729.
139. Shestak K C, Edington H JD, Johnson R R. The separation of anatomic components technique for the reconstruction of massive midline abdominal wall defects: anatomy, surgical technique, applications, and limitations revisited. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(2):731–738, quiz 739.
140. Giroto J A, Ko M J, Redett R, Muehlberger T, Talamini M, Chang B. Closure of chronic abdominal wall defects: a long-term evaluation of the components separation method. *Ann Plast Surg.* 1999; 42(4):385–394, discussion 394–395.
141. Cohen M, Morales R, Fildes J, Barrett J. Staged recon-

struction after gunshot wounds to the abdomen. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 108(1):83–92.

142. George CD, Ellis H. The results of incisional hernia repair: a twelve-year review. *Ann R Coll Surg Engl*. 1986;68:185–7.

143. De Vries Reilingh TS, van Goor H, Rosman C, et al. «Component separation technique» for the repair of large abdominal wall hernias. *J Am Coll Surg*. 2003; 196:32–7.

144. Van Eijck FC, de Blaauw I, Bleichrodt RP, et al. Closure of giant omphaloceles by the abdominal wall component separation technique in infants. *J Pediatr Surg* 2008; 43:246–50.

145. Wijnen RM, van Eijck F, van der Staak FH, et al: Secondary closure of a giant omphalocele by translation of the muscular layers: a new method. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:373–376.

146. Van Eijck FC, van Vlimmeren LA, Wijnen RM, Klein W, Kruijien I, Pillen S, Nijhuis-van der Sanden MW. Functional, motor developmental, and long-term outcome after the component separation technique in children with giant omphalocele: a case control study. *J Pediatr Surg*. 2013 Mar; 48(3):525–32

147. Owen A, Marven S, Johnson P, Kurinczuk J, Spark P, Draper ES, et al. Gastroschisis: a national cohort study to describe contemporary surgical strategies and outcomes. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1808–1816.

148. Bianchi DW, Crombleholme TM, Alton ME: Gastroschisis; in Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient. New York, McGraw-Hill, 2000, pp 473–482.

149. Sanders RC, Blackmon LR, Hogge WA, Spevak P, Wulfsberg EA: Gastroschisis. Structural Fetal Anomalies: The Total Picture, ed 2. St Louis, Mosby, 2002, pp 209–211.

150. Wesley JR, Drongowski R, Coran AG. Intra-gastric pressure measurement: a guide for reduction and closure of the silastic chimney in omphalocele and gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1981; 16:264–270.

151. Lacey SR, Carris LA, Beyer AJ III, Azizkhan RG. Bladder pressure monitoring significantly enhances care of infants with abdominal wall defects: a prospective clinical study. *J Pediatr Surg* 1993; 28:1370–1374; discussion 1374–1375.

152. Yaster M, Scherer TL, Stone MM, Maxwell LG, Schleien CL, Wetzel RC, et al. Prediction of successful primary closure of congenital abdominal wall defects using intraoperative measurements. *J Pediatr Surg* 1989; 24:1217–1220.

153. Fear W. Congenital extrusion of abdominal viscera: return: recovery. *Br Med J* 1878; 2:518–520.

154. Watkins DE. Gastroschisis. *Va Med* 1943; 70:42–45.

155. Moore TC, Stokes GE. Gastroschisis. Report of two cases treated by a modification of the gross operation for omphalocele. *Surgery* 1953 33:112–120.

156. Buchanan RW, Cain WL. A case of a complete omphalocele. *Ann Surg* 1956; 143:552–556.

157. Kleinhaus S, Kaufer N, Boley SJ. Partial hepatectomy in omphalocele repair. *Surgery* 1968; 64:484–485.

158. Izant RJ Jr, Brown F, Rothmann BF. Current embryology and treatment of gastroschisis and omphalocele. *Arch Surg* 1966; 93:49–53.

159. Firor HV. Technical improvements in the management of omphalocele and gastroschisis. *Surg Clin North Am* 1975; 55:129–134.

160. Shermeta DW, Haller JA Jr. A new preformed transparent silo for the management of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1975; 10:973–975.

161. Kidd JN, Levy MS, Wagner CW. Staged reduction of gastroschisis: a simple method. *Pediatr Surg Int* 2001; 17:242–244.

162. Lobo JD, Kim AC, Davis RP, Segura BJ, Alpert H, Teitelbaum DH, et al. No free ride? The hidden costs of delayed operative management using a spring-loaded silo for gastroschisis. *J*

Pediatr Surg 2010; 45:1426–1432.

163. Ryckman J, Aspirot A, Laberge JM, Shaw K. Intestinal venous congestion as a complication of elective silo placement for gastroschisis. *Semin Pediatr Surg* 2009; 18:109–112.

164. Ikoma N, Chen L, Andrassy RJ. Technical note: Component separation technique with double-layered biologic mesh placement for neonate with large gastroschisis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Sep; 67(9):230–1.

165. Levy S, Tsao K, Cox CS Jr, Phatak UR, Lally KP, Andrassy RJ. Component separation for complex congenital abdominal wall defects: not just for adults anymore. *J Pediatr Surg*. 2013 Dec; 48(12):2525–9.

166. Ikoma N, Chen L, Andrassy RJ. Technical note: component separation technique with double-layered biologic mesh placement for neonate with large gastroschisis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Sep; 67(9):230–1.

167. Houben CH, Patel S. Gastroschisis Closure: A technique for improved cosmetic repair. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:1057–60.

SUMMARY

CHALLENGES AND MANAGEMENT OF CONGENITAL ABDOMINAL WALL DEFECTS (REVIEW)

Chakhunashvili D.G., Lomidze N., Karalashvili L., Kikalishvili L., Chakhunashvili K., Kakabadze Z.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Management of congenital abdominal wall malformations is still a challenge in paediatric surgery due to viscerobdominal disproportion, large defects of abdominal wall and immature abdominal cavity. Most of the patients treated with primary closure need artificial substitutes like patches or biomaterials for non-permanent abdominal wall closure. Patches represent the source of constant infections and complications like separation of prosthesis from fascia. Removal of these patches and ventral hernia repair is essential afterwards. As for component separation technique, this method helps to restore normal anatomy of anterior abdominal wall, results in good cosmetic appearance, requires only one-stage operation procedure, minimal skin flap advancement and is associated with lower infection risk. Although, while performing component separation technique, perforator branches of epigastric artery (periumbilical perforators) are damaged and puts the vascularization of the skin at the risk. Only pudendal artery branches and intercostal arteries are left to supply the skin with the blood, which from our point of view is insufficient. Accordingly, for successful treatment of congenital abdominal wall defects, further research in order to develop new operation techniques, as well as search for the ideal biomaterials for the closure of the large defects of anterior abdominal wall is essential. These biomaterials should possess unique biological properties that are important for tissue repair, including anti-inflammatory, antimicrobial, antifibrosis, antiscarring, as well as a reasonable cost and low immunogenicity.

Keywords: Gastrochsis, omphalocele, congenital abdominal wall defects, intestinal malrotation, component separation.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ (ОБЗОР)

Чахунашвили Д.Г., Ломидзе Н.Б.,
Каралашвили Л.Г., Кикалишвили Л.А.,
Чахунашвили К.Г., Какабадзе З.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Лечение врожденных дефектов брюшной стенки по сей остается актуальной проблемой педиатрической хирургии. В последние годы для хирургической коррекции врожденных дефектов брюшной стенки применяются различные графты, представляющие собой мембраны, изготовленные как из биологического, так и синтетического материала. Несмотря на полученные в большинстве случаев хорошие результаты, необходимо отметить, что эти мембраны представляют собой источник постоянных инфекций. Кроме того, осложнения, возникшие после применения мембран, требуют их удаления и повторной реконструкции передней брюшной стенки. Среди хирургических техник для реконструкции передней брюшной стенки в последние годы приоритетом пользуется техника разделения компонентов, которая помогает восстановить нормальную анатомию передней брюшной стенки и значительно снизить риск осложнений. Однако, при ее выполнении имеется риск повреждения перфораторных ветвей эпигастральной артерии, что может привести к нарушению кровоснабжения тканей передней брюшной стенки.

В результате проведенного анализа научной литературы по вопросу лечения врожденных дефектов брюшной стенки авторами делается вывод, что для их успешного лечения необходимы дальнейшие исследования с целью разработки новых хирургических техник, способных восстановить дефект передней брюшной стенки и снизить риск возможных осложнений; разработать усовершенствованный материал для реконструкции обширных дефектов передней брюшной стенки, который характеризуется трехмерной структурой, биосовместимостью, пористостью, низкой иммуногенностью и приемлемой стоимостью.

რეზიუმე

მუცლის წინა კედლის თანდაყოლილი ანომალიების გამოწვევები და მკურნალობა (მიმოხილვა)

დ. ჩახუნაშვილი, ნ. ლომიძე, ლ. ყარაღაშვილი, ლ. კიკალიშვილი, კ. ჩახუნაშვილი, ზ. კაკაბაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

მუცლის კედლის თანდაყოლილი ანომალიების მკურნალობა რჩება დიდ გამოწვევად ბავშვთა ქირურგიაში ვისცერო-აბდომინალური შეუსაბამობის, დიდი ზომის მქონე დეფექტების და განუვითარებელი მუცლის ღრუს გამო. პაციენტების უმეტესობას, რომლებსაც უტარდება პირველადი რადიკალური პლასტიკა, შემდგომ საჭიროებენ ხელოვნურ შემცვლელებს ბადეებისა და ბიომასალის სახით მუცლის კედლის ჭრილობის პირველადი დახურვის მიზნით. ბადეები წარმოადგენენ მუდმივ ინფექციის წყაროს და გართულებების მიზეზს, როგორცაა ფასციისგან პროთეზული მასალის განცალკევება. ამის გამო, აუცილებელი ხდება ამ ბადეების მოშორება და ვენტრალური თიაქრის ჩასწორება. რაც შეეხება კომპონენტების სეპარაციის ტექნიკას, ეს მეთოდი შესაძლებელს ხდის რომ აღდგეს მუცლის წინა კედლის ნორმალური ანატომიური მთლიანობა, გააჩნია კარგი ოპერაციის შემდგომი კოსმეტიკური შედეგები, არის ერთ-უტაპიანი ოპერაციული პროცედურა, საჭიროებს კანის ნაფლეთის მინიმალურ გადაადგილებას და დაკავშირებულია ინფექციის შემცირებულ რისკთან. ზემოაღნიშნულის მიუხედავად, კომპონენტების სეპარაციის ტექნიკის დროს ზიანდება ეპიგასტრული არტერიის პერფორატორები (პერი-უმბილიკალური პერფორატორები), რის შემდეგაც საფრთხე ექმნება კანის სისხლმომარაგებას. პერფორატორების დაზიანების შემდეგ, კანს სისხლით ამარაგებენ მხოლოდ სასირცხო ბაგის არტერიების ტოტები და ნეკნთაშუა არტერიები, რაც ჩვენი გადმოსახედიდან არ არის საკმარისი. შესაბამისად, მუცლის კედლის თანდაყოლილი ანომალიების წარმატებული მკურნალობისათვის აუცილებელია დამატებითი კვლევების ჩატარება ახალი ოპერაციული ტექნიკის და მუცლის წინა-გვერდითი კედლის პლასტიკისათვის გამოსადეგი იდეალური ბიომასალის შემუშავებისთვის. ჭრილობის წარმატებული შეხორცებისათვის უნდა შემუშავდეს უნიკალური ბიოლოგიური თვისებებით: ანთების საწინააღმდეგო, ანტიმიკრობული, ანტიფიბროზული, ანტინაწიბუროვანი, დაბალი იმუნოგენობით და ხელმისაწვდომ ფასად.

SURGICAL PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM IN PATIENTS OPERATED ON THYROID GLAND

¹Skrypko V., ¹Pasko A., ¹Churpiy I., ²Kovalenko A., ³Zaplutanov V.

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; ²Institute of toxicology of Federal Medical-Biology Agency, S.-Petersburg, Russia; ³Department of Experimental Pharmacology, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, S.-Petersburg, Russia

Thyroid gland (TG) diseases are among the most common and occupy the second place in the structure of endocrine system diseases after diabetes mellitus. The main method of TG disease treatment remains the surgical one. With the increase in the incidence of various forms of TG pathology, the number of surgeries increases including the ones performed at non-specialized in-patient facilities leading to an increase in the frequency of postoperative complications [5,8].

One of the most common specific complications after surgeries on TG is postoperative hypoparathyroidism (PHPT). It occupies a special place considering the severity of manifestations and the difficulty in prevention. It is usually caused by trauma or parathyroid glands (PTG) removal, their blood supply disturbance, as well as the development of fibrosis at the surgery site in the long term [11].

Therefore, the improvement of existing technologies and the development of new approaches to surgeries in case of TG diseases are relevant today. The most common method of postoperative hypoparathyroidism (PHPT) surgical prevention is precision nature of surgical manipulations with careful adhering to tactical and technical requirements for the operator: identify parathyroid glands (PTG) timely, mobilize gently, and keep their blood supply. However, it is often impossible to keep PTG intact structurally and without ischemia due to the small sizes of PTG and their vessels, anatomical and embryological features of these organs localization, the consistency and color similarity with fatty tissue, lymph nodes [4,5].

Today, most researchers recommend the injured PTG to be left in situ and autotransplantation to be conducted selectively in cases of their accidental removal. However, this approach is not without contradictions. Even if almost all PTG are left in situ, transient and even continuous PHPT still develops. Therefore, other researchers recommend autotransplantation of the PTGs that are considered nonviable. However, it is difficult to assess the extent of their damage in practice due to blood supply disturbance [3,6]. The commonly used method for PTGs viability assessment based on the study of changes in their external color cannot be considered reliable. Some researchers conducted a study aimed at assessing the influence of changes in PTG color after thyroidectomy on PHPT development. The authors concluded that functional impairment of PTGs that had changed the color occurred only temporarily and functional restoration was observed within a short period of time after the surgery.

Autotransplantation of PTGs that have changed the color is not recommended in the absence of other criteria for autotransplantation. PTG physiological color in a typical anatomical site also does not always guarantee normocalcemia. Such PTG can be detected as avascularized in the course of pathohistological study and cannot function after the surgery. Therefore, the color of the damaged PTG is not the final criterion for its viability. The integrity of its vascular pedicle should also be assessed [7,9,10].

Up to the present moment, a non-alternative method of HPT treatment involves the use of exogenous administration of medication, namely calcium salt, vitamin D, its metabolites and/or analogues. This provides an opportunity to achieve satisfactory disease compensation in some patients [4]. However, methodological approaches and therapeutic agents not always maintain stable homeostasis in patients with HPT. A number of side effects and complications also occur (multisystemic calcinosis, cataract, apyretic tetanus, gastrointestinal diseases) [11].

The use of antihypoxic drugs is considered to be an effective way of prevention and intensive therapy of hypoxic (ischemic) damage due to surgery in clinics. Antihypoxic drugs weaken or completely eliminate hypoxic disorders (hypoergosis) by maintaining and increasing energy production in the system of mitochondrial oxidative phosphorylation. These drugs also inhibit (weaken) lipid peroxidation (LP) [1].

Considering the fact that Cytoflavin possesses the mechanism of biochemical correction of tissue oxygen transport and the consequences of hypoxic disorders, we made an assumption about the prospects of its use during TG surgeries in order to prevent and treat TG ischemic and reperfusion injury.

The objective of the research was to develop and evaluate the algorithm of prevention and treatment of PHPT based on determining PTG viability and the use of antihypoxant-antioxidant therapy in the postoperative period.

Material and methods. The research was based on the results of a comprehensive examination and treatment of 60 patients with various TG pathologies. They underwent inpatient treatment at the surgical department of Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital and Ivano-Frankivsk Regional Oncology Center from 2015 to 2017. Their average age constituted 50.6 (46.6-60.2) years. The variety of surgeries on TG was the following: thyroidectomy was conducted in 53.3% of patients and

thyroidectomy with central and peripheral lymph node dissection was performed in 46.7 % of patients.

On admission to the hospital, all patients were performed standard laboratory and instrumental examinations. General and ionized calcium, phosphorus and parathormone (PTH) were determined as well as ultrasound of the thyroid gland was performed to all patients. Testing with thiobarbituric acid according to E.I.Korobeynikova was conducted in order to evaluate the level of malondialdehyde (MDA). Diene conjugates (DC) in blood plasma were measured according to V.V. Havrylov method. Catalase was determined according to A. Bakh and S. Zubkova. The catalase blood count in healthy adults ranged from 9.52 to 12.92 mg of hydrogen peroxide per 1 ml of blood ($\text{mg H}_2\text{O}_2/\text{ml}$) [4,7]. The principle of superoxide dismutase (SOD) determination was based on nitrotetrazolium restoration by superoxide radicals. One percent of nitroformazan formation blocking was considered as 1 relative unit (RU). SOD activity of a healthy person ranged from 60 to 80 RU [2].

We proposed an algorithm for surgical prevention and treatment of PHPT during thyroid gland surgeries which consisted in the following. We performed a visual assessment of PTG intraoperatively and evaluated each gland from 0 to 3 points according to the degree of its viability affection. Thus, 0 points were given to PTG with unchanged color and normal blood supply. 1 point was given to the PTG which somewhat changed the color (it became brown) with partial blood supply disturbance but with moderate bleeding when incised. 2 points were given to the gland that changed its color to a dark brown with partial blood supply disturbance and with minimal bleeding observed during incision. The PTG which became dark brown or black, was completely devascularized and without bleeding at the site of the incision, was estimated at 3 points. Further approach to each PTG was determined according to the number of points. If the gland was evaluated at 0-2 points, we left it in situ, since there was a high probability of maintaining its function. If it was evaluated at 3 points, its autotransplantation was performed.

The total score of each patient was calculated in order to assess PHPT risk. The levels of PTH and Ca (general and ionized) were also determined immediately after the surgery.

The patient did not require correction and substitution therapy when a total score was 0-3 and Ca and PTH levels were normal. Ca and vitamin D_3 per os and antihypoxant therapy were prescribed in case of a total score amounting 4-7 and lowered levels of Ca and PTH. Ca intravenously and vitamin D_3 per os and antihypoxant therapy were prescribed when a total score amounted 8-12 and Ca and PTH levels were lowered.

Cytoflavin drug was administered in a dose of 10 ml per 200 0.9% NaCl intravenously once a day during 7 days in the postoperative period for the purpose of antihypoxant-antioxidant therapy. Cytoflavin is

known to contain amber acid which increases tissues consumption of oxygen and improves tissue respiration by means of increase in electrons transport in mitochondria, the reproduction of the proton gradient on their membranes and shifting of oxyhemoglobin dissociation curve to the right, that is, it enhances the return of oxygen to the tissues. The drug activates intracellular synthesis of nucleic acids preserving ribosomes apparatus, enzymatic processes of Krebs cycle, promotes glucose disposal, synthesis and intracellular accumulation of ATP and other high-energy compounds. It also has antihypoxic properties, improves blood oxygenation, limits the area of ischemic injury and stimulates reparative processes [1].

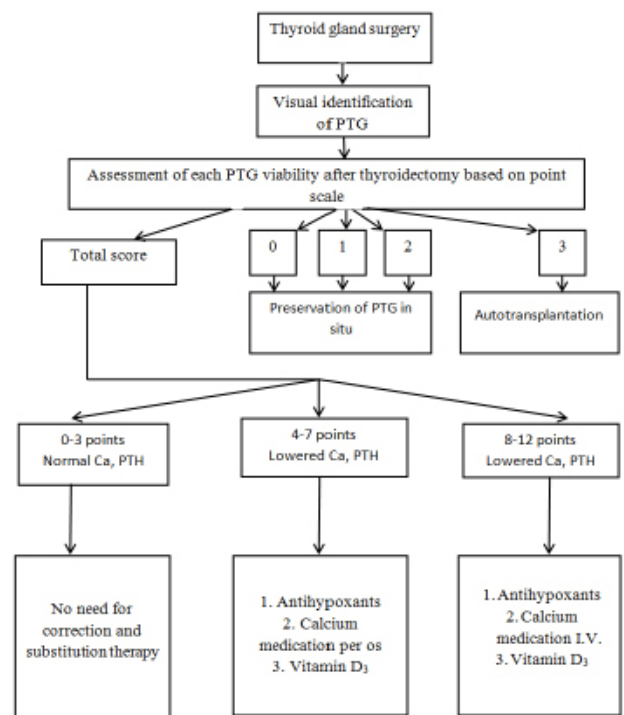


Fig. Algorithm of differentiated surgical prevention and treatment of PHPT

2 groups of patients were formed in order to evaluate the effectiveness of the algorithm. Each group consisted of 30 people. Patients of Group I (comparison group) underwent surgery on thyroid gland according to generally accepted rules, that is, all identified PTGs were left in situ as shown by existing standards. Patients of Group II (main group) underwent interventions according to the above-mentioned algorithm. 90.8% of possible PTGs were identified in Group II. 93.6% of them were left in situ, and 6.4% of them were autotransplanted into the sternocleidomastoid muscle. Autotransplantation was performed in 7 of 30 patients.

In order to obtain statistically significant data, the patients in both groups were carefully selected so that they did not differ statistically significantly in all the characteristics that could affect the results of the study.

Statistical processing of the results was conducted

using the standard program package “Statistica 10.0 for Windows” (StatSoft, USA). The distribution of each of the studied variables was checked for “normality” with the use of Shapiro-Wilk test. Arithmetical mean (M) and mean-square deviation (s) were used to describe the variables with normal distribution. The description of variables with the distribution different from the normal one was performed using the median (Me) and lower and upper quartiles (q1 and q3). The assessment of significance of differences between the averages for the samples with normal distribution was performed with the use of Student’s t-test. Mann-Whitney test was applied for the comparison of the indices, the distribution of which did not comply with the law of normality in two independent groups. Critical significance point (p) was considered to be 0.05 when checking the statistical hypotheses in the research.

Results and their discussion. Analyzing the incidence of postoperative HPT symptoms (decrease in PTH and Ca) immediately after the surgery, significant differences in Group II in comparison with Group I were not noted. Thus, PHPT symptoms were detected in 53.3% of patients in Group I and in 50.0% of patients in Group II.

Analyzing the dynamics of laboratory indices depending on the treatment, we noted more rapid progress towards the normalization of ionized calcium, phosphorus and parathormone in Group II of patients in comparison with Group I. All the indices did not significantly differ in Group II of patients compared to the indices of the norm group, whereas significant abnormalities were observed in some patients of Group I even in 6 months. Thus, application of our algorithm contributed to faster restoration of PTG function and normalization of calcium-phosphorus metabolism.

Table 1. Postoperative dynamics of laboratory changes in the patients operated on TG depending on the treatment

Indices	Patients operated on TG							
	Group I (n=16)				Group II (n=15)			
	1 st day	7 th day	1 month	6 months	1 st day	7 th day	1 month	6 months
General Ca, mmol/L	2.21 (2.11; 2.34)	2.23 (2.16; 2.38) p>0.05	2.25 (2.17; 2.37) p>0.05 p ₁ >0.05 p ₃ >0.05	2.24 (2.18; 2.35) p>0.05 p ₁ >0.05 p ₃ >0.05	2.23 (2.14; 2.36)	2.25 (2.13; 2.29) p>0.05	2.24 (2.12; 2.33) p>0.05 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05	2.22 (2.14; 2.32) p>0.05 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05
Ionized Ca, mmol/L	0.72 (0.62; 0.92)	0.83 (0.73; 0.98) p>0.05	0.87 (0.76; 1.02) p>0.05 p ₁ >0.05 p ₃ <0.05	0.93 (0.87; 1.07) p<0.05 p ₁ >0.05 p ₃ <0.05	0.71 (0.63; 0.88)	0.98 (0.87; 1.12) p<0.05	1.08 (0.97; 1.13) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05 p ₃ >0.05	1.12 (1.05; 1.16) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05
Phosphorus, mmol/L	1.83 (1.47; 1.98)	1.67 (1.32; 1.83) p>0.05	1.45 (1.23; 1.68) p<0.05 p ₁ >0.05 p ₃ <0.05	1.23 (1.12; 1.35) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ >0.05	1.82 (1.54; 2.03)	1.56 (1.21; 1.75) p<0.05	1.18 (1.11; 1.23) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	1.12 (1.06; 1.16) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05
Parathormone, pg/ml	6.7 (5.8; 8.6)	11.45 (8.8; 13.4) p<0.05	14.34 (12.3; 16.56) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	16.7 (15.1; 18.6) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	7.3 (6.3; 8.2)	18.4 (15.4; 21.6) p<0.05	23.3 (18.6; 27.6) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	29.8 (24.7; 35.6) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05

note: p – the significance of difference in the indices on the 7th day, in 1 month and in 6 months in comparison with the indices on the 1st day;

p₁ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in comparison with the indices on the 7th day of the treatment;

p₂ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in Group I in comparison with Group II;

p₃ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in comparison with norm group

Table 2. Postoperative dynamics of lipid peroxidation indices in the patients operated on TG depending on the treatment

Index	Group I (n=16)				Group II (n=15)			
	1 st day	7 th day	1 month	6 months	1 st day	7 th day	1 month	6 months
MDA, nM/ml	8.62 (6.17; 10.59)	6.42 (4.76; 8.69) p>0.05	4.78 (3.58; 6.73) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	3.76 (3.32; 4.65) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ >0.05	8.58 (6.12; 10.28)	4.62 (3.12; 5.98) p<0.05	3.77 (3.43; 5.12) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	3.43 (3.21; 3.68) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05
DC, RU	4.84 (3.43; 5.69)	3.46 (3.12; 4.84) p>0.05	2.12 (1.57; 2.78) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	1.73 (1.54; 2.12) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ >0.05	4.95 (3.58; 5.73)	2.65 (1.79; 2.98) p<0.05	1.52 (1.24; 1.95) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	1.65 (1.37; 2.09) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05

note: *p* – the significance of difference in the indices on the 7th day,
in 1 month and in 6 months in comparison with the indices on the 1st day;
*p*₁ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in comparison
with the indices on the 7th day of the treatment;
*p*₂ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in Group I in comparison with Group II;
*p*₃ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in comparison with norm group

Table 3. Postoperative dynamics of antioxidant system enzymes activity
in patients operated on TG depending on the treatment

Index	Group I (n=16)				Group II (n=15)			
	1 st day	7 th day	1 month	6 months	1 st day	7 th day	1 month	6 months
CAT, mg H ₂ O ₂ / ml	5.45 (4.34; 5.99)	6.65 (5.12; 7.09) p<0.05	8.54 (6.75; 9.83) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	9.78 (8.69; 10.12) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ >0.05	5.38 (4.42; 5.93)	9.76 (6.87; 10.87) p<0.05	10.12 (8.33; 11.2) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	10.56 (9.24; 12.35) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05
SOD, RU	29.15 (19.72; 39.14)	41.15 (34.7; 48.76) p<0.05	49.15 (38.7; 53.78) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	53.98 (41.7; 58.92) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₃ >0.05	26.18 (17.6; 35.12)	49.87 (37.8; 58.72) p<0.05	61.98 (56.5; 65.72) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05	65.13 (58.7; 69.87) p<0.05 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05 p ₃ >0.05

note: *p* – the significance of difference in the indices on the 7th day,
in 1 month and in 6 months in comparison with the indices on the 1st day;
*p*₁ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in comparison
with the indices on the 7th day of the treatment;
*p*₂ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in Group I in comparison with Group II;
*p*₃ – the significance of difference in the indices in 1 month and in 6 months in comparison with norm group

Analyzing the dynamics of lipid peroxidation indices depending on the treatment, significantly lower indices were noted in Group II of patients on the 7th day in comparison with Group I. All the indices in Group II were not

significantly different from those in the norm group in one month. Thus, the use of our algorithm, namely the medication with antioxidant antihypoxant action contributed to a faster reduction of peroxidation products.

The study of mechanisms of antioxidant system (AOS) functioning provides an opportunity to regulate the processes of lipid and protein peroxidation.

In the course of the conducted research we noted significantly higher indices of catalase and SOD both on the 7th day and in 1 month in the patients who took Cytoflavin in addition to the background therapy. Antioxidant effect of Cytoflavin is based on the ability to increase cellular anti-oxidants levels due to the active component, namely amber acid. Cytoflavin also indirectly stimulates the synthesis of low molecular weight antioxidants (ubiquinone, α -tocopherol) [1].

Cytoflavin application in the comprehensive treatment of patients operated on TG provided a reduction of time of oxidative stress correction by preventing the growth of free radical oxidation activity and the formation of oxidative protein modification products with simultaneous stimulation of antioxidant defense system.

Analyzing the long-term effects of our algorithm application, we noted that HPT was transient in the patients of Group II and the level of PTH and ionized Ca normalized in a month, whereas decreased PTH and ionized Ca was found in 16.7% of patients in Group I even in 6 months, that is permanent HPT was observed in those patients.

Conclusions. The use of our proposed algorithm (intraoperative assessment of PTG viability and antihypoxant-antioxidant therapy in the postoperative period) significantly reduces the frequency of permanent PHPT justifying indications to its application.

REFERENCES

1. Афонасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей. С.-Петербург: Б.И.; 2005.
2. Камышев В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: 2004.
3. Anamaterou C, Lang M, Schimmack S, et al. Autotransplantation of parathyroid grafts into the tibialis anterior muscle after parathyroidectomy: a novel autotransplantation site. BMC Surgery. 2015; 15: 113.
4. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015; 173(2): 1-20.
5. Danyliuk MB. Hypoparathyroidism as the main complication after thyroid surgery. Visnyk naukovykh doslidzen. 2016; 2: 4-8.
6. Dzoric R, Santrac N. In situ preservation of parathyroid glands: advanced surgical tips for prevention of permanent hypoparathyroidism in thyroid surgery. JBUON. 2017; 22(4): 853-857.
7. Ji Y, Song Ch, Sung E, et al. Postoperative Hypoparathyroidism and the Viability of the Parathyroid Glands During Thyroidectomy. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. 2016; 13: 1-7.
8. Kakava K, Tournis S, Papadakis G, et al. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. In vivo. 2016; 30: 171-180.
9. Lang BH, Chan DT, Chow FC. Visualizing fewer parathyroid glands may be associated with lower hypoparathyroidism following total thyroidectomy. Langenbecks Arch Surg. 2016; 401: 231-8.
10. Prazenica P, O'Keeffe L, Holy R, et al. Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: association with hypocalcemia. Head Neck. 2015; 37: 393-399.
11. Stack B, Bimstone D, Bodenner D, et al. American association

of clinical endocrinologist and American college of endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism – definitions and management. Endocr Pract. 2015; 21 (6): 675-684.

SUMMARY

SURGICAL PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM IN PATIENTS OPERATED ON THYROID GLAND

¹Skrypko V., ¹Pasko A., ¹Churpiy I., ²Kovalenko A., ³Zaplutanov V.

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; ²Institute of toxicology of Federal Medical-Biology Agency, S.-Petersburg, Russia; ³Department of Experimental Pharmacology, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, S.-Petersburg, Russia

The objective of the research was to develop and evaluate the algorithm of prevention and treatment of postoperative hypoparathyroidism (PHPT) based on determining parathyroid glands (PTG) viability and the use of antihypoxant-antioxidant therapy in the postoperative period. The research was based on the results of a comprehensive examination and treatment of 60 patients who were operated for thyroid gland diseases. The patients underwent inpatient treatment at the surgical department of Ivano-Frankivsk Central City Clinical Hospital and Ivano-Frankivsk Regional Oncology Center from 2015 to 2017.

We proposed an algorithm for surgical prevention and treatment of PHPT during thyroid gland surgeries which consisted in the following. We performed a visual assessment of PTG intraoperatively and evaluated each gland from 0 to 3 points according to the degree of its viability affection.

If the gland was evaluated at 0-2 points, we left it in situ, since there was a high probability of maintaining its function. If it was evaluated at 3 points, its autotransplantation was performed. Cytoflavin drug was applied in a dose of 10 ml per 200 0.9% NaCl intravenously once a day during 7 days in the postoperative period for the purpose of antihypoxant-antioxidant therapy.

2 groups of patients were formed in order to evaluate the effectiveness of the algorithm. Each group consisted of 30 people. Patients of Group I underwent surgery on thyroid gland according to generally accepted rules. Patients of Group II underwent interventions according to the above-mentioned algorithm.

The use of our proposed algorithm (intraoperative assessment of PTG viability and antihypoxant-antioxidant therapy in the postoperative period) significantly reduces the frequency of permanent PHPT justifying indications to its application.

Keywords: postoperative hypoparathyroidism, as-

assessment of parathyroid glands viability, antihypoxant-antioxidant therapy, cytoflavin, prevention, treatment.

РЕЗЮМЕ

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

¹Скрипко В.Д., ¹Пасько А.Я., ¹Чурпий И.К.,
²Коваленко А.Л., ³Заплутанов В.А.

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина; ²Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург; Россия; ³Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Целью данного исследования явилась разработка и апробация алгоритма профилактики и лечения послеоперационного гипопаратиреоза на основании определения жизнеспособности паращитовидных желез и использования антигипоксанта-антиоксидантной терапии в послеоперационном периоде.

Предложен алгоритм хирургической профилактики и лечения послеоперационного гипопаратиреоза при операциях на щитовидной железе, который заключался в следующем: интраоперационно проводилась визуальная оценка паращитовидных желез с оценкой их состояния в баллах (от 0 до 3) по степени нарушений ее жизнеспособности. Если состояние оценивалось в 0-2 балла - железу оставляли *in situ*, так как существует высокая вероятность сохранения ее функции. При оценке железы в 3 балла проводилась ее аутотрансплантация. В послеоперационном периоде с целью антигипоксанта-антиоксидантной терапии применяли препарат цитофлавин по 10 мл на 200 0,9% NaCl в/в 1 раз в сутки на протяжении 7 дней.

Проанализированы результаты комплексного обследования и лечения 60 больных, прооперированных по поводу заболеваний щитовидной железы, которые находились на стационарном лечении в хирургическом отделении Ивано-Франковской центральной городской больницы и Прикарпатском клиническом онкологическом центре Украины в 2015-2017 гг. Для оценки эффективности алгоритма лечения сформировано две группы по 30 человек в каждой: больным первой группы хирургическое вмешательство на щитовидной железе выполнялось по общепринятым технологиям, а второй группы – согласно предложенному алгоритму.

Установлено, что применение предложенного алгоритма (интраоперационная оценка жизнеспособности паращитовидных желез и антигипоксанта-антиоксидантная терапия в послеоперационном периоде) достоверно снижает частоту послеоперационного

гипопаратиреоза, что обосновывает показания для его использования.

რეზიუმე

ოპერაციის შემდგომი ჰიპოპარათირეოზის ქირურგიული პროფილაქტიკა და მკურნალობა ავადმყოფებში ფარისებრ ჯირკვალზე ჩატარებული ოპერაციის შემდეგ

¹ე. სკრიპკო, ¹ა. პასკო, ¹ი. ჩურპი, ²ა. კოვალენკო,
³ვ. ზაპლუტანოვი

¹ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; ²ფედერალური სამედიცინო-ბიოლოგიური სააგენტოს ტოქსიკოლოგიის ინსტიტუტი, სანკტ-პეტერბურგი; ³ი. სეჩენოვის სახ. რუსეთის სამეცნიერო აკადემიის ევოლუციური ფიზიოლოგიის და ბიოქიმიის ინსტიტუტი, სანკტ-პეტერბურგი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარადგენდა პარაფარისებრი ჯირკვლების სიცოცხლისუნარიანობის განსაზღვრის და ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ანტიჰიპოქსანტი და ანტიოქსიდანტი მკურნალობის ფონზე ოპერაციის შემდგომი ჰიპოპარათირეოზის პროფილაქტიკის და მკურნალობის ალგორითმის გამომუშავება და აპრობაცია.

შემოთავაზებულია ოპერაციის შემდგომი ჰიპოპარათირეოზის ქირურგიული პროფილაქტიკის და მკურნალობის ალგორითმი ფარისებრი ჯირკვლის ოპერაციების დროს, რომელიც მდგომარეობს შემდეგში: ინტრაოპერაციულად ტარდება პარაფარისებრი ჯირკვლების ვიზუალური შეფასება, მათი მდგომარეობის მაჩვენებლებით გამოხატვის მეშვეობით 0-დან 3 ქულის ფარგლებში, მისი სიცოცხლისუნარიანობის ხარისხის გათვალისწინებით. თუ შეფასება გამოიხატებოდა 0-2 ქულით, ჯირკვალი რჩებოდა *in situ*, ვინაიდან არსებობს მისი ფუნქციის შენარჩუნების ვარაუდი. ჯირკვალის 3 ქულით შეფასების შემთხვევაში ხდება მისი აუტოტრანსპლანტაცია. ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ანტიჰიპოქსანტი და ანტიოქსიდანტი თერაპიის მიზნით ხდებოდა პრეპარატ ციტოფლავინის გამოყენება 10 მლ 200 0,9% NaCl ინექციით ვენაში 1-ჯერ დღე-ღამეში 7 დღის განმავლობაში.

გაანალიზებულია 60 ავადმყოფის მკურნალობის შედეგები, რომელთაც გაუკეთდა ოპერაცია ფარისებრი ჯირკვლის დაავადების გამო და იმყოფებოდნენ სტაციონარულ მკურნალობაზე ივანო-ფრანკოვსკის ქალაქის ცენტრალურ საავადმყოფოში და უკრაინის კლინიკურ ონკოლოგიურ ცენტრში 2015-2017 წწ. შემოთავაზებული მკურნალობის ალგორითმის ეფექტურობის შეფასების მიზნით ავადმყოფები გაიყო 2 ჯგუფად, 30 ავადმყოფი თვითონ ჯგუფში. პაციენტების

I ჯგუფში ქირურგიული ჩარევა ფარისებრი ჯირკვალზე განხორციელდა არსებული ტექნოლოგიების გამოყენებით; II ჯგუფის პაციენტებს კი ოპერაცია ჩატარდა ავტორების მიერ შემოთავაზებული ალგორითმის მიხედვით.

ოპერაციის შემდგომმა შედეგებმა გამოავლინა შემოთავაზებული ალგორითმის უპირატესობა; სარწმუნოდ დაქვეითებული იყო ოპერაციის შემდგომი ჰიპოპარათირეოზის სიხშირე, რაც ასაბუთებს მისი გამოყენების მიზანშეწონილობას.

ГИПЕРТЕНЗИЯ БЕРЕМЕННЫХ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

¹Тусупкалиев А.Б., ¹Гайдай А.Н., ¹Бермагамбетова С.К., ²Аниюлине Р.

¹Западно-казахстанский государственный медицинский университет им. Марат Оспанова, кафедра акушерства и гинекологии №2, Актобе, Казахстан; ²Литовский университет наук здоровья, отдел акушерства и гинекологии, Каунас, Литва

Одной из основных причин, ведущих к серьезным заболеваниям, длительной инвалидности и летальному исходу матерей и младенцев являются гипертензивные нарушения [33], по причине которых при беременности страдают около 10% беременных в мире [12,31]. Эта группа заболеваний и патологий включает в себя преэклампсию, эклампсию, HELLP-синдром, гестационную гипертензию и хроническую гипертензию [31]. Преэклампсия является одним из тяжелых осложнений беременности, однако по сей день нет однозначных данных о ее этиологии [26], характеризуется повышенным артериальным давлением, протеинурией и, в ряде случаев, возникновением отеков [25]. Без надлежащей и своевременной помощи преэклампсия прогрессирует до более тяжелой стадии, известной как эклампсия, которая сопровождается генерализованными судорогами и другими серьезными нарушениями, включая развитие гемолиза, повышение показателей ферментов печени и низкий уровень тромбоцитов (HELLP), геморрагический или ишемический инсульт, повреждение печени, почек и острый респираторный дистресс-синдром [11,14,19,23]. Преэклампсия, обычно, развивается после 20-недельной беременности [23] и является одной из частых причин для индукции родов в сроке до 34 недель гестации, что приводит к повышению рисков для плода [33]. Преэклампсия включает в себя множество факторов риска, таких как гипертония при беременности, диабет, аутоиммунные нарушения и преэклампсия при предыдущих беременностях [4,27]. К сожалению, большинство предлагаемых первичных средств профилактики, включая пероральные антиоксиданты, диету, аспирин и ограничения активности не имеют доказанной эффективности [5,13,18,28,30].

Преэклампсия развивается после 20 недель гестации, однако инициирование событий, которые приводят к развитию болезни, предположительно начинается во время имплантации [8].

Гомоцистеин (ГЦ) является метаболитом незаме-

нимой аминокислоты - метионина. Уровень гомоцистеина в крови зависит от питания, в том числе приема фолатов и кобаламина, а также генетических полиморфизмов, таких как 677 С/Т изменение гена MTHFR. Во время беременности в норме уровень гомоцистеина имеет тенденцию к снижению. Снижение происходит, обычно, на границе первого и второго триместров беременности, затем остается относительно стабильным. Нормальные уровни гомоцистеина восстанавливаются спустя 2-4 дня после родов. Считается, что снижение уровня гомоцистеина при беременности благоприятствует кровообращению [29].

Исследования [2,7,15] показали, что уровень сыровоточного гомоцистеина повышен при преэклампсии в сравнении с нормотензивными беременными. Уровень гомоцистеина более 10 мкмоль/л (10.8 ± 3.785 мкмоль/л) встречался намного чаще и был статистически значим ($p < 0.05$) у беременных с преэклампсией в сравнении с нормотензивными беременными [1,21]. Гипергомоцистеинемические состояния при беременности влияют на состояние беременной и плода, повреждая интиму сосудов, приводя к гемодинамическим и метаболическим нарушениям. Метаболические нарушения вследствие атакванной интимы сосудов плаценты характеризуются изменением обмена длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, усиливают агрегацию тромбоцитов посредством снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и оксида азота, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток. Эти процессы приводят к гемодинамическим нарушениям в плаценте [1,22].

Цель исследования - оценка влияния гомоцистеина на развитие гипертензии, связанной с беременностью.

Задачи исследования: 1) определить уровень гомоцистеина у беременных в I триместре; 2) определить частоту развития преэклампсии; 3) изучить связь между уровнем гомоцистеина и развитием

преэклампсии; 4) определить прогностические уровни гомоцистеина для развития преэклампсии.

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование. Исследуемые отобраны методом простой случайной выборки путем генерации случайных чисел. Исследование одобрено локальным этически комитетом Западно-казахстанского государственного медицинского университета им. М. Оспанова (протокол N12 от 28.12.2015 г.).

Определен исходный уровень гомоцистеина у исследуемых, затем в зависимости от его уровня беременные разделены на 2 группы: основная - с повышенным уровнем гомоцистеина (>10 мкмоль/л) и контрольная группа - с нормальным уровнем гомоцистеина (≤ 10 мкмоль/л) [1,21], после чего проводился контроль за развитием преэклампсии.

Критерии включения в исследование: согласие на участие; возраст от 18 до 35 лет; одноплодная беременность; срок беременности до 14 недель.

Критерии исключения: отказ от участия; многоплодная беременность; возраст младше 18 и старше 40 лет; сахарный диабет и гипертензия в анамнезе; индекс массы тела (ИМТ) выше 35; наличие аутоиммунных заболеваний; хронические заболевания почек.

Для диагностики преэклампсии использованы критерии: артериальная гипертензия (легкая) - систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥ 90 мм.рт.ст. при двукратном измерении с интервалом не менее 30 минут; тяжелая артериальная гипертензия - ДАД ≥ 110 мм.рт.ст. при двукратном измерении с интервалом не менее 30 минут или САД ≥ 160 мм.рт.ст. при двукратном измерении с интервалом не менее 30 минут; протеинурия ≥ 0.3 г/сут или 0.3 г/л в двукратном анализе мочи, забранном с интервалом в 4 часа. Хроническая артериальная гипертензия - артериальная гипертензия, диагностированная до 20 недель беременности, сохраняющаяся более чем 6 недель после родов. Гестационная гипертензия - это гипертензия, возникающая после 20 недель беременности и сохраняющаяся не более 6 недель после родов. Легкая преэклампсия - легкая артериальная гипертензия и протеинурия с незначительными или умеренными отеками или без таковых. Тяжелая преэклампсия - тяжелая артериальная гипертензия с протеинурией, генерализованными, быстро нарастающими отеками или без таковых, или артериальная гипертензия различной степени тяжести с протеинурией, сопровождающейся сильной головной болью, нарушением зрения, отеком диска зрительного нерва, болью в эпигастриальной области и/или тошнотой, рвотой, судорожной готовностью, генерализованными отеками, олигурией (менее 30 мл/час или менее 500 мл мочи за 24 часа), болезненностью при пальпации печени, количеством тромбоцитов ниже 100×10^9 /л, повышением уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза - АЛТ или аспартат-аминотрансферазы - АСТ выше 70 МЕ/л), HELLP-синдромом. Эклампсия

- присоединение к преэклампсии генерализованных судорог, не связанных с неврологической или другой патологией [3,24].

Использованы следующие методы исследования: опрос - уточнение семейного анамнеза и качества жизни, наличия хронических заболеваний, возраст начала менструации, характер менструального цикла, уточнение исхода предыдущих беременностей, жалоб при каждом обследовании; измерение массы тела (кг) и роста (см), расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение САД и ДАД с помощью сфигмоманометра в миллиметрах ртутного столба (мм.рт.ст); контроль отеков - субъективная оценка исследуемой и пальпаторный контроль; определение протеинурии после забора утренней средней порции мочи в стерильный контейнер, на анализаторе Uriscan Optima (YD Diagnostics, Южная Корея); определение АЛТ и АСТ проводилось посредством забора 5.0 мл крови после ночного голодания в вакуумные пробирки AVATUBE с гелем-активатором (ЭкоФармИнтернейшнл, Казахстан), затем количественное определение (МЕ/л) АЛТ и АСТ одноименными реактивами (Randox Reagents, Великобритания) на автоматическом биохимическом анализаторе RX Imola (Randox Reagents, Великобритания). Для определения уровня тромбоцитов проводился забор 5.0 мл крови в вакуумные пробирки AVATUBE K-2 EDTA (ЭкоФармИнтернейшнл, Казахстан), затем количественный анализ тромбоцитов (10^9 /л) на автоматическом анализаторе 5 DIFF MEK-7222 (NihonKoden, Япония).

Забор крови для определения уровня гомоцистеина выполнялся методом венепункции и сбором образца 5,0 мл в вакуумный контейнер AVATUBE (ЭкоФармИнтернейшнл, Казахстан) с гелем-активатором после ночного голодания; за 14 дней до исследования запрещался прием фоллатов, препаратов или биодобавок, содержащих S-аденозил-L-метионин, алкоголя, курение; за 24 часа исключены мясо и богатая белком пища, томаты. Центрифугирование образцов и отделение форменных элементов проводилось не позднее 30 минут спустя после забора крови. Сыворотка хранилась при температуре -20°C не более 8 недель. Уровень гомоцистеина определялся методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами, реактивами Homocysteine EIA microtitre plate ELISA (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Шотландия) на автоматическом анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы STATISTICA 12. Вид распределения определен методом Shapir-Wilk. Для данных с нормальным распределением рассчитаны средние значения, стандартное отклонение, доверительный интервал (ДИ). Для проверки гипотезы для количественных данных применен t-критерий Стьюдента для независимых групп с нормальным распределением, для ненормального распределения проведен тест Манна-Уитни. Для качественных данных определена частота

Таблица 1. Общая характеристика групп

Показатели	Повышенный ГЦ n=98	Нормальный ГЦ n=187	p
гомоцистеин (мкмоль/л)	16.83±5.55 (4.87-6.46)	5.78±2.2 (2.0-2.45)	<0.05
возраст (лет)	28.26±5.23 (4.59-6.09)	28.72±4.53 (4.12-5.05)	=0.49
социальный статус: работающие не работающие студенты	56.2% (55) 36.7% (36) 7.1% (7)	50.2% (94) 43.9% (82) 5.9% (11)	-
гипертензия в семейном анамнезе	11.2% (11)	14.9% (28)	
менархе (лет)	13.57±1.22 (1.07-1.42)	13.48±1.38 (1.25-1.54)	=0.18
менструальный цикл: норма нарушение	99% (97) 1% (1)	97.3% (182) 2.7% (5)	
первородящие повторнородящие	26.5% (26) 73.5% (72)	16.6% (31) 83.4% (156)	-
аборты в анамнезе	27.6% (27)	22.5% (42)	-
выкидыши в анамнезе	21.4% (21)	22.4% (42)	-
ИМТ	23.08±4.44 (3.89-5.16)	23.13±3.97 (3.61-4.42)	=0.201

Таблица 2. Исход беременности

Показатели	Повышенный ГЦ n=98	Нормальный ГЦ n=187	ОР ДИ 95% p-значение
самопроизвольный аборт	7 (7,1%)	3 (1,6%)	4,407 (1,165-16,671) p=0,02
погибшее плодное яйцо	4 (4,1%)	1 (0,5%)	7,633 (0,865-67,364) p=0,491
преждевременные роды (<37 недель)	10 (10,2%)	2 (1,1%)	9,541 (2,132-42,691) p=0,0006
роды в срок (37-41 неделя)	74 (75,5%)	180 (96,3%)	0,784 (0,698-0,881) p<0,05
Запоздалые роды (>41 недели)	3 (3,1%)	1 (0,5%)	1,148 (0,603-54,311) p=0,119

встречаемости (%), точный двусторонний критерий Фишера и относительный риск (ОР) на основе логистического регрессионного анализа при 95% ДИ.

Результаты и их обсуждение. В исследование включены 285 беременных, из них с повышенным уровнем ГЦ (>10,0 мкмоль/л) 98 (34,4%) беременных, с нормальным уровнем ГЦ (≤10,0 мкмоль/л) - 187 (65,6%). Уровень гомоцистеина в группе с повышенным значением достоверно отличался от такового в группе с нормальным значением (p<0,05) и был 2,9 раза выше (таблица 1, рис.).

Различий между группами по показателю возраста, социального статуса, наличия гипертензии в семейном анамнезе, менструальной функции, паритета родов, потери беременности и показателям ИМТ не выявлено (таблица 1).

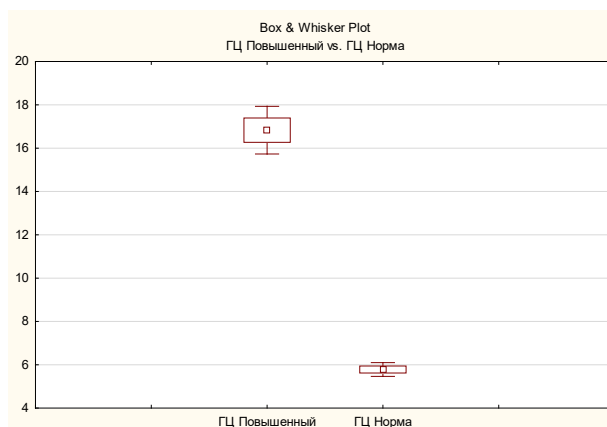


Рис. Уровни гомоцистеина у исследуемых

Таблица 3. Неонатальные исходы

Показатели	Повышенный ГЦ n=87	Нормальный ГЦ n=183	p-значение/ ОР ДИ 95%
масса при рождении (кг)	3252,6±600,3 (522,4-705,7)	3471,6±470,5 (426,8-524,4)	p=0,006
рост при рождении (см)	52,3±3,5 (3,0-4,1)	53,5±2,7 (2,5-3,0)	p=0,008
оценка по Апгар: 1 минута (баллы) 5 минута (баллы)	8,3±1,5 (1,3-1,7) 9,3±1,5 (1,3-1,75)	8,7±0,7 (0,6-0,7) 10,0±4,526 (4,1-5,0)	p<0,05 p>0,05
задержка внутриутробного роста	3 (3,44%)	1 (0,54%)	ОР 6,310 (0,666-59,798) p=0,099
врожденные пороки развития	3 (3,44%)	1 (0,54%)	ОР 6,310 (0,666-59,798) p=0,099

Таблица 4. Гипертензивные состояния

Показатели	Повышенный ГЦ n=87	Нормальный ГЦ n=183	ОР ДИ 95% p-значение
гестационная гипертензия	9.2% (8)	1.6% (3)	5.609 (1.525-20.626) p=0.006
преэклампсия легкая	8.0% (7)	0.5% (1)	14.724 (1.840-117.826) p=0.018
преэклампсия тяжелая	4.6% (4)	0.5% (1)	8.414 (0.955-74.166) p=0.386
эклампсия	-	-	
HELLP-синдром	-	-	

Определение ОР (95% ДИ) осложнений беременности выявило повышенный риск самопроизвольного аборта и преждевременных родов при уровне гомоцистеина в I триместре беременности >10 мкмоль/л, однако достоверных различий в группах по таким показателям как погибшее плодное яйцо, роды в срок и запоздалые роды не выявлено (таблица 2).

Анализ неонатальных исходов выявил, что в группе с повышенным ГЦ антропометрические данные (масса тела, рост) при рождении и показатели оценки по шкале Апгар на первой минуте были ниже, чем в группе с нормальным уровнем ГЦ, хотя средние значения находились в рамках нормальных показателей. Достоверных различий в увеличении риска развития задержки внутриутробного роста и пороков у плода ни в одной группе не выявлено.

Анализ развития гипертензивных нарушений выявил достоверно высокий риск развития гестационной гипертензии и легкой преэклампсии при уровне гомоцистеина в I триместре беременности >10 мкмоль/л, однако различий в развитии тяжелой преэклампсии не обнаружено (таблица 4).

Ретроспективный анализ уровня гомоцистеина при гипертензивных состояниях показал (n=26) значение гомоцистеина 16,65±8,64 (ДИ 6,72-12,13) мкмоль/л, уровень которого достоверно различался (p=0,0008) с таковым без гипертензивных осложнений во время беременности (n=246) 8,58±5,54 (ДИ 5,09-6,08) мкмоль/л.

Согласно литературным данным некоторых авторов [16], гипертензивные осложнения во время беременности встречаются в пределах от 5% до 10%, в том числе преэклампсия - в 3% всех беременностей, частота всех гипертензивных осложнений, связанных с беременностью, выявлена в 24 (8,8%), в том числе преэклампсия - в 13 (4,8%) случаях. Факторами риска развития гипертензивных состояний при беременности являются возраст младше 18 или старше 35 лет, высокий (>30) ИМТ, наличие хронической гипертензии или сахарного диабета, гипертензии при предыдущих беременностях, антифосфолипидный синдром, низкий социальный статус [6,20,32]. Из исследования были исключены беременные, имеющие риск-факторы развития гипертензивных осложнений

при беременности. Уровень гомоцистеина при гипертензивных нарушениях во время беременности чаще находился в пределах от 6,7 до 10,8 мкмоль/л [1,2,9,17,21], что являлось причиной достижения показателей верхней нормы гомоцистеина при беременности 10,0 мкмоль/л в данном исследовании. При ретроспективном анализе значения гомоцистеина при гипертензивных осложнениях на нашем материале составили 16.65 ± 8.64 (ДИ 6.72-12.13) мкмоль/л и были достоверно выше такового у беременных без гипертензивных осложнений 8.58 ± 5.54 (ДИ 5.09-6.08) мкмоль/л ($p=0,0008$).

Исследования, указывающие на связь уровня гомоцистеина в первом триместре беременности с гипертензивными нарушениями во время беременности по сей день малочисленны и противоречивы. Некоторые авторы [2,9,17,34] указывают на влияние высоких концентраций гомоцистеина на развитие самопроизвольных аборт или гибель плодного яйца в I половине беременности, на гипертензивные осложнения, преждевременные роды и задержку внутриутробного развития плода, однако данные других исследований [10], напротив, указывают на отсутствие связи повышенной концентрации гомоцистеина с развитием гипертензии при беременности и задержкой внутриутробного развития плода. Результаты проведенного исследования выявили высокий риск самопроизвольных аборт (ОР 4.407, $p=0.02$), преждевременных родов (ОР 9.541, $p=0.0006$), гестационной гипертензии (ОР 5.609, $p=0.006$), легкой преэклампсии (ОР 14.724, $p=0.018$) при концентрации гомоцистеина выше 10,0 мкмоль/л.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что имеется достоверная связь между высокой концентрацией гомоцистеина (>10 мкмоль/л) в первом триместре беременности и развитием гестационной гипертензии, легкой и тяжелой преэклампсии. Случаи эклампсии и HELLP-синдрома не выявлены.

Благодарность. Исследование профинансировано за счет республиканского бюджета в рамках грантового финансирования научно-технической программы «Разработка и научное обоснование новых технологий охраны здоровья новорожденных детей» Министерства образования и науки Республики Казахстан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдай А.Н., Тусупкалиев А.Б., Жумагулова С.С. Гипергомоцистеинемия при гипертензивных состояниях в доношенном сроке беременности. Медицинский журнал западного Казахстана 2016; 3(51): 48-52.
2. Acilmis Y.G., Dikensoy E, Kutlar AI, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2011;37:45-50.
3. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002.ACOG

- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Obstet Gynecol. 2002 Jan; 99(1):159-67.
4. Ahmed R, Dunford J, Mehran R et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(18):1815-22.
5. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia. Drugs. 2017;77(17):1819-31.
6. Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Nov; 115 Suppl 1:S6-10.
7. Bukan N, Kandemir O, Nas T, et al. Maternal cardiac risks in preeclamptic patients. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:912-4.
8. Cornelius D.C. Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation. Clin Med Insights Blood Disord. 2018; 11.
9. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM et al. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2001 Oct; 185(4):781-5.
10. Dodds L, Fell DB, Dooley KC et al. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. Clin Chem. 2008 Feb; 54(2):326-34.
11. Duarte AG. ARDS in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2014; 57: 862-70.
12. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Seminars in Perinatology, 2009 Jun; 33(3):130-137.
13. Greene MF, Solomon CG. Aspirin to prevent preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377:690-91.
14. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. J Pregnancy. 2014;2014:910751.
15. Hogg B.B., Tamura T, Johnston KE. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2000;183:805-9.
16. Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011 Aug; 25(4):391-403.
17. Ingec M., Borekci B., Kadanali S. et al. Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia. Exp Med. 2005 Jul; 206(3):225-31.
18. Inversetti A, Smid M, Candiani M et al. Predictive biomarkers of pre-eclampsia and effectiveness of preventative interventions for the disease. Expert Opin Biol Ther. 2014 Aug; 14(8):1161-73.
19. Jido TA, Yakasai IA. Preeclampsia: A review of the evidence. Ann Afr Med. 2013;12:75-85.
20. Lamminpää R, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M et al. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997-2008. BMC Pregnancy Childbirth. 2012; 12:47.
21. M. Laskowska, J. Oleszczuk. Homocysteine in pregnancies complicated by preeclampsia with and without IUGR: a comparison with normotensive pregnant women with isolated IUGR and healthy pregnant women. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011, 1, 191-196.
22. Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Differences in the association between maternal serum homocysteine and ADMA levels in women with pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy. 2013;32(1):83-93.
23. Lee G, Tubby J. Preeclampsia and the risk of cardiovascular

- disease later in life--A review of the evidence. *Midwifery*. 2015; 31(12):1127-34.
24. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Fraser A et al. Blood pressure change in normotensive, gestational hypertensive, pre-eclamptic, and essential hypertensive pregnancies. *Hypertension*. 2012; 59(6):1241-8.
25. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016 Mar 5; 387(10022):999-1011.
26. Myatt L, Miodovnik M. Prediction of Preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:45-57.
27. Paré E, Parry S, McElrath TF et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2014; 124(4):763-70.
28. Rosenberg K. Aspirin lowers the risk of preeclampsia. *Am J Nurs*. 2017;117:62.
29. Shin J, Kim Y, Park H. et al. Localization of Folate Metabolic Enzymes, Methionine Synthase and 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase in Human Placenta. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 78:259-265.
30. Slomski A. Prophylactic low-dose aspirin reduces risk of preterm preeclampsia. *JAMA*. 2017; 318:1099.
31. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010, 21; 376(9741):631-44.
32. Villar J, Carroli G, Wojdyla D. et al. World Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr; 194(4):921-31.
33. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. ISBN 978 92 4 454833 2.
34. Yelikar K, Deshpande S, Kulkarni M. Association of maternal serum homocysteine level with severity of preeclampsia: A case control study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2016;5:2713-17.

SUMMARY

HYPERTENSION OF PREGNANCY ASSOCIATED WITH HYPERGOMOCYSTEINEMIA OF THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

¹Tussupkaliyev Ak., ¹Gaiday A., ¹Bermagambetova S., ²Aniuliene R.

¹West Kazakhstan State Medical University named after Marat Ospanov, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Aktope, Kazakhstan; ²Lithuanian University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Kaunas, Lithuania

In this study, the association of high homocysteine concentrations ($>10 \mu\text{mol/L}$) of pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy was studied, as well as other complications of pregnancy, such as loss of pregnancy in the first half, premature birth, intrauterine growth retardation, congenital malformations development of the fetus.

A single-center prospective cohort study was conducted. Depending on the concentration of homocysteine detected by the immunoenzyme assay with monoclonal

antibodies Homocysteine EIA ELISA (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Scotland), for a period of up to 14 weeks, the subjects were divided into 2 groups: with high concentrations ($>10 \mu\text{mol/L}$) and normal levels ($<10 \mu\text{mol/L}$). We controlled complications of pregnancy: loss of pregnancy in the first half, premature birth, delayed fetal growth, congenital malformations of the fetus, gestational hypertension, mild and severe preeclampsia, eclampsia and HELLP syndrome.

The results of the study showed that at a level of homocysteine I trimester $>10 \mu\text{mol/L}$ spontaneous abortion, premature birth, gestational hypertension, mild preeclampsia develop more often. There were no differences in the groups for delaying intrauterine growth of the fetus, congenital malformations, severe preeclampsia.

Keywords: pregnancy, hypertension, preeclampsia, homocysteine, complications of pregnancy.

РЕЗЮМЕ

ГИПЕРТЕНЗИЯ БЕРЕМЕННЫХ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

¹Тусупкалиев А.Б., ¹Гайдай А.Н., ¹Бермагамбетова С.К., ²Аниюлине Р.

¹Западно-казахстанский государственный медицинский университет им. Марат Оспанова, кафедра акушерства и гинекологии №2, Актобе, Казахстан; ²Литовский университет наук здоровья, отдел акушерства и гинекологии, Каунас, Литва

В исследовании изучена связь высокой концентрации гомоцистеина ($>10 \text{ мкмоль/л}$) у беременных с гипертензивными нарушениями во время беременности и другие осложнения, такие как потеря беременности в первой половине, преждевременные роды, задержка внутриутробного роста и врожденные пороки развития плода.

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование. С учетом концентрации гомоцистеина исследуемые разделены на 2 группы: с высокой концентрацией ($>10 \text{ мкмоль/л}$) и нормальным уровнем ($<10 \text{ мкмоль/л}$). Концентрацию гомоцистеина определяли методом иммуноферментного анализа с моноклональными антителами Homocysteine EIA ELISA (Axis-Shield Diagnostics Ltd, Шотландия) на сроке беременности 14 недель. Наблюдались осложнения беременности: потеря беременности в I половине, преждевременные роды, задержка внутриутробного роста плода, врожденные пороки развития плода, гестационная гипертензия, легкая и тяжелая преэклампсия, эклампсия и HELLP-синдром.

Результаты исследования выявили, что при уровне гомоцистеина в I триместре $>10 \text{ мкмоль/л}$ чаще разви-

ваются самопроизвольные аборт, преждевременные роды, гестационная гипертензия, легкая преэклампсия. По задержке внутриутробного роста плода, врожденным порокам развития, тяжелой преэклампсии различий не обнаружено.

რეზიუმე

ჰიპერტენზია ორსულებში, ასოცირებული ორსულობის პირველი ტრიმესტრის ჰიპერპომოცისტინემიასთან

ა. ტუსუპალიევი, ა. გაიდაი, ს. ბერმაგამბეტოვა, რ. ანთიულინე

მ. ოსპანოვის სახ. დასავლეთ-ყაზახეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთი; ლიტვის ჯანმრთელობის მეცნიერებათა უნივერსიტეტი, კაუნასი, ლიტვა

კვლევაში შესწავლილია პომოცისტინის მაღალი კონცენტრაციის (<10 მკმოლ/ლ) ზემოქმედება ჰიპერტენზიულ დარღვევებზე და სხვა გართულებების განვითარებაზე ორსულებში,

კერძოდ, ორსულობის დაკარგვა პირველ ნახევარში, ნაადრევი მშობიარობა, ნაყოფის განვითარების შეფერხება, განვითარების თანდაყოლილი მანკები.

ჩატარდა პროსპექტული კოორტული კვლევა. პომოცისტინის კონცენტრაციის დონის გათვალისწინებით ორსულები გაყოფილი იყო ორ ჯგუფად: მაღალი კონცენტრაციით (>10 მკმოლ/ლ) და ნორმალური დონით (<10 მკმოლ/ლ). პომოცისტინის შემცველობის განსაზღვრა ხდება იმუნოფერმენტული ანალიზის, EIA ELISA მეთოდით. ორსულობის მიმდინარეობა კონტროლირდებოდა გართულებების განვითარების დროზე აღმოჩენით მათი გამომწვევი მიზეზების გაანალიზების და დადგენის მიზნით.

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ I ტრიმესტრში პომოცისტინის შემცველობის <10 მკმოლ/ლ შემთხვევაში ხშირად ვითარდებოდა სპონტანური აბორტები, ნაადრევი მშობიარობა, გესტაციური ჰიპერტენზია, მსუბუქი პრეეკლამფსია. რაც შეეხება ნაყოფის განვითარების შეფერხებას, ნაყოფის განვითარების თანდაყოლილ მანკებს და მძიმე პრეეკლამფსიას განსხვავება ჯგუფებს შორის არ აღინიშნებოდა.

ACTUAL ISSUES OF ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS (REVIEW)

Grygorov S., Poberezhnik G., Grygorova A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Odontogenic maxillary sinusitis (OMS) is one of most spread pathologies of dentistry and otorhinolaryngology. If common maxillary sinusitis is considered to be caused by ventilation disorders, it is important to pay attention of possible dental origin of disease for both dentists and otorhinolaryngologists [9]. Approximately 10% of diagnosed maxillary sinusitis is found to be caused by different dental pathology [7,11,21]. Those include: odontogenic cysts, granulomas, foreign body after dental surgery, dental infections, etc. [21]. Comparing to other sinusites in 75% of cases OMS is uni-lateral [10,18]. Despite this, involvement of one sinus may cause sinusitis of the opposite sinus [10].

Different authors show frequency from 38% to 83% of cases, in which periodontitis may cause symptoms of maxillary sinusitis [7,12]. It is noteworthy, that incidence of OMS, caused by periodontitis or other periodontal diseases, decreases due to improvement of oral hygiene [4,9,17].

Adequate diagnostics and treatment of maxillary sinusitis may prevent development of different complications, such as pansinusitis, osteomyelitis, meningitis, and different other infections of cranio-facial part of head [21]. Several studies report orbital abscess as complication of OMS [11,14].

Pathogenesis and diagnosis. Odontogenic origin of MS is reported in 10–12% of cases, with possible increase up to 50% [3,7,13,15,18,21]. Troeltzsch et al. [18] reported that 75% of cases of sinusitis were of odontogenic origin. Initial cause was iatrogenic, after surgical procedures. Periodontitis and periapical pathology (10% and 18% cases respectively) were other causes of OMS. Remarkable is, that in 7.5 % sinusitis developed after implanting dental surgery; however period of development was 4 years [16,18]. This long period suggest on consideration such OMS as a complication of post-implanting placement, due to developed post-implantitis. Vidal et al. reported 20% of dental associated sinusitis; 29.6% of cases were connected with tooth extraction, and 37% - with implant placement [19]. And 79 % of patients with post-implant sinusitis did not respond on medication, which determined recurrent surgery. This suggests that dental or implant procedures may cause medically relevant complications.

Odontogenic cysts (OC) occur in 20% of jaws' lesions and 90% of all oral lesions [11]. Despite being slow-growing, OC can expand big sizes and violate anatomical structures of orofacial region; also there is a possibility of malignization, which actualize importance of early and accurate diagnostics and treatment.

Diagnostics of OMS can be difficult task due to difference of presenting symptoms, while some patients describe dental signs [21]; other patients present with sinusitis-like symptoms, including headache, snoring, nasal obstruction and sinus swelling [11]. However, significant part of OMS diagnosis initially starts with dental pain, which may attract attention to dental problems before otorhinolaryngological [21]. Kuan et al. reports that toothache is found in 39% [10]. According to Troeltzsch et al., despite majority of unilateral MS has dental origin, treatment of such patients doesn't always include assessment by dentist or maxillofacial specialist [18]. Vidal et al. report that 77% of patients with unilateral OMS assessed both otolaryngologist and an endodontist [19].

Diagnostic measurements include clinical examination, and instrumental findings; commonly radiographic methods are used. Odontogenic maxillary sinusitis should be suspected if process develops uni-laterally and does not respond to treatment, or if patient recently had dental treatment, especially in upper molar region [10,11].

Detection of ectopic molar is important step in diagnosis and following treatment. Using of panoramic radiography is helpful in this case, but cannot visualize topographical relationships between upper molars and MS [11].

Due to close location of maxillary molars, second, first premolars and canines to the maxillary floor, they are considered the potential source of infection [11,21]. Meta-analysis by Arias-Irimia et al. shows that molars causes OMS in 47.68 % of cases, where first molar - 22.51%, third - 17.21%, and second - 3.97%. Premolar region caused OMS only in 5.96%. Canines were causative in 0.66% [4].

Such anatomical structure determines potential danger of treatment of indicated teeth, due to possibility of damage of maxillary floor, following by penetration of periosteum and mucous tunic and passing to sinus [2,4,8,10,16]. Bone wall between teeth and MS can be completely absent (in this case, sinus mucous tunic covers teeth roots), to thick bone of 12 mm [16]. It's found that mean thickness of tissue between tooth's roots and MS is 1.97 mm [17]. This suggests on ability of roots to damage or elevate the floor of sinus and promote inflammation of Schneiderian membrane.

Literature analysis showed disputable data about initial origin of OMS. If previously OMS was considered to be due to periapical or other dental infection, new researches report increasing involvement of iatrogenic causes, such as dental surgery and implantation. In research of Troeltzsch et al. in 64% of OMS developed after dental surgery, and rhinogenic origin was found only in 7.5% of cases [18]. Inappropriate treatment technique, damage of roots, misplacing of filling materials are now considered as important trigger factors of odontogenic sinusitis. Zirk et al. report that bone particles and root canal fillings (equally 33.3%) are the most frequently found foreign bodies of MS [21]. Arias-Irimia et al. report close numbers as 22.27% of OMS caused by extrusion of endodontic filling materials into MS [4]. And 22.3% of examined patients had foreign body of MS. Besides presence of foreign body in MS, As-

pergillosis was diagnosed in such patients; however, one patient without foreign body of MS previously received endodontic treatment, which was associated with fungal infection of MS [7,21].

Instrumental diagnostics should include highly precise radiological methods, to estimate correctly the relationships between sinus and teeth [13]. Cone-beam computed tomographic (CBCT) is considered to be effective in this case, due to providing of 3-dimensional images, less cost and radiation impact in comparison with multislice computer tomographic imaging (MCTI) [13]. Accurate assessment of sinus cavities, tissue, and teeth, including relationships between them is very important in diagnostics of OMS. Using of 3-dimensional techniques significantly improves diagnosis comparing to 2-dimensional ones. Using of CBCT may be significant in assessment of patients after endodontic treatment, presenting with persistent pathological process, in cases of possible damage of mucous tunic with filling material and/or tooth particles [13].

Infection. Microbial infection is important factor of development and course of OMS. Microbiological findings in OMS significantly differ from ones in non-odontogenic sinusitis maxillaris [3]. Periodontitis, as a significant source of infection, in 40.38% is causative of OMS [5]. Anatomical structure, extensive caries, dental implants, and iatrogenesis are considered as sources of infection, which is often drug-resistant and polymicrobial [13]. In odontogenic origin of OMS, polymicrobial, anaerobe and gram-negative flora is found, including streptococci, fusobacterium, bacteroides, etc. [11]. According to research by Akhlaghi et al., microbial in chronic odontogenic sinusitis is mostly anaerobic, however, in case of acute OMS microbial flora is mixed [3]. In case of anaerobe infection, it is considered to be of oropharyngeal origin, significantly prevails over aerobe flora, and is mostly presented by peptostreptococcus and following by anaerobic Gram-negative bacilli [3,21]. Anaerobic inflammation can be found in 66.7% of odontogenic sinusitis [19]. Aerobic microflora is commonly presented with Staphylococcus aureus, following by alpha-hemolytic and microaerophilic streptococci [3]. It's important to add, that Staphylococci spp. show high resistance to oxacillin (22%), 75% of S. pneumonia was penicillin, and erythromycin resistant [19].

Ways of passage of infection from tooth channels to maxillary sinuses include lymphatic way, vascular anastomoses, etc. [7]. Spreading of infection is determined by common vascularization of periodontitis and sinus mucosa [13]. At the same time, severe infection process in sinus can cause various complications, such as orbital abscess, appearing in 64%. Spreading of infection happens from molars to sinus and due to bone damage and erosion inflammation can spread to orbit, and to other sinuses, such as ethmoidal [14]. Other ways such as hematogenous and lymphogenous can also contribute to development of OMS and its inflammatory complications. Rich net of vessels of maxillofacial area promotes hematogenous spreading of infection from teeth to nasal cavities, orbital cavity, and can

determine development of cavernous sinus thrombosis and septic thrombophlebitis and embolisms [14].

Although microbial flora predominates, fungi can be isolated from roots [7]. Gomes et al. report that fungal flora is risk factor after endodontic treatment, especially filamentous fungi are found to be linked with MS and endodontic treatment [7]. In addition, it is reported that *Aspergillus* fungi are associated with OMS by aerogenic, odontogenic, and rhinogenic pathways.

Microbial biofilms (MB) are now frequently found in granulomatous lesions, and are responsible for recurrent paranasal infections. Role of biofilms themselves in development of chronic rhinosinusitis is disputable. It is reported that MB are found in 25-100% of patients with chronic rhinosinusitis, however mean detection rates are approximately 70%.

Biofilms are polymicrobial communities embedded in the matrix. Matrix is built from different layers, and is rich with compounds, such as polysaccharides, nucleic acids, and nutrients. Those form extracellular polymer substance. Bacteria are found in the depth of biofilm, covered by layers of nutrient and oxygen containing substances. This covering polymer structure protects bacteria from impact of immunity and antibiotics, which determines high resistance and making MB responsible for recurrent infections [17].

Microscopy of lesions showed presence of MB in the tissue of granulomatous lesions. *Actinomyces* spp. are commonly found in MB due to their ability to attach to the epithelium and to the oral microflora. Other flora from MB includes *S. aureus*, *H. influenza*, *P. aeruginosa* and *S. pneumonia*, as anaerobic microorganisms. Microorganisms, producing toxins, are considered as triggers of persistent inflammation in sinus.

Treatment. Treatment of OMS can include surgical approaches in cases when treatment of dental pathology doesn't succeed [6]. However, it depends on different aspects, such as anatomical structure, mucociliary peculiarities or presence of foreign bodies [21]. Often, OMS can be resolved after adequate treatment of causal tooth.

However, taking into account infection and acute stage of disease, using antibiotics is necessary. Treatment with amoxicillin is primary line, while cephalosporins, quinolones, and amoxicillin clavulanate are second line medications. Possible presence of anaerobic flora, require using of fourth-generation quinolones is appropriate [9]. Saibene et al. [15] describe importance of accurate selection of antimicrobial drugs, because of microflora is usually resistant to first-line therapy. In 70% of OMS second line medications, such as amoxicillin clavulanate; vancomycin, levofloxacin showed high effectiveness in treatment of odontogenic sinusitis. It is also reported on the need of complex dental and otorhinolaryngological surgical approach to achieve recovery, in case of recalcitrant and recurrent infection.

Conclusions.

1. Odontogenic maxillary sinusitis has now increasing incidence in dental and otorhinolaryngological practice. Its incidence varies from 10-12% to 50-75%, according to different authors.

2. Literature study showed that OMS are mostly unilateral, and significantly differ in complaints, clinical signs, and diagnostic and treatment measures from other types of sinusitis. This should be taken into account, because often OMS is misdiagnosed with common sinusitis, and only in 77% such patients are examined by both dental specialist and otorhinolaryngologist.

3. Study of causes of OMS revealed that now iatrogenic impact prevails over other causes, which had been previously considered as main causes of OMS. Especially endodontic treatment and implantation surgery are major causes of OMS in present time, due to increasing incidence of perforation and damage of sinus by filling materials, bone or tooth particles, and implants.

4. Anatomical structure of dental-sinus border area, and volume of endodontic treatment and implanting procedures, determines last ones as causative triggers due to development of complications and inflammatory processes.

5. Microbial flora is mostly presented by anaerobic microorganisms; at the same time aerobic and fungal organisms are found in the microscopy of histology of patients with OMS. At the same time, polymicrobial associations show high resistance to wide spectrum of antimicrobial medications.

6. In past years theory of microbial biofilms is considered leading in explanation of recurrent and persistent odontogenic sinusitis. Such polymicrobial associations are covered with complex shield of different compounds, providing protection and nutrients. This significantly complicates treatments and can cause recalcitrant and recurrent infections.

REFERENCES

1. Вишняков В.В., Талалаев В.Н., Ялымова Д.Л. Сравнительный анализ эффективности различных видов хирургического лечения при хроническом одонтогенном верхнечелюстном синусите // Вестник оториноларингологии. — 2015. — Т. 80, No. 5. — P. 77-79.
2. Магомедов М.М., Хелминская Н.М., Гончарова А.В., Старостина А.Е. Современная тактика лечения больных одонтогенным верхнечелюстным синуситом с ороантральным свищом // Вестник оториноларингологии. — 2015. — Т. 80, № 2. — P. 75-80.
3. Akhlaghi F., Esmacelnejad M., Safai P. Etiologies and treatments of odontogenic maxillary sinusitis: a systematic review. // Iran. Red. Crescent. Med. J. - 2015.- 25536.
4. Arias-Irimia O., Barona-Dorado C., Santos-Marino J. et al. Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. - 2010. - 15(1):e70-3.
5. Brimiouille M., Desai K. Unusual case of odontogenic maxillary sinusitis // BMJ Case Rep. - 2017. - 220911.
6. Crovetto-Martínez R., Martín-Arregui F.J., Zabala-López-de-Maturana A. et al. Frequency of the odontogenic maxillary sinusitis extended to the anterior ethmoid sinus and response to surgical treatment // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. - 2014. - Vol.19, No.4. - P.409-13.
7. Gomes C.C., Pinto L.C., Victor F.L. et al. *Aspergillus* in endodontic infection near the maxillary sinus // Braz. J. Otorhinolaryngol. - 2015. - Vol.81, No. 5. - P. 527-532.

8. Hong S.O., Shim G.J., Kwon Y.D. Novel approach to the maxillary sinusitis after sinus graft. Maxillofac Plast Reconstr Surg. - 2017. - 0115-3.
9. Kim S.J., Park J.S., Kim H.T. et al. Clinical features and treatment outcomes of dental implant-related paranasal sinusitis: A 2-year prospective observational study // Clin Oral Implants Res. — 2016. — Vol. 27, No. 11. — P. e100-e104.
10. Kuan E.C., Suh J.D. Systemic and odontogenic etiologies in chronic rhinosinusitis // Otolaryngol. Clin. North. Am. - 2017. - Vol.50, No.1. - P. 95-111.
11. López-Carriches I., Bryan R.B. López-Carriches C. Odontogenic sinusitis caused by an inflammation of a dentigerous cyst and subsequent finding of a fibrous dysplasia. A case report // Open Dent. J. - 2016. - No. 10. - P. 647-655.
12. McCarty J.L., David R.M., Lensing S.Y. et al. Root Cause Analysis: An Examination of Odontogenic Origins of Acute Maxillary Sinusitis in Both Immunocompetent & Immunocompromised Patients // J Comput Assist Tomogr. — 2017. — Vol. 41, No. 3. — P. 484-488.
13. Nascimento E., Pontual M., Pontual A. et al. Association between odontogenic conditions and maxillary sinus disease: a study using cone-beam computed tomography // J. Endod. - 2016. - Vol. 42, N10. - P.1509-1515.
14. Procacci P., Zangani A., Rossetto A. et al. Odontogenic orbital abscess: a case report and review of literature. // Oral Maxillofac Surg. - 2017. - Vol.21, N2. - P. 271-279.
15. Saibene A., Vassena C., Pipolo C. Odontogenic and rhinogenic chronic sinusitis: a modern microbiological comparison // Int. Forum. Allergy. Rhinol. - 2016. - Vol.6, No.1. - P. 41-45.
16. Simuntis R., Kubilius R., Vaitkus S. Odontogenic maxillary sinusitis: a review // Stomatologija. - 2014. - Vol.16, No.2. - P. 39-43.
17. Taschieri S., Torretta S., Corbella S. et al. Pathophysiology of sinusitis of odontogenic origin // J. Investig. Clin. Dent. - 2015. - 12202.
18. Troeltzsch M., Pache C., Troeltzsch M. et al. Etiology and clinical characteristics of symptomatic unilateral maxillary sinusitis: A review of 174 cases // J. Craniomaxillofac. Surg. - 2015. - Vol.43, N8. - P. 1522-1529.
19. Vidal F., Coutinho T.M., Carvalho Ferreira D. et al. Odontogenic sinusitis: a comprehensive review // Acta Odontol Scand. - 2017. - Vol.75, N8. - P.623-633.
20. Wang K.L., Nichols B.G., Poetker D.M. et al. Odontogenic sinusitis: a case series studying diagnosis and management // Int Forum Allergy Rhinol. - 2015. - Vol.5, No.7. - P. 597-601.
21. Zirk M., Dreiseidler T., Pohl M. et al. Odontogenic sinusitis maxillaris: A retrospective study of 121 cases with surgical intervention. // J. Craniomaxillofac. Surg. - 2017. - Vol.45, No.4. - P. 520-525.

SUMMARY

ACTUAL ISSUES OF ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS (REVIEW)

Grygorov S., Poberezhnik G., Grygorova A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Odontogenic maxillary sinusitis has now increasing incidence in dental and otorhinolaryngological practice. Its incidence varies from 10–12 % to 50–75 %, according to different authors. Literature study showed that odontogenic

maxillary sinusitis are mostly unilateral, and significantly differ in complaints, clinical signs, and diagnostic and treatment measures from other types of sinusitis. This should be taken into account, because often odontogenic maxillary sinusitis is misdiagnosed with common sinusitis, and only in 77 % such patients are examined by both dental specialist and otorhinolaryngologist. Study of causes of odontogenic maxillary sinusitis revealed that now iatrogenic impact prevails over other causes, which had been previously considered as main causes of odontogenic maxillary sinusitis. Especially endodontic treatment and implantation surgery are major causes of odontogenic maxillary sinusitis in present time, due to increasing incidence of perforation and damage of sinus by filling materials, bone or tooth particles, and implants.

Anatomical structure of dental-sinus border area, and volume of endodontic treatment and implanting procedures, determines last ones as causative triggers due to development of complications and inflammatory processes. Microbial flora is mostly presented by anaerobic microorganisms; at the same time aerobic and fungal organisms are found in the microscopy of histology of patients with odontogenic maxillary sinusitis. At the same time, polymicrobial associations show high resistance to wide spectrum of antimicrobial medications. In past years theory of microbial biofilms is considered leading in explanation of recurrent and persistent odontogenic sinusitis. Such polymicrobial associations are covered with complex shield of different compounds, providing protection and nutrients. This significantly complicates treatments and can cause recalcitrant and recurrent infections.

Keywords: odontogenic maxillary sinusitis, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОДОНТОГЕННЫХ ГАЙМОРИТОВ (ОБЗОР)

Григоров С.Н., Побережник Г.А., Григорова А.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

На основании анализа современной научной литературы изучены вопросы распространения, диагностики и лечения одонтогенных гайморитов. Показатели распространенности одонтогенного гайморита (верхнечелюстной синусит) увеличиваются как в стоматологической, так и в оториноларингологической практике и колеблются в пределах от 10–12% до 50–75%. Изучение литературных данных показало, что одонтогенные гаймориты преимущественно односторонние и существенно отличаются по жалобам, клиническим проявлениям, диагностическим и лечебным мероприятиям от синуситов другой этиологии, поскольку зачастую

одонтогенные гаймориты ошибочно путают с обычными синуситами, и лишь в 77% случаев такие пациенты обследуются как стоматологом, так и оториноларингологом. На сегодняшний день превалирует ятрогенная форма одонтогенных гайморитов, эндодонтическое лечение и имплантационное оперативное вмешательство, поскольку они связаны с перфорациями и повреждением синуса пломбировочным материалом, частями костей или зубов и имплантатами. Анатомическая структура зоны между зубом и синусом и объем эндодонтического лечения, имплантационные процедуры определяют вероятность развития осложнения одонтогенным гайморитом вследствие возникновения и распространения воспалительного процесса. Микробная флора представлена,

преимущественно, анаэробными микроорганизмами; однако, при микроскопии гистологических препаратов от пациентов с одонтогенным гайморитом также обнаруживают аэробную и грибковую микрофлору. Полимикробные ассоциации демонстрируют высокую резистентность к широкому спектру противомикробных препаратов. В последние годы ведущей в объяснении рецидивирующих и персистирующих одонтогенных синуситов является теория микробных биопленок. Такие полимикробные ассоциации покрыты многокомпонентным слоем различных химических соединений, обеспечивающих защиту и питание. Это существенно усложняет лечение и, по всей вероятности, способствовать развитию рекуррентных инфекций.

რეზიუმე

ოდონტოგენური ჰაიმორიტების აქტუალური ასპექტები (მიმოხილვა)

ს. გრიგოროვი, გ. პობერეჟნიკი, ა. გრიგოროვა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

თანამედროვე სამედიცინო ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე შესწავლილია ოდონტოგენური ჰაიმორიტების გავრცელების, დიაგნოსტიკის და მკურნალობის საკითხები. ოდონტოგენური ჰაიმორიტების (ზედაყბის სინუსიტი) გავრცელების მაჩვენებლები მატულობს როგორც სტომატოლოგიურ, ასევე ოტოლარინგოლოგიურ პრაქტიკაში და სადღეისოდ მერყეობს 10-12%-დან 50-75% ფარგლებში. ლიტერატურული წყაროების შესწავლის შედეგად გამოვლინდა, რომ ოდონტოგენური ჰაიმორიტები უმთავრესად ცალმხრივია და მნიშვნელოვნად განსხვავდება სხვა ეთიოლოგიის სინუსიტებისაგან ჩივილების, კლინიკური გამოხატულების, დიაგნოსტიკური და სამკურნალო ღონისძიებების მიხედვით; ოდონტოგენური ჰაიმორიტები ხშირად დიაგნოსტირდება, როგორც ჩვეულებრივი სინუსიტები და, აქედან გამომდინარე, მხოლოდ 77% შემთხვევაში პაციენტები ოდონტოგენური ჰაიმორიტით ხვდებიან როგორც

სტომატოლოგებთან, ასევე ოტოლარინგოლოგებთანაც. სადღეისოდ ძირითადად გავრცელებულია ოდონტოგენური ჰაიმორიტების იატროგენული ფორმა, ენდოდონტური მკურნალობა და იმპლანტაციური ოპერაციული ჩარევა, ვინაიდან ისინი დაკავშირებულია პერფორაციასთან და სინუსის დაზიანებასთან პლომბირებული მასალით, ასევე კბილის ნაშესვრეებით და იმპლანტებით. კბილსა და სინუსს შორის ანატომიური სტრუქტურა ენდოდონტური მკურნალობის მოცულობა, იმპლანტატური პროცედურები თავისთავად გულისხმობს ოდონტოგენური ჰაიმორიტით გართულებას ანთებითი პროცესის განვითარების გამო. მიკრობული ფლორა ძირითადად წარმოდგენილია ანაერობული მიკროორგანიზმებით, მაგრამ ხშირად პისტოლოგიური პრეპარატების მიკროსკოპული დათვალიერებისას ვლინდება აერობული და სოკოვანი მიკროფლორა.

БИОСУБСТРАТЫ – ИНДИКАТОРЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Шишнияшвили Т.Э., Суладзе Н.Н., Беридзе М.А., Манджавидзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

За все периоды жизни организму требуется потребление минеральных солей, микроэлементов и витаминов, т.е. «строительных» компонентов, формирующих всю костную систему организма [3,11]. Исследования последних лет показали, что микроэлементам принадлежит значимая роль в развитии целого ряда заболеваний [1].

Значимость микроэлементного профиля организма человека в функционировании различных органов и систем диктует необходимость проведения исследований по определению связи соматических и стоматологических заболеваний с микроэлементным составом. Патология, обусловленная дефицитом жизненно необходимых (или «эссенциальных») элементов, избытком или дисбалансом макро- и микроэлементов, получила название микроэлементозы и является новым классом болезней человека [2].

Известно, что минеральные компоненты костной ткани находятся практически в состоянии химического равновесия с ионами кальция и фосфата сыворотки крови. Поступление, депонирование и выделение Са и Р регулируются сложной системой, в которой значимая роль принадлежит паратгормону и кальцитонину. Если клетки – остеокласты способствуют повышенному разрушению содержащихся в костях минеральных соединений, то кальцитонин повышает минерализацию кости, уменьшает число остеокластов в зоне действия и угнетает процесс костной резорбции [3].

Описаны два основных пути поступления в ткани зуба минеральных и органических веществ: транспорт минеральных компонентов из пульпы через дентин в эмаль, и поступление веществ в эмаль непосредственно из слюны. Различные ионы активно связываются апатитами эмали, в наибольшем количестве накапливаются в поверхностных слоях и медленно диффундируют в более глубокие структуры. Источником поступления солей и органических веществ в дентин является пульпа. Благодаря наличию канальцев и дентинной жидкости, дентин хорошо проницаем для различных веществ [4].

Для сохранения минерализующего потенциала ротовой жидкости минералы должны поступать в организм человека как с продуктами питания, так и в виде специальных витаминно-минеральных комплексов. В этом случае поддерживается динамическое равновесие между процессами деминерализации и реминерализации [3,4].

В нормальных условиях слюна перенасыщена кальцием и фосфатами, основными минеральными компонентами эмали. Между слюной и эмалью зуба происходит постоянный обмен ионами кальция и фосфатов, в результате устанавливается равновесие минералов на поверхности эмали и в слюне [5].

Недостаток жизненно важных элементов может привести к возникновению общих и стоматологических заболеваний, в основе которых лежит дефицит, избыток или дисбаланс макро- и микроэлементов в организме. Для оценки уровня содержания микроэлементов в организме человека хорошей информативностью обладают волосы и зубы. В волосах и зубах происходит концентрация микроэлементов, что наиболее полно отражает уровень содержания жизненно необходимых элементов [6,7,9].

Исследование макро- и микроэлементов в волосах и зубах позволяет выявить патологические процессы на предклинической стадии и внести соответствующую корректировку в профилактику и процесс лечения многочисленных заболеваний, в том числе, стоматологических.

Целью исследования явилось определение содержания эссенциальных микроэлементов с помощью многоэлементного анализа волос и зубов – как индикаторов стоматологического здоровья детей школьного возраста.

Материал и методы. Для выполнения поставленных задач обследованы 34 школьников, в возрасте от 6 до 12 лет – в период смены прикуса, формирования и минерализации большинства постоянных зубов.

Для оценки микроэлементного статуса организма на момент обследования забирали прикорневую часть волос в зоне затылка и зубы, удаленные по физиологическим или терапевтическим показаниям. Анализ проводили методом рентгеновской флуоресцентной спектроскопии на аппарате МВИ 08/12-4502-00 и рентгено-флуоресцентном спектрометре СЭП-01 «Элвакс» (центр медицинской элементологии «Лаборатория биоэлемент») [12].

В биосубстрате волос определяли содержание 8 эссенциальных (Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr) и 11 условно эссенциальных (S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti) химических элементов, а в зубах – четыре эссенциальных (Ca, Zn, Mn, Fe) и три условно эссенциальных (Rb, Ni, Sr) микроэлементов (таблица 1).

Таблица 1. Содержание Химических элементов в зубах и волосах

Волосы	Эссенциальные элементы Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr
	Условно эссенциальные элементы S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti
Зубы	Эссенциальные элементы Ca, Zn, Mn, Fe
	Условно эссенциальные элементы Rb, Ni, Sr

Таблица 2. Состав химических элементов в волосах в зависимости от интенсивности кариеса ($p < 0,05$)

Интенсивность кариеса	Элементы	Содержание в волосах, ppm	Норма
Компенсированная форма	Ca	621 ± 82.9	300-700
	Zn	99.42 ± 27.64	120-200
	K	126.06 ± 72,86	70-170
	Mn	0.72 ± 0.39	0.5-2
	Cu	9.68 ± 2.22	9-30
	Se	0.42 ± 0,23	0.3-1.2
Декомпенсированная форма	Ca	399.12 ± 124.76	300-700
	Zn	132.05 ± 34.90	120-200
	K	78.45 ± 17.89	70-170
	Mn	0.69 ± 0.11	0.5 -2
	Cu	17.35 ± 9.87	9-30
	Se	0.31 ± 0.12	0.3-1.2

Стоматологическое обследование проводилось по стандартной методике: сбор анамнеза, осмотр, зондирование, перкуссия. Состояние твердых тканей зубов оценивали по индексу интенсивности кариеса для данной возрастной группы КПУ + КП.

Для сопоставления данных элементного состава организма и стоматологического состояния учеников разделили на две группы: I группу (n=19) составили дети с минимальными повреждениями зубов кариесом (компенсированная форма), II группу (n=15) – дети с множественными повреждениями (декомпенсированная форма) кариеса.

Данные обрабатывали с использованием программы SPSS v 21.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным, в элементном составе волос детей I группы выявлено незначительно пониженное содержание таких эссенциальных элементов, как Zn (99.42±27.64) K (126.06±72,86); Mn (0.72±0.39) Cu (9.68±2.22) и Se (0.42±0,23).

Проведено сопоставление данных о содержании основных макро- и микроэлементов в волосах учеников с показателями минерализации тканей зубов. Наиболее высокий коэффициент корреляции выявлен между содержанием кальция в волосах и интенсивностью кариеса зубов, в частности, у детей I группы, т.е. с

компенсированной формой кариеса. Наблюдалось повышенное содержание данного элемента, что является закономерным, т.к. кальций является основой скелета и зубов, входит в состав основных кристаллов, каковыми являются апатиты. Недостаточное поступление кальция в организм является одним из ведущих факторов риска развития остеопороза, отрицательно сказывается на процессах формирования костных структур пародонта, а также кристаллов апатита зуба, что подтверждено данными исследования детей II группы с декомпенсированной формой кариеса, так как достоверно пониженное содержание в волосах таких эссенциальных элементов как Ca (в 0,8 раза), Zn (в 1,2 раза), K (в 1,5 раза), Mn (в 1,8 раза), Cu (в 1,1 раза) доказывает взаимосвязь между элементным составом волос и минерализацией твердых тканей зубов (таблица 2).

В результате проведенного анализа содержания жизненно необходимых химических элементов в эмали и дентине зубов детей с компенсированной формой кариеса (первая группа) выявлено, что показатели эссенциальных и условно эссенциальных элементов находятся в пределах нормы, а процессы деминерализации минимальные.

У детей II группы анализ химических элементов выявил несколько пониженные показатели содержания эссенциальных элементов в твердых тканях зубов,

в частности, среднее значение кальция составляет $259025 \pm 35224,0$ ppm ($p < 0,05$); железа – $98,59 \pm 39,72$ ppm ($p < 0,00$); марганца – $11,55 \pm 7,7$ ppm ($p < 0,00$). Необходимо отметить, что марганцу принадлежит значимая роль в биосинтезе протеогликанов, которые входят в структуру дентина зубов. В данных анализа исключением является показатель цинка – его количество на 28,1% превышало установленную норму и составило $148,0 \pm 85,6$ ppm. Данное обстоятельство следует объяснить способностью цинка уменьшать эффективность процессов реминерализации, т.к. снижается проницаемость эмали, что препятствует проникновению реминерализующих веществ [8].

В результате проведенного исследования выявлено, что содержание макро- и микроэлементов в волосах и твердых тканях зубов является индикатором степени минерализации эмали, дентина зубов и альвеолярных отростков челюстей, что является значимым фактором развития заболеваний пародонта. Отклонения в состоянии стоматологического здоровья связаны с дисбалансом вышеуказанных элементов в биосубстратах, что сопровождается уменьшением содержания эссенциальных и условно эссенциальных элементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терешенко И.В., Голдырева Т.П., Броншиков В.И. Клиническая медицина 2014; 1: 62-68.
2. Фархутдинова Л.М., Никуличева В.И., Сперанский В.В. - Вестник Башкирского университета 2007; 12(3): 39-42.
3. Луцкая И.К. Профилактическая стоматология. М.: Мед. литература; 2009: 140-160.
4. Welbury R., Duggal M., Hosey M.T. Paediatric dentistry oxford University Press: 2016; 111-155.
5. Дмитриева Л.А. Терапевтическая стоматология. М.: 2005; 417-460.
6. Kamberi B., Kigiku L., Hoxha V Dzagusha. Leand concentrations in teeth from people living in Kosovo and Austria. Coll Antropol 2011; 35: 79-82.
7. Mulosevic D., Mileusnic I., Kolak V A. et ell. Environmental lead pollution and its Possible influence on tooth loss and hard dental tissue lesions. Vojnosanit Pregl. 2013; 70 (8): 751-756.
8. Richard J.M. Lunch-Ziol in the mouth, its interactions with dental enamel and possible effects on caries. International dental Journal 2011; 61 (supp 3); 46-54.
9. Labanova Yu., Grabeklis A.R. Connection of hair elemental content with Some antropometric parameters in children of the forst year of lifo. Abstr of 12 th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals, 19-23 june, 2005, Coleraine, Irland 113-114.
10. Lobinski R. Moulin C., Ortega R. Imoging and speciation of zrace alements in biological environment. Biochimie 2006; 8: 1591-1604.
11. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations 2004. 13-16.
12. I. Baranowska, L. Barchański, M. Bąk, B. Smolec, Z. Mzyk. X-Ray Fluorescence Spectrometry in Multielemental Analysis of Hair and Teeth. Polish Journal of Environmental Studies Vol. 13, No. 6 (2004), 639-646

SUMMARY

BIOSUBSTRATES AS DENTAL HEALTH INDICATORS IN SCHOOL-AGE CHILDREN

Shishniashvili T., Suladze N., Beridze M., Manjavidze N.

Tbilisi State Medical University; Tbilisi State University, Georgia

Lack of essential elements can lead to the development of general and dental diseases. To assess the level of microelements in the human body, the most informative biosubstrates are hair and dental hard tissues, in which the chemical elements are concentrated and fully reflect the quality of essential elements.

We examined 34 6-12 years-old children to study the content of essential elements in biosubstrates, as in dental health indicators (in the period of formation and mineralization of most permanent teeth). The analysis was carried out by the X-ray fluorescence spectroscopy method. We studied 8 essential (Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr) and 9 conditionally essential (S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti) chemical elements in hair, and in the teeth - four essential (Ca, Zn, Mn, Fe) and three conditionally essential (Rb, Ni, Sr) trace elements.

According to the study, in pupils, with compensated form of caries, was found minimal lack of essential chemical elements with the norm, and in children with decompensated form of caries – significantly low level of essential elements. In particular, the analysis of hair with the X-ray-fluorescence spectrometry method in second group children showed a significant lack of: Ca (0.8 times), Zn (1.2 times), K (1.5 times) Mn (1.8 times), etc. The low content of calcium (259025 ± 35224 ppm), iron (98.59 ± 39.72 ppm), manganese (11.55 ± 7.7 ppm) was reported to be relatively low ($p < 0.05$) in dental hard tissues. The exception was the zinc - its number exceeded the established norm by 28.1%, which should be explained by the fact that the zinc reduces the enamel penetration, and thus, transition of chemical elements from saliva to dental hard tissues.

Thus, our study has showed that the composition of micro and macro elements in hair and dental hard tissues can be used as indicators of mineralization of dental enamel, dentine and alveolar bone.

According to our results dental health changes are associated with the imbalance of chemical elements in biosubstrates.

Keywords: dental health, hair, dental hard tissues, essential elements.

РЕЗЮМЕ

БИОСУБСТРАТЫ – ИНДИКАТОРЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Шишニアшвили Т.Э., Суладзе Н.Н., Беридзе М.А.,
Манджавидзе Н.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Тбилисский государственный университет им.
И. Джавахидшвили, Грузия*

Недостаток жизненно важных элементов является риском развития общих и стоматологических заболеваний, в основе которых лежит дефицит, избыток или дисбаланс макро- и микроэлементов в организме. Для оценки уровня содержания микроэлементов в организме человека хорошей информативностью обладают волосы и зубы, в которых происходит концентрация химических элементов и наиболее полно отражается уровень содержания эссенциальных элементов.

С целью оценки жизненно важных микроэлементов в биосубстратах – как индикаторах стоматологического здоровья, обследованы 34 школьников, в возрасте 6-12 лет, в период формирования и минерализации постоянных зубов. Проведен анализ волос и твердых тканей зубов на содержание макро- и микроэлементов. В биосубстрате волос определяли содержание 8 эссенциальных (Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr) и 11 условно эссенциальных (S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti) химических элементов, а в зубах – четыре эссенциальных (Ca, Zn, Mn, Fe) и три условно эссенциальных (Rb, Ni, Sr) микроэлементов методом рентгеновской флуоресцентной спектроскопии.

Согласно полученным данным, элементный состав биосубстратов у детей с минимальными повреждениями зубов кариесом (компенсированная форма) наблюдается незначительно пониженное содержание жизненно важных химических элементов.

У детей второй группы с декомпенсированной формой кариеса элементный анализ методом рентгеновской флуоресцентной спектроскопии выявил значительно пониженные показатели содержания эссенциальных и условно эссенциальных элементов в биосубстратах человека. В частности, данные анализа выявили существенно пониженное содержание в волосах Ca (в 0,8 раза), Zn (в 1,2 раза) K (в 1,5 раза), Mn (в 1,8 раза). Данные о составе химических элементов в твердых тканях зубов демонстрируют достоверно ($p < 0,05$), пониженное содержание кальция ($259025 \pm 35224,0$ ppm), железа ($98,59 \pm 39,72$ ppm), марганца ($11,55 \pm 7,7$ ppm). Исключением является показатель цинка – его количество на 28,1% превышает установленную норму, что следует объяснить способностью цинка уменьшать проницаемость эмали и, тем самым, препятствовать проникновению реминерализующих элементов.

В результате проведенного исследования установлено, что содержание макро- и микроэлементов в волосах и твердых тканях зубов является индикатором степени минерализации эмали, дентина зуба и альвеолярных отростков челюстей, что является риск-фактором развития заболеваний пародонта. Отклонения в состоянии стоматологического здоровья связаны с дисбалансом вышеуказанных элементов в биосубстратах, что сопровождается уменьшением эссенциальных и условно эссенциальных элементов.

რეზიუმე

ბიოსუბსტრატები - სტომატოლოგიური ჯანმრთელობის ინდიკატორები სკოლის ასაკის ბავშვებში

თ. შიშნიაშვილი, ნ. სულაძე, მ. ბერიძე, ნ. მანჯავიძე

თბილისის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ადამიანის სიცოცხლისთვის აუცილებელი ელემენტების ნაკლებობამ შეიძლება გამოიწვიოს ზოგადი და სტომატოლოგიური დაავადებების განვითარება, რასაც განაპირობებს ორგანიზმში მიკრო- და მაკროელემენტების დისბალანსი. ადამიანის ორგანიზმში მიკროელემენტების დონის შესაფასებლად მაღალი ინფორმატიულობით ვინაიდან მათში ხდება ქიმიური ელემენტების კონცენტრირება და, აქედან გამომდინარე, სრულად ასახავს ესენციურ ელემენტთა შემცველობის ხარისხს.

ბიოსუბსტრატებში, როგორც სტომატოლოგიური ჯანმრთელობის ინდიკატორებში, სიცოცხლისთვის აუცილებელ მიკროელემენტთა შეფასების მიზნით, გამოვიკვლიეთ 6-12წ. 34 მოსწავლე (მუდმივი კბილების ფორმირების და მინერალიზაციის პერიოდი). გამოკვლულ კონტინგენტს ჩაუტარდა თმის ღერის და კბილის მაგარი ქსოვილების გამოკვლევა ქიმიური ელემენტების შემადგენლობაზე რენტგენო-ფლუორესცენტული სპექტროსკოპიის მეთოდით. თმის ღერში გამოკვლულ იქნა: Ca, Zn, K, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti. კბილის მაგარ ქსოვილებში: Ca, Zn, Mn, Fe, Rb, Ni, Sr.

გამოკვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ მოსწავლეებს, რომელთაც აღენიშნა კბილის კარიესით ერთეული დაზიანებები (კომპენსირებული ფორმა), ბიოსუბსტრატებში აღენიშნებოდათ სიცოცხლისთვის აუცილებელ ქიმიურ ელემენტთა მინიმალური ნაკლებობა, ხოლო კონტინგენტს, რომელსაც დაუდგინდა კარიესის დეკომპენსირებული ფორმა, აღმოაჩნდა ესენციური და პირობითად ესენციური ელემენტების მნიშვნელოვნად

ნაკლები შემცველობა. კერძოდ, რენტგენო-ფლუორესცენტული სპექტრომეტრიის მეთოდით ჩატარებული ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ მეორე ჯგუფის ბავშვების თმის ღერში მნიშვნელოვანი ნაკლებობა აღინიშნებოდა Ca (0,8-ჯერ), Zn (1,2-ჯერ), K (1,5-ჯერ), Mn (1,8-ჯერ). ხოლო კბილის მაგარ ქსოვილში სარწმუნოდ ($p < 0.05$) დაბალი შემცველობა დაფიქსირდა კალციუმის (259025 ± 35224 ppm), რკინის ($98,59 \pm 39.72$ ppm), მანგანუმის (11.55 ± 7.7 ppm). გამონაკლისს წარმოადგენდა თუთია - მისი რაოდენობა 28.1%-ით აღარებდა დადგენილ ნორმას, რაც უნდა აიხსნას იმით, რომ თუთია აქვეითებს მინანქრის შეღწევადას, რითიც ხელს უშლის

ნერწყვიდან მარემინერალიზებელ ელემენტთა შეღწევას.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ თმის ღერსა და კბილის მაგარ ქსოვილებში მაკრო- და მიკროელემენტთა შემადგენლობა კბილის მინანქრის, დენტინის და ალვეოლური მორჩის მინერალიზაციის ხარისხის ინდიკატორია.

სტომატოლოგიური ჯანმრთელობის მდგომარეობის ცვლილებები დაკავშირებულია ბიოსუბსტრატებში ქიმიურ ელემენტთა შემცველობის დისბალანსთან, კერძოდ, მონაცემების გაურესებას განაპირობებს ესენციური და პირობითად ესენციური ელემენტების შემცირება.

BASAL CELL CARCINOMA OF THE FOOT – TWO CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

¹Wollina U., ²Schönlebe J., ¹Langner D.

¹Department of Dermatology and Allergology, Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital of the Technical University, Dresden, Germany; ²Institute of Pathology “Georg Schmorl”, Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital of the Technical University, Dresden, Germany

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer in Caucasians. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, performed during the period from 2000 to 2010 reported an age-adjusted BCC incidence as 360.0 and 292.9 cases per 100,000 person-years in men and women, respectively [1]. The incidence rates for Germany have been estimated between 76.3 and 82.2 for 2010 [2].

Two different entities of this neoplasia are known: (a) BCC derived from hair follicle keratinocytes (outer hair root sheath and bulge region) and (b) BCC derived from interfollicular basal keratinocytes. The cells of origin may contribute to preferred histological subtypes of BCC, i.e. nodular from hair follicles and multicentric superficial from interfollicular keratinocytes [3].

In most cases, BCC is caused by mutations of the sonic hedgehog signaling pathway. A constitutive activation of the Sonic Hedgehog/GLI (SHH/GLI) pathway is commonly attributed to inactivating mutations in *PTCH1*, resulting in unrestricted SMO (smoothened) activity [4]. More recent studies suggested *PTPN14* and *LATS1*, both effectors of the Hippo-YAP pathway, and *MYCN* as additional BCC-associated genes. Frequent non-coding mutations within the regulatory promoter sequences of the *TERT* and *DPH3-OXNAD1* genes were observed in BCC's, too, suggesting a more complex genetic background than previously accepted [5]. The major known etiologic exogenous factor is the chronic exposure to ultraviolet light [6].

The most common site for BCC is the head and neck region, followed by the trunk. BCC of the foot is very rare. This might explain the often delayed diagnosis. Only 25 cases of BCC of the dorsal foot and about 40 cases of BCC of the foot

sole have been published [7,8]. BCC of the toenail apparatus is even more rare [9]. In the study of Loh et al. (2017) the mean age was 64.5 years with a range from 2 to 90 years [7].

Material and methods. Case Reports. *Case 1.* A 61-year-old female patient presented with a 3-year history of non-healing ulcers on her right foot. She suffered from Klippel-Trénaunay syndrome and diabetes mellitus type II. In her youth, she was treated by X-ray and cobalt irradiation of her right leg to reduce the vascular malformations.

On examination, we observed a 21 x 10 cm large, malodorous ulcer on the right foot extending from the sole to the dorsum of the foot (Fig. 1-c).

Laboratory investigations revealed a compensated anemia with an erythrocyte count of 3.35 Tpt/l (normal range: 4.2-5.4), hypochromic erythrocytes of up to 21.9% (<2.5%), hemoglobin 5.2 mmol/l (7.4-10.7). There was a mild thrombocytosis with a thrombocyte count of 469 Gpt/l (140-360). C-reactive protein was elevated up to 145.6 mg/l (<5).

Microbiology of ulcer swabs demonstrated a mixed colonization with *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter spp.*

Duplex sonography of the legs ruled out venous insufficiency and arterio-venous shunts. Computerized tomography perfusion imaging and MRI demonstrated hypertrophy of the right leg typical for Klippel-Trénaunay syndrome. Multiple venous ectasias and venous calcifications of the affected leg and foot were noted.

Although several skin biopsies of the ulcer were non-specific, a deep shave excision demonstrated an ulcerated, deep infiltrating metatypic BCC with perineural invasion (Fig. 2).



Fig. 1: Metatypic BCC of the foot in Klippel-Trénaunay-syndrome (case #1).

(a) and (b) Metatypic BCC in Klippel-Trenaunay-syndrome. (c) Surgical specimen. (d) Residual ulceration on the foot after surgery and radiotherapy for metatypic BCC in Klippel-Trénaunay-syndrome at the 24-month of follow-up, no recurrence of the tumor

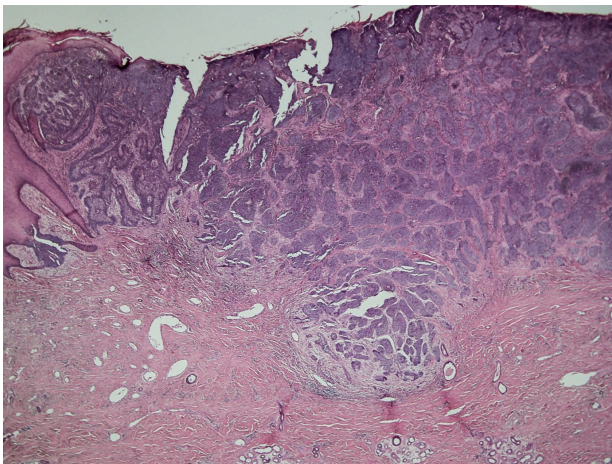


Fig. 2: Histopathology of metatypic BCC with perineural invasion (case #1; hematoxylin-eosin, x4).

Imaging excluded any metastatic spread.

A temporary defect closure was performed using vacuum-assisted closure (VAC Ultra, Acelti).

Piperacillin-tazobactam antibiotic therapy was administered intravenously. Treatment options were discussed at an interdisciplinary tumor board. A minor amputation of the right digitus III became necessary because of phlegmonous infection.

To avoid a lower leg amputation, radiotherapy and targeted tumor treatment with Vismodegib were discussed. Eventually, the patient decided for radiotherapy. During follow-up at 24 months no relapse was noted although complete epithelialization was not achieved after radiotherapy (Fig. 1d).

Case 2. A 61-year-old male obese patient presented with more than 8-year history of chronic plantar ulcers on the right foot (Fig. 3a).

Good ulcer care had not improved healing. On examination, we observed a 5 x 4 cm ulceration with good granulation. We performed several skin biopsies, which revealed an ulcerated BCC instead of granulation-appearing tissue. Delayed Mohs surgery was performed in two stages (Fig. 3b) resulting in a 10 x 10 cm soft tissue defect. Temporary wound closure was performed with VAC (Fig. 3c).

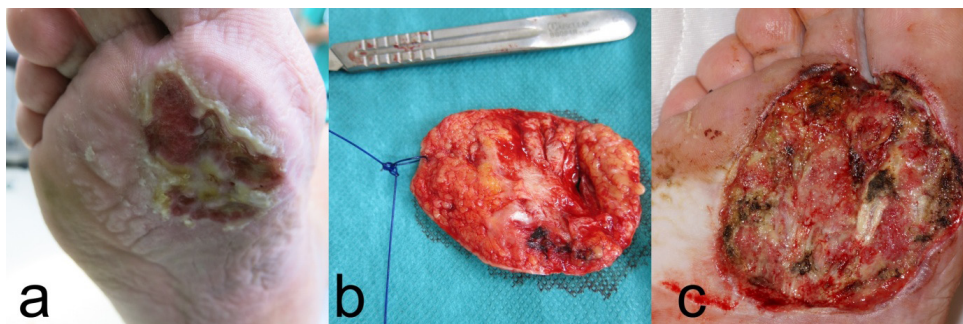


Fig. 3: (a) BCC of the foot sole presenting as chronic plantar ulcer (case #2).

(b) Surgical specimen after first Mohs surgery.

(c) Final defect after 2nd Mohs surgery and vacuum-assisted closure to improve granulation

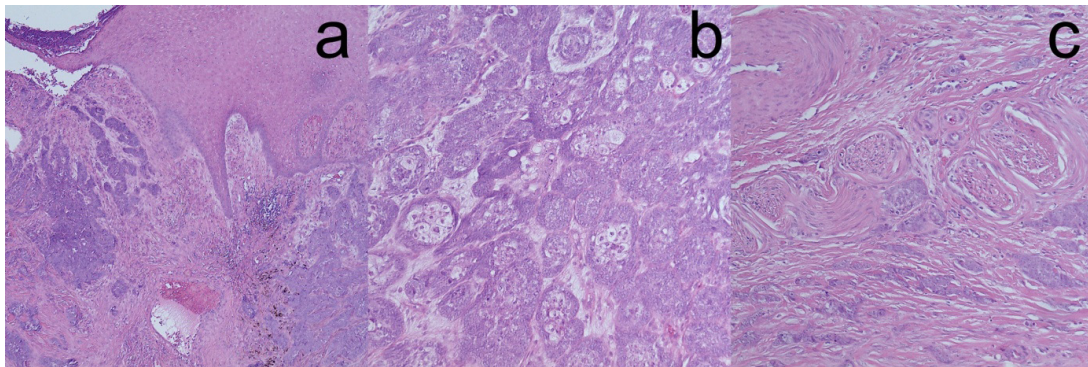


Fig. 4. Histopathology of the BCC of case #2 (hematoxylin-eosin). (a) Overview with deep penetrating basaloid strands and superficial ulceration (x 4). (b) Detail showing glandular differentiation of the tumor cells (x 10). (c) Detail with perineural tumor infiltration (x 10)

Table. Reports of BCC of the foot since 2000

Age (y)	Gender	Localization	Histology	Tx	Reference
40-90	3x m	dorsum	4 multicentric	Mohs surgery	Loh et al. 2017
40-90	4x f	dorsum	2 infiltrative		
			1 ulcerated		
			1 unspecified		
69	f	left sole	microcystic & nodular	Mohs surgery	Hone et al. 2016
61	f	right foot	metatypical	surgery and radiation	Langner et al. 2015
89	m	dorsal foot	ductal differentiation	not mentioned	Kiyohara et al. 2012
85	f	right hallux	nodular	wide excision	Suzuki et al. 2010
67	f	right hallux	infiltrative	wide excision	Potier et al. 2007
73	m	toe	nodular	imiquimod	Stashower 2006
79	f	toe	nodular	excision	Abeldaño et al. 2006
84	f	sole	infiltrative	excision	
83	f	V th toe	nodular	Mohs surgery	de Giorgi et al. 2005
		subungual			
72	f	right sole	multicentric	wide excision	Oster-Schmidt et al. 2002
			superficial		
78	f	right hallux	multicentric	Mohs surgery	Matsushita et al. 2003
		subungual	superficial		
88	f	left great	infiltrative	wide excision	Herzinger et al. 2003
		toe nail			
67	f	hallux	infiltrative	Mohs surgery	Orisni et al. 2001
		subungual			

Histopathology revealed a mixed solid and morphealike BCC with glandular differentiation and perineural invasion (Fig. 4). Due to perineural invasion either foot amputation or, at least, adjuvant radiotherapy was advised, but the patient did not comply with follow-up.

Results and their discussion. BCC of the foot (dorsum, sole and toenails) is very rare, accounting for less than 1 %

of all BCC's. Perhaps, due to its rarity, the tumor diagnosis is markedly delayed. In a study of 20 cases, conducted by Roth et al, the average age was 73 years and the average delay in diagnosis was 2 years, with up to 12 years [10]. Histologic types of BCC may vary but nodular and microcystic superficial types are the most common [11-23]. Fibroepithelioma of Pinkus has also been observed [7,10,11] (Table).

The common exogenous factor of BCC – ultraviolet radiation – has, obviously a minor causative significance in cases of its occurrence on the foot. Other etiological factors have been discussed, such as exposure to X-rays [12, 19], arsenics [22], and immunosuppression [7].

The first of our patients suffered from Klippel-Trénaunay syndrome, which is a rare cause of chronic leg ulcers. It has been reported that non-melanoma skin cancer, such as BCC or squamous cell carcinoma, can develop on the affected limbs [12, 23]. Therefore, Klippel-Trénaunay syndrome may be considered as an immunocompromised region of skin [24].

For the second patient, there was no evidence of any predisposing factors.

Treatment of choice in most cases is Mohs surgery [7]. Wide excision, treatment with topical Imiquimod, radiotherapy or sonic hedgehog inhibitors are some other treatment options [25, 26]. Amputation has been performed in rare cases only [7,27]. However, preservation of the foot is important for early rehabilitation and quality of life.

In case of perineural tumor infiltration, surgery should be accompanied by radiotherapy to obtain optimal results [28,29].

Conclusions. Foot ulcers may have different etiologies. Malignant tumors, although uncommon, need to be considered in the differential diagnosis. BCC of the foot is very rare. This may lead to an unfortunate delay in diagnosis and proper treatment as demonstrated by the two case reports. For advanced tumors, combined surgery and radiotherapy is a useful option.

Targeted drug therapy is a possible alternative for radiotherapy.

REFERENCES

1. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):890-8.
2. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(8):788-97.
3. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-79.
4. Barnes EA, Heidtman KJ, Donoghue DJ. Constitutive activation of the shh-ptc1 pathway by a patched1 mutation identified in BCC. *Oncogene.* 2005;24(5):902-15.
5. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fargnoli MC. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11). pii: E2485.
6. Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries E; EPIDERM group. Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30 Suppl 3:5-11.
7. Loh TY, Rubin AG, Jiang SI. Basal cell carcinoma of the dorsal foot: an update and comprehensive review of the literature. *Dermatol Surg.* 2017;43(1):32-39.
8. Hone NL, Grandhi R, Ingraffea AA. Basal cell carcinoma on the

- sole: an easily missed cancer. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(3):283-286.
9. de Giorgi V, Salvini C, Massi D, Sestini S, Difonzo E, Carli P. Ungual basal cell carcinoma on the fifth toe mimicking chronic dermatitis: case study. *Dermatol Surg.* 2005;31(6):723-5.
10. Roth MJ, Stern JB, Haupt HM, Smith RR, Berlin SJ. Basal cell carcinoma of the sole. *J Cutan Pathol.* 1995;22(4):349-53.
11. Stern JB, Haupt HM, Smith RRL. Fibroepithelioma of Pinkus. Eccrine duct spread of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 1994;16(6):585-7.
12. Langner D, Heinig B, Schönlebe J, et al. Foot ulcers in Klippel-Trenaunay syndrome: two case reports and one metatypical basal cell carcinoma. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(1 Suppl):27-30.
13. Kiyohara T, Ido T, Hatta N, Kawami K, Kumakiri M. Basal cell carcinoma with an epidermal collarette and ductal differentiation on the dorsal foot. *J Dermatol.* 2012;39(12):1031-2.
14. Suzuki Y, Nakamura-Wakatsuki T, Satoh M, et al. Basal cell carcinoma on the toe. *Dermatol Online J.* 2010;16(2):15.
15. Potier A, Avenel Audran M, Belperron P, Briand E, Croue A, Verret JL. Basal cell carcinoma of the first toenail. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134(10 Pt 1):757-9.
16. Stashower ME. Resolution of tinea pedis with imiquimod cream 5% in a patient with nodular basal cell carcinoma. *Cutis.* 2006;78(1):66-9.
17. Abeldaño AM, Tiscornia J, Cendeño LP, Brea P, Chouela EN. Basal cell carcinoma in palm and sole. *Skinmed.* 2006;5(1):40-2.
18. Matsushita K, Kawada A, Aragane Y, Tezuka T. Basal cell carcinoma on the right hallux. *J Dermatol.* 2003;30(3):250-1.
19. Oster-Schmidt C, Altmeyer P, Stücker M. Basalzellkarzinom am Fuß. Ist das Pedoskop ein Risikofaktor? *Hautarzt.* 2002;53(12):819-21.
20. Herzinger T, Flaig M, Diederich R, Röcken M. Basal cell carcinoma of the toenail unit. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):277-8.
21. Orsini RC, Catanzariti A, Saltrick K, Mendicino RW, Stokar L. Basal cell carcinoma of the nail unit: a case report. *Foot Ankle Int.* 2001;22(8):675-8.
22. Applebaum KM, Karagas MR, Hunter DJ, et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, arsenic exposure, and non-melanoma skin cancer in New Hampshire. *Environ Health Perspect.* 2007;115(8):1231-6.
23. De Simone C, Giampetruzzi AR, Guerriero C, De Masi M, Amerio P, Cina G. Squamous cell carcinoma arising in a venous ulcer as a complication of the Klippel-Trenaunay syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(3):209-11.
24. Ruocco V, Ruocco E, Piccolo V, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. The immunocompromised district in dermatology: A unifying pathogenic view of the regional immune dysregulation. *Clin Dermatol.* 2014;32(5):569-76.
25. Lewin JM, Carucci JA. Advances in the management of basal cell carcinoma. *F1000Prime Rep.* 2015;7:53.
26. Tourli I, Langner D, Haroske G, Tchernev G, Lotti T, Wolina U. Basal cell carcinoma of the head-and-neck region: a single center analysis of 1,750 tumors. *Georgian Med News.* 2016;(250):33-9.
27. Waldman MH, Jacobs LA. Malignant tumors of the foot. A report of two cases. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1986;76(6):345-8.
28. Lin C, Tripcony L, Keller J, et al. Perineural infiltration of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma without clinical features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):334-40.
29. Kropp L, Balamucki CJ, Morris CG, et al. Mohs resection and postoperative radiotherapy for head and neck cancers with incidental perineural invasion. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(5):373-7.

SUMMARY

BASAL CELL CARCINOMA OF THE FOOT – TWO CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

¹Wollina U., ²Schönlebe J., ¹Langner D.

¹Department of Dermatology and Allergology, Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital of the Technical University, Dresden, Germany; ²Institute of Pathology “Georg Schmorl”, Dresden Municipal Hospital, Academic Teaching Hospital of the Technical University, Dresden, Germany

Basal cell carcinoma (BCC) is considered the most common skin cancer in men. BCC of the foot, however, is very rare, and may occur on dorsal surface of the foot, foot sole or nail apparatus. Diagnosis is often delayed due to the location at an unusual site. We report on two patients: a 61-year-old female with an ulcerated BCC of the sole and dorsum of the foot on a leg with Klippel-Trénaunay syndrome and a 61-year-old male with an ulcerated BCC of the foot sole. Histologic tumor types were either metatypic or mixed solid and morphea-like with partial glandular infiltration. Perineural invasion was evident in both patients indicating the aggressive tumor behavior in the particular region. Authors also provide a review of the literature with a focus on the years 2000 through 2017.

Keywords: Basal cell carcinoma; foot; surgery; dermatology; treatment.

РЕЗЮМЕ

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА СТОПЫ - ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Воллина У., ²Шёнлебе Дж., ¹Лангнер Д

¹Департамент Дерматологии и Аллергологии, Городская Больница Дрездена, Академический учебный госпиталь Технического Университета, Дрезден, Германия; ²Институт Патологии „Георг Шморл“, Городская Больница Дрездена, Академический учебный госпиталь Технического Университета, Дрезден, Германия

Базальноклеточная карцинома (БКК) считается наиболее распространенным раком кожи среди мужчин. Однако, случаи БКК области стопы очень редки и могут возникать на тыльной поверхности стопы, подошве или в области ногтевого аппарата. В связи с

необычной локализацией, диагноз в частых случаях ставится с запозданием. Авторами представлены два клинических случая: 61-летняя женщина с изъязвленной БКК подошвы и тыльной поверхности стопы ноги с синдромом Клиппеля-Тренауна и 61-летний мужчина с изъязвленной БКК подошвы. Типы гистологической опухоли были либо метатипическими, либо смешанными твердыми и морфеевидными с частичной железистой инфильтрацией. В обоих случаях отмечалась периневральная инфильтрация, что свидетельствует о более агрессивном поведении опухоли в данном регионе. Авторы также предлагают обзор литературных данных, опубликованных за период 2000-2017 гг.

რეზიუმე

ტერფის ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა – ორი კლინიკური შემთხვევა და ლიტერატურის მიმოხილვა

¹უ. ვოლინა, ²ჯ. შიონლებე, ¹დ. ლანგნერი

¹დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, დრეზენი, გერმანია; ²პათოლოგიის ინსტიტუტი „გეორგ შმორლ“, დრეზდენის საქალაქო საავადმყოფო, ტექნიკური უნივერსიტეტის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, დრეზენი, გერმანია

ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა (ბუკ) მამაკაცებში კანის ყველაზე გავრცელებულ კიბოდ ითვლება. თუმცა, ტერფის მიდამოს ბუკის შემთხვევები მეტად იშვიათია და შეიძლება განვითარდეს ტერფის უკანა ზედაპირზე, ფეხის გულზე და ფრხხილის აპარატის მიდამოში. უჩვეულო ლოკალიზაციის გამო, ხშირ შემთხვევაში დიაგნოსტიკა დაგვიანებით. ავტორების მიერ წარმოდგენილია ორი კლინიკური შემთხვევა: 61 წლის ქალი - ფეხის გულის და ტერფის უკანა ზედაპირის დაწყულელებული ბუკით და კლიპელ-ტრანაუნაის სინდრომით, 61 მამაკაცი - ფეხის გულის დაწყულელებული ბუკით. პისტოლოგიურად სიმსივნე იყო ან მეტატიპური, ან შერეული მყარი და ნაწილობრივ ჯირკვლოვანი ინფილტრაციით. ორივე შემთხვევაში აღინიშნებოდა პერინევრული ინფილტრაცია, რაც მიუთითებს სიმსივნის მეტ აგრესიულობაზე ამ რეგიონში. ავტორებს, ასევე, წარმოდგენილი აქვთ 2000-2017 წლებში გამოქვეყნებული ლიტერატურის მონაცემების მიმოხილვა.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: СИНДРОМ ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЙОДА

Павлишин Г.А., Кибар О.Д., Фурдела В.Б., Галияш Н.Б., Сарапук И.М.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского», Украина

Внебольничная пневмония (ВП) детского возраста по сей день является актуальной проблемой педиатрии. Невзирая на значительные успехи, достигнутые в изучении патогенеза, диагностики и лечения заболевания, некоторые аспекты его развития, а также тяжесть течения и прогрессирования остаются дискуссионными. Это ведет к поиску новых маркеров тяжести течения пневмонии, выявлению коморбидных состояний и изучению их влияния на организм ребенка. Так, огромное воздействие на организм, особенно у населения, проживающего в условиях йодной эндемии, оказывает дефицит йода на иммунологическую реактивность с развитием соматических заболеваний, предрасположенности к частым респираторным заболеваниям [13,16]. Ключевым моментом при йододефиците является снижение секреции тиреоидных гормонов, что влечет за собой угнетение клеточных и гуморальных звеньев неспецифической защиты организма. При этом сокращается жизнь В-лимфоцитов со снижением выработки антител, что приводит к торможению активности естественных клеток-киллеров, которые играют значимую роль в противоинфекционной защите. Развитие инфекционного процесса на фоне дефицита выработки тиреоидных гормонов приводит к более тяжелому течению основного заболевания, рецидивированию и развитию осложнений. На сегодняшний день Украина относится к странам, где проблема йодного дефицита все еще не решена на национальном уровне [3,13,16].

В механизмах развития йододефицитных заболеваний большое значение отводится изменениям интратиреоидного пула йода [10]. Изменение содержания и неправильное субклеточное распределение йода в организме сопровождается морфоструктурной перестройкой ткани щитовидной железы (ЩЖ). В условиях йододефицита гиперплазированный эпителий железы теряет способность органифицировать йод, в результате чего увеличивается концентрация интратиреоидного неорганического йода, что приводит к развитию гипотиреоксинемии и снижению противоинфекционной защиты организма ребенка. У детей, с выявленным йододефицитом отмечается более тяжелое течение ВП и достоверно возрастает частота развития осложнений [3].

В научной литературе нередко описываются случаи, когда тяжело протекающие соматические заболевания (тяжелая травма, сепсис, инфекция, воспаление и др.) сопровождаются рядом изменений функционального состояния ЩЖ, в виде изолированных изменений уровней общих и/или свободных фракций тиреоидных

гормонов в крови без органического поражения самой железы. В этом случае идет речь о развитии «синдрома эутиреоидной патологии», при котором отмечается физиологический гипотиреоз без соответствующей клинической симптоматики. Данный феномен носит, как правило, адаптационный характер, возникает в качестве общего ответа организма как компенсаторная реакция при тяжелом течении заболевания и служит попыткой организма сберечь энергию [1]. В практике также используют следующие синонимы этого синдрома: «синдром эутиреоидной слабости» (euthyroid sick syndrome), «эутиреоидный патологический синдром», «синдром нетиреоидных заболеваний» (nonthyroidal illness syndrome), «псевдодисфункция щитовидной железы» [5,8,9]. В основе развития этого синдрома лежат механизмы, связанные с нарушением в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе и являются следствием действия нескольких факторов [9,12,15]. Выделяют 5 основных типов синдрома нетиреоидных заболеваний: низкий уровень Т3 в сыворотке крови; высокий уровень обратного Т3, низкий уровень Т3 и Т4, высокий уровень Т4, аномалии уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [1,5,11].

При заболеваниях, сопровождающихся развитием синдрома эутиреоидной патологии, взаимосвязь между функциональной активностью ЩЖ, иммунной системы и воспалительным процессом является неоднозначной. Во-первых, гормоны ЩЖ способны влиять на активность иммунокомпетентных клеток, регулировать активность метаболических процессов, свободнорадикальное окисление и микроциркуляцию в очаге воспаления. Во-вторых, иммунные нарушения, цитокины и другие вещества острой фазы воспаления способны влиять на активность ЩЖ и гипофиза. Таким образом, в современной педиатрии не существует единого мнения о характере и частоте развития синдрома эутиреоидной патологии у детей с ВП на фоне йододефицита, не выяснены патогенетические механизмы взаимосвязи тиреоидного статуса с особенностями внутриклеточного распределения йода в организме и тяжестью течения пневмонии.

Цель исследования – комплексная оценка функционального состояния щитовидной железы и внутриклеточного распределения йода на фракции в крови в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии у детей школьного возраста, проживающих в йододефицитном регионе.

Материал и методы. Обследовано 70 детей в возрасте 6-14 лет с ВП и 35 практически здоровых детей сопоставимых по возрасту. Средний возраст детей со-

ставил ($8,7 \pm 2,7$) лет. Все обследованные дети постоянно проживали в регионе йодного дефицита умеренной и средней степени тяжести и не имели типичных жалоб нарушения функции щитовидной железы. В условиях стационара пациентам с воспалением легких проводилось клиничко-лабораторное, инструментальное обследование в соответствии с критериями диагностики пневмонии и оценки тяжести состояния согласно существующим протоколам [4,2].

Исследуемые дети распределены на 3 группы по 35 в каждой: I группа – пациенты с тяжелым течением пневмонии; II группа – дети со средней степенью тяжести пневмонии; III группа (контрольная), которую составили практически здоровые дети.

Состояние ЩЖ исследовали путем активного опроса больных для выявления симптомов гипер- или гипопункции железы, пальпаторной оценки размеров и структуры щитовидной железы. Всем больным проводили ультразвуковое обследование ЩЖ с оценкой эхоструктуры и определением ее объема в мм³. Функциональную активность тиреоидной системы оценивали иммуноферментным методом с помощью определения в крови уровней свободного тироксина (сТ4), свободного трийодтиронина (сТ3), а также (ТТГ. Пробы крови на гормональное исследование забирали натощак из локтевой вены: в первые сутки госпитализации и в динамике на 21 сутки от начала заболевания.

Для оценки йодной обеспеченности исследуемых групп использовали показатель экскреции йода с мочой. Анализ мочи на содержание йода проводили церий-арсеничным методом. Степень йодного дефицита оценивали согласно рекомендациям WHO/ICCIDD (2001, 2007) [7].

Содержание общего йода, уровень интратиреоидного неорганического и органифицированного йода в крови определили методом (патент на полезную модель (UA) [6].

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена методом вариационной статистики при помощи стандартизованного пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel XP. Учитывали число наблюдений (n), количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD (standard deviation) — стандартное отклонение. Для оценки полученного распределения величин йодурии использовали метод непараметрической статистики с

расчетом медианы вариационных рядов. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента, статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли непараметрический метод Спирмана (r).

Результаты и их обсуждение. С целью изучения состояния функции щитовидной железы у детей с пневмонией разной степени тяжести определяли концентрацию тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Так, выявленные результаты позволили охарактеризовать следующие изменения в гормональном статусе больных детей (таблица 1).

При подробной оценке гормонов щитовидной железы выявлены функциональные нарушения тиреоидного статуса (в виде изолированного снижения концентрации сТ3) практически у каждого исследуемого пациента с ВП тяжелого течения. Средние уровни сТ3 у детей I группы были значимо ниже на 9% чем у детей II группы и на 32% чем у детей III группы ($p < 0,05$). Среди пациентов II группы уровень сТ3 не превышал референтных значений и статистически недостоверен ($p > 0,05$). Концентрации ТТГ и сТ4 в сыворотке крови всех детей с пневмонией находились в пределах допустимой нормы и достоверно не отличались от показателей группы контроля ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа среди пациентов I группы, нами доказана тесная взаимосвязь изменений уровней гормонов щитовидной железы с клиничко-лабораторными данными, характеризующими тяжесть патологического процесса при пневмонии, в частности выявлена отрицательная связь уровня свободного Т3 с суммой баллов по шкале Индекса тяжести пневмонии у детей (Pneumonia Severity Index) ($r = -0,783$; $p < 0,05$). Эти данные подтверждают влияние тяжелого течения пневмонии на показатели тиреоидного статуса у детей.

В динамике, спустя 21 сутки от начала заболевания у больных I группы произошел достоверный рост изначально низких концентраций сТ3, которые достигли среднего уровня показателей II и III групп. В результате проведенного лечения ВП, согласно существующим протоколам [2,4], нормализовались показатели тиреоидного статуса детей I группы, что сопровождалось стабилизацией клинической картины, купированием дыхательной недостаточности, нормализацией лейкоцитоза и биохимических показателей.

Таблица 1. Результаты исследования функционального фона тиреоидной системы у больных ВП

Показатели		I группа (n=35)	II группа (n=35)	III группа (n=35)
ТТГ, мМЕ/л	при поступлении	3.98 ± 1.511	$2.73 \pm 0,362$	1.96 ± 0.18
	спустя 21 сут	2.39 ± 0.25	2.53 ± 0.27	
сТ3, пмоль/л	при поступлении	$2,89 \pm 0,81$	$4.9 \pm 0,22$	5.28 ± 0.13
	спустя 21 сут	$4.05 \pm 0,17$	4.06 ± 0.21	
сТ4, пмоль/л	при поступлении	$17.89 \pm 0,14$	$14.02 \pm 0,26$	15.67 ± 0.50
	спустя 21 сут	14.46 ± 0.24	13.83 ± 0.31	

примечание: ¹ - различия в I и III группах с $p < 0,05$; ² - различия во II и III группах с $p > 0,05$

Таблица 2. Распространенность йодного дефицита обследованных детей

Исследуемая группа, (n=35)	Уровень экскреции йода с мочой (мкг/л), количество пациентов (%)						Медиана йодурии (мкг/л)	Зоб, %
	<20	21-49	50-99	100-199	200-300	>300		
I группа	14,3	37,1	28,6	20	0	0	50 ^{1,3}	5,7
II группа	8,6	20	45,7	25,7	0	0	58,6 ²	2,9
III группа	0	31,4	37,1	25,7	0	5,7	61,9	2,9

примечание: ¹ - различия в I и III группе с $p>0,05$; ² - различия во II и III группе с $p>0,05$;

³ - различия в I и II группе с $p>0,05$

Все дети исследуемых групп постоянно проживали в йододефицитном регионе, что явилось предпосылкой для проведения скринингового метода с последующим вычислением медианы экскреции йода с мочой и выявления степени йодного дефицита. Йодная обеспеченность организма детей всех групп представлена в таблице 2.

Полученные данные обследованных пациентов I и II групп свидетельствуют о наличии йодного дефицита (ЙД) легкой степени, так как общая медиана йодурии составила 50 и 58,6 мкг/л, соответственно ($p>0,05$). Однако, медиана йодурии детей I группы соответствует пограничному содержанию йода в моче и находится на рубеже значений между средней степенью тяжести и умеренным ЙД. Среди пациентов I и II групп отмечался дефицит йода различной степени тяжести: 8,6 и 14,3% – тяжелый дефицит; 37,1% и 20% средней степени; 28,1% и 45,7% умеренный ЙД, соответственно. Результаты обследования группы контроля также свидетельствуют о наличии легкого ЙД. Сравнительный анализ выявленных результатов медианы йодурии во всех группах оказался статистически недостоверным ($p>0,05$). Во время пальпации и ультразвукового обследования щитовидной железы выявлена гиперплазия ЩЖ I ст. у 2 (5,7%) детей I группы и 1 (2,9%) II и III групп.

Согласно рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ/ISCCIDD, оценка медианы йодурии – величина динамичная, которая адекватно отображает употребление йода только на момент исследования ввиду высоких индивидуальных колебаний экскреции йода с мочой у отдельного индивидуума. Следовательно, этот метод может быть применен только для определения степени обеспеченности йодом всей популяции в обследуемом регионе и не пригоден для оценки индивидуального потребления йода [7]. Определение концентрации йода в депонирующих тканях, а также внутриклеточное распределение интрацитозольного пула йода на его органические и

неорганические компоненты в крови, отражает экспозицию этого элемента в течение длительного времени, что может являться индивидуальным показателем обмена йода в организме человека. Это имеет огромное значение при оценке состояния здоровья населения проживающего в условиях йодного дефицита.

Следующим этапом исследования было изучение содержания концентрации общего йода и его внутриклеточное распределение на органифицированную и неорганическую фракцию в крови больных детей. Вышеперечисленные показатели оценивали в зависимости от тяжести клинического течения пневмонии (таблица 3).

Результаты обследования пациентов I группы свидетельствуют о достоверном снижении уровня общего и органифицированного йода, тогда как содержание неорганического йода в крови резко возрастает. Интерпретация полученных показателей методом линейного регрессионного анализа позволяет сделать заключение о наличии обратной связи между уровнями распределения внутриклеточного йода на органифицированный и неорганический йод ($r = -0,600$, $p<0,001$), которая имеет тенденцию к уменьшению в зависимости от степени тяжести пневмонии. Выявлена тесная связь (положительная корреляция) между уровнями общего и органифицированного йода ($r=0,438$, $p<0,001$) в организме больного ребенка.

Данные обследования пациентов II группы также свидетельствуют об изменении содержания внутриклеточного пула йода, как и у больных с пневмонией тяжелого течения. Эти изменения выражены менее интенсивно: отмечается тенденция к незначительному снижению уровня общего и органифицированного йода, а также умеренное повышение концентрации неорганического йода в крови больных. Однако зависимость этих признаков статистически значима ($p<0,001$). Колебания показателей внутриклеточного

Таблица 3. Внутриклеточное распределение йода в крови детей

Показатель		Группа I (n=35)	Группа II (n=35)	Группа III (n=35)
Уровень внутриклеточного йода в крови, мкг/г	органифицированный	95,72±5,68 ^{1,3}	120,38±8,76 ²	138,84±9,51
	неорганический	14,03±1,84 ^{1,3}	10,11±2,14 ²	7,89±4,19
	общий	109,75±2,72 ^{1,3}	130,49±2,87 ²	146,73±6,34

примечание: ¹ - различия в I и III группе с $p>0,05$; ² - различия во II и III группе с $p>0,05$

распределения йода в организме этой группы в сравнении с контролем (III группа) выражены незначительно и не достоверны ($p > 0,001$). Таким образом, нами выявлена обратная слабая связь между уровнями органифицированного и неорганического йода ($r = -0,287$, $p < 0,001$) и незначительная положительная зависимость между концентрацией общего и органифицированного йода ($r = 0,102$, $p < 0,001$) среди пациентов ВП средней степени тяжести.

Таким образом, уровень йодного дефицита основанный на анализе экскреции йода с мочой в исследуемых группах не соответствует показателям интратиреоидного пула йода и его субклеточного распределения в организме. Так, медиана йодурии в I группе соответствовала йододефициту легкой степени тяжести, тогда как в крови отмечалось резкое снижение уровня общего и органифицированного йода с одновременным повышением его неорганической фракцией ($p > 0,05$). Это свидетельствует о более тяжелом дефиците йода в организме, который, вероятно, приводит к осложненному течению пневмонии у детей данной группы. При сравнении результатов пациентов II группы уровень йодного дефицита, основанный на анализе йода в моче, сопоставим с данными внутриклеточного содержания йода. У детей контрольной группы было нормальное внутриклеточное распределение йода в крови, несмотря на наличие легкого йододефицита по результатам йодурии.

Исходя из вышесказанного, у пациентов с внебольничной пневмонией в зависимости от тяжести заболевания отмечалось уменьшение внутриклеточного содержания общего йода в крови. Эти изменения интенсивнее выражены при тяжелом течении пневмонии (достоверно ниже контрольных показателей), что свидетельствует о наличии стойкого йододефицита в организме ребенка. Колебания концентрации общего внутриклеточного йода в крови больных со средней степенью тяжести основного заболевания относительно контроля не достоверны. Также можно предположить, что при сопутствующем йододефиците тиреоциты постепенно и прогрессивно теряют способность к органификации неорганического йода. Это в дальнейшем ведет к повышению концентрации уровня неорганического йода на фоне снижения уровня общего внутриклеточного йода в крови больного. Эти механизмы приводят к срыву компенсаторных защитных сил организма и нарастанию тяжести заболевания с развитием осложнений внебольничной пневмонии.

В ходе проделанной работы установлена прямая связь между концентрацией неорганического йода и пониженной способностью тиреоцитами органифицировать йод в щитовидной железе в условиях йододефицита, что также описано другими авторами [10,12,14]. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что пониженное содержание йода в организме человека приводит к постепенной гиперплазии эпителия тиреоцитов, которые теряют способность органифицировать весь йод в железе, в результате чего в щитовидной

железе снижается концентрация общего и органифицированного йода, тогда как неорганический йод излишне накапливается в организме, что приводит к дефициту «строительного материала» для гормонов щитовидной железы с развитием гипотироксинемии. Это, в свою очередь, ведет к сбою в регуляции иммунной системы и тяжелому осложненному течению внебольничной пневмонии ($p < 0,05$). Следует предположить, что сложившиеся эндокринные нарушения при дефиците йода играют существенную роль в возникновении и прогрессировании синдрома низкого ТЗ, который носил адаптационный характер, что не требовало назначения заместительной гормонотерапии.

Таким образом, для прогнозирования течения внебольничной пневмонии, развития осложнений, а также тактики дальнейшего лечения в современной педиатрии остается актуальным поиск новых маркеров тяжести заболевания на фоне сопутствующего йододефицита у детей, проживающих в эндемичных регионах.

Выводы:

1. Маркерами тяжелого течения ВП у детей можно считать транзиторное снижение концентрации свободной фракции трийодтиронина (2,89 пмоль/л) в сыворотке крови.
2. Выявлены достоверные корреляционные связи подтверждающие влияние тяжелого течения пневмонии на изменение концентрации тиреоидных гормонов и содержание общего йода в крови, что является адаптацией организма на возникшую неблагоприятную метаболическую ситуацию.
3. У детей с тяжелым течением пневмонии из йододефицитного региона изменялось содержание интратиреоидного пула с последующим снижением способности паренхимы щитовидной железы органифицировать неорганический йод и синтезировать тиреоидные гормоны, что возможно, в дальнейшем приводит к развитию синдрома эутиреоидной патологии.
4. На фоне выявленного йододефицита происходит резкое повышение концентрации неорганического йода с одновременным снижением уровня органического и общего йода в крови, что приводит к более тяжелому течению пневмонии и развитию осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Ахунова Г.Р. Проблемы взаимосвязи патологии щитовидной железы и ревматологических заболеваний. Сибирский медицинский журнал. 2011;26(4):22-28.
2. Майданик В.Г., Ємчинська Є.О. Клінічні настанови з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини. - К., 2014.- 43 с.
3. Маменко, М.Є. Профілактика йододефіцитних захворювань: що має знати та може зробити педіатр і лікар загальної практики? (Клінічні рекомендації) / М.Є. Маменко // Сучасна педіатрія. 2017;82(2):8-16.
4. Наказ МОЗ України від 13.01.05 № 18 Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». [Електронний

ресурс]. – Режим доступа: <http://www.moz.gov.ua> (accessed 10 March 2017)

5. Сорокман Т.В. Гипотиреоз і нетиреоїдні соматичні захворювання у підлітків. *Международный эндокринологический журнал*. 2016;73(1):25–28.

6. Спосіб визначення концентрації йоду в біосубстраті: пат. № 45332 (UA), МПК G09B 23/28 / Шидловський В.О., Столяр О.Б., Осадчук Д.В. та ін. – Опубл. 10.11.2009. – Бюл. № 21.

7. Assessment of iodine deficiency diseases and monitoring their elimination: a guide for program managers. 3rd ed. Kyiv: “K.I.S.”; 2008. 104 p.

8. Arnaldo Moura Neto and Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2016, Article ID 2157583, 9 p.

9. Boelen A., Kwakkel J., Fliers E. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection. *Endocrine Reviews*. 2011;32 (5):670–693.

10. Falfushynska, H., Gnatyshyna, L., Shulgai, A., et.al. Oxidative stress in human thyroid gland under iodine deficiency nodular goiter: from harmless to hazard depending on copper and iodine subcellular distribution. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2015; 1(1):5-11.

11. Fliers E., Bianco A., Langouche L., Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015(3):816–25.

12. Gregory A. Brent, MD1 and Alan P. Farwell. Nonthyroidal Illness Syndrome: To Treat or Not? *The Endocrine Society's journals*. 2016.

13. Leung, DT, Chisti, MJ, Pavia, AT. Prevention and Control of Childhood Pneumonia and Diarrhea. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(1):67–79.

14. Mancini A., Raimondo S., Di Segni C., Persano M., Gadotti G., Silvestrini A., Festa R. Thyroid Hormones and Antioxidant Systems: Focus on Oxidative Stress in Cardiovascular and Pulmonary Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;(14):894-909.

15. Neto AM, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *International Journal of Endocrinology*. 2016.

16. Zimmermann, MB, Andersson, M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;(19):382–387.

SUMMARY

ABNORMALITIES OF THYROID HORMONE METABOLISM DURING COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: NONTHYROIDAL ILLNESS SYNDROME AND INTRACELLULAR IODINE DISTRIBUTION IN CHILDREN

Pavlyshyn H., Kibar V., Furdela V., Haliyash N., Sarapuk I.

«I. Horbachevsky Ternopil State Medical University»
Ukraine

The aim of the study – to investigate the changes of thyroid function and to reveal the relationship in between intracellular distribution of iodine in the blood with the

severity of the course of pneumonia in children.

We investigated 70 patients in age 6-14 years with moderate and severe CAP and 35 healthy children. The levels of free thyroxine (fT4), free triiodo-thyronine (fT3) and thyroid stimulating hormone, thyroid gland ultrasound and urinary iodine were estimated. Inorganic iodine, total and organificated iodine was investigated.

The article presents that severe pneumonia in children is characterized by a transient low level of fT3 2,89 pmol/L ($p<0,05$). In a dynamics initially low levels of fT3 raise up to normal data. The general condition and clinical symptoms of the patients was improving after treatment of pneumonia and thyroid status was normalized. Mild iodine deficiency has been established in all children. The intracellular pool of iodine with severe pneumonia showed an inverse relationship between the levels of iodine distribution for organificated and inorganic iodine and a close connection between the levels of total and organic iodine ($p<0,001$).

Nonthyroid illness syndrome developed for patients with severe community-acquired pneumonia. The revealed changes in indices of the intracellular pool of iodine and its distribution in the body are directly proportional to the severity of CAP.

Keywords: community-acquired pneumonia, nonthyroid illness syndrome, free triiodothyronine level, intracellular iodine distribution, organificated iodine, urinary iodine, thyroid gland.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: СИНДРОМ ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЙОДА

Павлишин Г.А., Кибар О.Д., Фурдела В.Б.,
Галияш Н.Б., Сарапук И.М.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского», Украина

Цель исследования – оценить функциональное состояние щитовидной железы, выявить взаимосвязь внутриклеточного распределения йода в крови детей в зависимости от степени тяжести внебольничной пневмонии.

Обследовано 70 детей с внебольничной пневмонией средней степени и тяжелым течением и 35 практически здоровых детей. В крови определяли уровень свободного тироксина (сТ4), свободного трийодтиронина (сТ3) и тиреотропного гормона (ТТГ); концентрацию общего, органифицированного и неорганического йода; исследовали состояние щитовидной железы путем ультразвукового обследования; вычисляли медиану йодурии.

В статье приведены данные о транзитном изменении гормонального статуса тиреоидной системы

у детей с тяжелым течением пневмонии, в частности, снижение уровня сТЗ до 2,89 пмоль/л ($p<0,05$). В динамике заболевания нормализовались первоначально измененные уровни сТЗ и стабилизация состояния больных детей. По результатам медианы йодурии во всех группах наблюдался йододефицит легкой степени. При исследовании внутриклеточного пула йода у пациентов с тяжелой пневмонией выявлена обратная связь между уровнями распределения йода на органифицированный и неорганический йод, а также выявлена тесная связь между уровнями общего и органифицированного йода ($p<0,001$).

У пациентов с тяжелым течением пневмонии развивался синдром эутиреоидной патологии. На фоне йододефицита происходит повышение концентрации неорганического йода с одновременным снижением уровня органического и общего йода в крови, что приводит к более тяжелому течению пневмонии.

რეზიუმე

თირეოიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმის თავისებურებანი არაჰოსპიტალური პნევმონიით ბავშვებში: ეუთირეოიდული პათოლოგიის სინდრომი და იოდის უჯრედშიდა განაწილება

გ. პავლიშინი, ო. კიბარი, ვ. ფურდელა, ნ. გალიაში, ბ. სარაპუკი

ტერნოპილის ი. გორბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციური მდგომარეობის და იოდის უჯრედშიდა განაწილების კავშირის შეფასება

ბავშვებში არაჰოსპიტალური პნევმონიის სიმძიმის ხარისხის მიხედვით.

გამოკვლეულია 70 ბავშვი საშუალო და მძიმე მიმდინარეობის არაჰოსპიტალური პნევმონიით და 35 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ბავშვი. სისხლში განისაზღვრებოდა: თავისუფალი თიროქსინის, თავისუფალი ტრიოდთირონინის და თირეოტროპული ჰორმონის დონე, საერთო, ორგანიფიცირებული და არაორგანული იოდის კონცენტრაცია; ჩატარებულია ფარისებრი ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა; გამოთვლილია იოდურიის მედიანა.

დადგენილია თირეოიდული სისტემის ჰორმონული სტატუსის გარდამავალი ცვლილებები არაჰოსპიტალური პნევმონიის მძიმე მიმდინარეობის მქონე ბავშვებში, კერძოდ, თავისუფალი ტრიოდთირონინის დონის შემცირება 2,89 პმოლ/ლ-მდე ($p<0,05$). დაავადების დინამიკაში თავისუფალი ტრიოდთირონინის შემცვლილი მაჩვენებლები ნორმალიზდა და ბავშვების მდგომარეობა დასტაბილიზდა. იოდურიის მედიანას შედეგების მიხედვით, ყველა ჯგუფში გამოვლინდა მსუბუქი ხარისხის იოდდეფიციტი. უჯრედშიდა იოდის კვლევისას პაციენტებში მძიმე პნევმონიით გამოვლინდა უკუკავშირი იოდის განაწილებაში ორგანიფიცირებულ და არაორგანულ იოდად, ასევე, მჭიდრო კავშირი საერთო და ორგანიფიცირებული იოდის დონეს შორის ($p<0,001$).

პაციენტებს პნევმონიის მძიმე მიმდინარეობით განუვითარდათ ეუთირეოიდული პათოლოგიის სინდრომი. იოდდეფიციტის ფონზე მატულობს არაორგანული იოდის კონცენტრაცია, ამასთანავე, მცირდება ორგანული და საერთო იოდის დონე სისხლში, რაც განაპირობებს პნევმონიის უფრო მძიმე მიმდინარეობას.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Дильмагамбетов Д.С., Танжарыкова Г.Н., Алмагамбетова А.С., Ермекбаева К.Ж., Досбаев А.С.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

Лекарственно-устойчивый туберкулез продолжает оставаться одной из глобальных проблем современности [9,11,16,18,22]. За последние 10 лет в Казахстане заболеваемость туберкулезом во всех возрастных группах снизилась более чем в 2,2 раза [7]. Однако вызывает тревогу высокий уровень туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и

ШЛУ ТБ) и рост числа рецидивов заболевания [17]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [23,24], в 2014 г. лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) выявлена примерно у 480 тысяч больных и зафиксировано около 190 тысяч летальных исходов заболевания. В Кыргызстане удельный вес ЛУ составил 26,0%, в Казахстане – 25,0%,

в Узбекистане – 23,0%, в некоторых регионах России этот показатель достигает 19,0%, в Грузии – 11,0%, Украине – 14,0%, Латвии – 8,8%, Молдове – 24,0% [12]. Тревожная ситуация наблюдается в Беларуси (35,0%) и во многих странах Азии, Африки, Южной Америки [23]. По данным ВОЗ, показатели ЛУ в мире на сегодняшний день практически не изменились в сравнении с 2014 годом [24].

В настоящее время особое опасение вызывает появление больных туберкулезом с ЛУ среди подростков [1,3,8]. Одной из основных причин развития данных форм туберкулеза является тесный контакт с больными туберкулезом, выделяющими лекарственно-устойчивые штаммы МБТ [13,19,21]. Подростки, находящиеся в контакте с больными туберкулезом, часто подвержены инфицированию МБТ и спектр ЛУ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) полностью или частично совпадает со спектром устойчивости у источника инфекции [5,15].

По данным многочисленных исследований, основная часть больных подростков имели несколько факторов риска развития туберкулеза, причем наиболее часто сочетались эпидемиологический и социальный факторы риска [4,20].

В последние годы в клинической структуре туберкулеза с ЛУ у подростков преобладали распространенные деструктивные формы с тенденцией к прогрессирующему течению [2,14].

По данным Avdeeva T. et al. [10], в структуре заболеваемости у подростков преобладали вторичные формы туберкулеза (85,3%). Первичные формы туберкулеза зарегистрированы в 14,7% случаев. Осложнения туберкулеза наблюдались у 44,9% больных, деструкция легочной ткани – у 33,3%. Бактериовыделение обнаружено у 23% больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.

У лиц подросткового возраста чаще отмечается острое начало заболевания с выраженным интоксикационным синдромом и развитием деструктивных форм туберкулеза [6].

Таким образом, лекарственно-устойчивый туберкулез органов дыхания у подростков является одной из актуальных проблем фтизиатрии. Сложившаяся ситуация диктует необходимость детального изучения клинических особенностей и причин развития лекарственной устойчивости.

Целью данного исследования явилось изучение причин развития и клинических проявлений лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков.

Материал и методы. Исследование основано на результатах изучения медицинской документации 138 подростков с туберкулезом органов дыхания, находившихся под наблюдением в Актыбинском областном противотуберкулезном диспансере с 2005-2016 гг.

Больные разделены на две группы: основную группу составили 97 подростков с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, контрольную – 41 подросток с сохраненной чувствительностью МБТ к ПТП.

Диагноз туберкулеза органов дыхания устанавливали на основании клинико-рентгенологических проявлений данного заболевания, результатов бактериологических исследований и наличия контакта с больными туберкулезом.

Исследуемым больным проводилось комплексное обследование, учитывались клиническая картина туберкулеза органов дыхания, жалобы, сопутствующие заболевания, осложнения основного заболевания, факторы риска развития заболевания, результаты туберкулинодиагностики. Особое внимание уделялось данным анамнеза об эпидконтактах, в частности, рассматривались родство контакта, спектр ЛУ МБТ к ПТП у больного туберкулезом органов дыхания и источник туберкулезной инфекции.

У флюороположительных лиц проводилась туберкулинодиагностика (проба Манту с 2 ТЕ). Рентгено-томографическое исследование органов дыхания проводилось при поступлении в стационар, в процессе лечения и по окончании курса химиотерапии. При наличии показаний проводилась компьютерная томография. Больным осуществлялась бактериологическая диагностика туберкулеза – трехкратное исследование мазка мокроты методом микроскопии по Циль-Нильсену на наличие МБТ и посев мокроты на твердые питательные среды Левенштейна-Йенсена с последующим исследованием выросших колоний на ЛУ методом пропорций к основным ПТП (изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин). При наличии показаний производилась фибробронхоскопия (ФБС) с исследованием бронхоальвеолярного смыва на присутствие возбудителя туберкулеза. Химиотерапия проводилась в стандартных режимах в соответствии с категориями лечения под непосредственным наблюдением медработника. Режимы химиотерапии зависели от бактериального статуса больного, результатов тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), распространенности туберкулезного процесса и также от факта предыдущего лечения туберкулеза.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программы «STATISTICA 10.0.» фирмы StatSoft. Inc. (США). Для показателей, характеризующих количественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%), так как сравниваемые переменные имели полук количественную шкалу, оценку различий между выборками для качественных показателей сравнение проводили с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Рассчитывалось SD – стандартное отклонение. В силу специфичности клинико-статистических исследований вычислялись средние ошибки относительных величин. Уровень статистической достоверности – $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В основной группе было 97 подростков, из них 45 (46,4%) мальчиков и 52 (53,6%) девочки, в контрольной – 41 подросток, соответственно 13 (31,7%) и 28 (68,3%). Анализ воз-

Таблица 1. Риск-факторы развития туберкулеза

Группы больных	Риск-факторы развития туберкулеза					
	Лица из социально-неблагополучных семей		Лица, состоящие на диспансерном учете		Лица, имеющие остаточные явления в легких различной этиологии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная (n=97)	24	24,7±4,37	6	6,2±2,44	21	21,6±4,17
Контрольная (n=41)	9	22,0±6,46	2	4,9±3,37	7	17,1±5,87
Всего (n=138)	33	23,9±3,62	8	5,8±1,98	28	20,3±3,42

Таблица 2. Виды контакта с больным туберкулезом

Группы больных	Виды контактов с больным туберкулезом					
	семейный		родственный		производственный	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная (n=39)	29	74,4±6,98	7	17,9±6,13	3	7,7±4,26
Контрольная (n=13)	9	69,2±12,8	3	23,1±11,68	1	7,7±7,39
Всего (n=52)	38	73,1±6,14	10	19,2±5,46	4	7,7±3,69

растно-полового состава выявил, что наиболее часто туберкулезом органов дыхания болели подростки женского пола.

При прохождении профилактических осмотров туберкулез органов дыхания выявлен у 67 (69,1%) подростков основной группы, по обращаемости – в 30 (30,9%) случаях. В контрольной группе – в 32 (78,0%) и 9 (22,0%) случаях, соответственно. Туберкулезный процесс в легких в большинстве случаев обнаруживался при прохождении профилактических осмотров, что указывает на своевременность выявления.

Оценивались риск-факторы развития туберкулеза в основной и контрольной группах (таблица 1).

Из данных таблицы 1 явствует, что в основной группе было 24,7±4,37% подростков из социально-неблагополучных семей, имеющих остаточные явления в легких любой этиологии – 21,6±4,17%, состоящих на диспансерном учете – 6,2±2,44%. В контрольной группе подростков из социально-неблагополучных семей было 22,0±6,46%, лица, имеющие остаточные явления в легких любой этиологии – 17,1±5,87%, подростки, состоящие на диспансерном учете – 4,9±3,37%. Статистически достоверных различий касательно риск-факторов развития туберкулеза не выявлено ($p>0,05$).

До начала курса химиотерапии туберкулинодиагностика (проба Манту с 2 ТЕ) проведена 63 (64,9±4,84%) подросткам основной группы. Туберкулиновая чувствительность в основной группе была положитель-

ной у 51 (81,0%) больного, гиперергическая реакция на туберкулин отмечена у 12 (19,0%). Данные пробы Манту подростков из основной группы при поступлении в стационар свидетельствовали о высоком уровне инфицированности. В контрольной группе гиперергических реакций не отмечалось, проба Манту с 2 ТЕ была положительной у 38 (92,7±4,21%) больных, что указывает на высокий удельный вес инфицированных МБТ подростков ($p<0,05$).

Наиболее значимым эпидемиологическим фактором риска развития туберкулеза легких является контакт с больным туберкулезом: 39 (40,2±4,97%) пациентов основной группы и 13 (31,7±7,26%) – контрольной находились в контакте с таким больным.

Как следует из таблицы 2, в основной группе семейный контакт отмечался у 29 (74,4±6,98%) больных, родственник – у 7 (17,9±6,13%) и производственный – у 3 (7,7±4,26%). В контрольной группе семейный контакт – в 9 (69,2±12,8%) случаях, родственник – в 3 (23,1±11,68%) и в 1 (7,7±7,39%) случае производственный. Во всех сравниваемых группах превалировал семейный контакт – 73,1±6,14%.

При изучении спектра ЛУ МБТ к ПТП у больного туберкулезом органов дыхания и источников туберкулезной инфекции в 31 (59,6±6,8%) случае у источника туберкулезной инфекции отмечался рост МБТ на твердых питательных средах Левенштейна-Йенсена. В основной группе отмечен рост МБТ у 21 (67,7±8,39%)

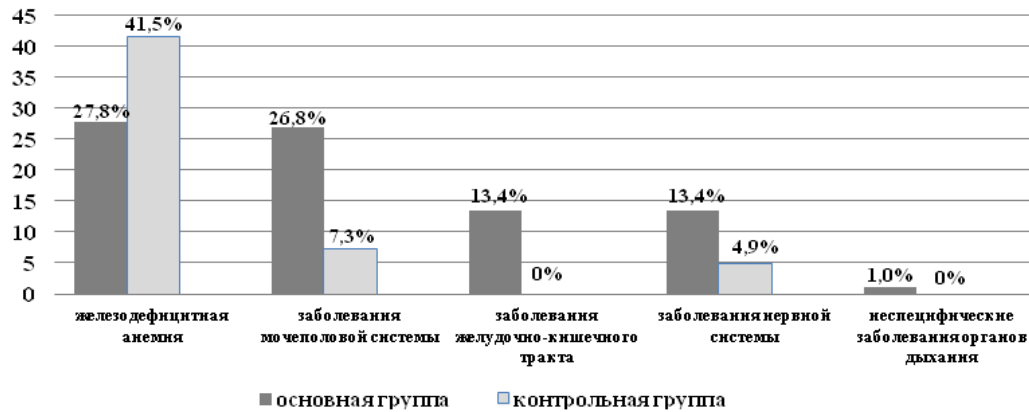


Рис. Сопутствующие заболевания у больных туберкулезом легких

пациента, тогда как в контрольной группе – у 10 (32,3±8,39%). ТЛЧ поставлен у 20 пациентов основной группы, при этом у 2 (9,5±6,39%) больных установлена устойчивость к стрептомицину, у 1 (4,8±4,66%) – к изониазиду. Устойчивость к комбинации изониазида и стрептомицина выявлена у 6 (28,6±9,86%) больных и к изониазиду и рифампицину – у 2 (9,5±6,39%), к трем препаратам: изониазиду, рифампицину и стрептомицину – у 3 (14,3±7,63%) пациентов; ко всем ПТП основного ряда – у 7 (33,3±10,28%) пациентов, чувствительность к ПТП основного ряда сохранена у 4 (19,0±8,56%) пациентов. Устойчивость к изониазиду и стрептомицину – у 5 (23,8±9,29%), к изониазиду и рифампицину – у 3 (14,3±7,63%), к изониазиду и этамбутолу – у 1 (4,8±4,66%), к изониазиду, рифампицину, стрептомицину – у 6 (28,6±9,86%) и изониазиду, этамбутолу, стрептомицину – у 2 (9,5±6,39%). Совпадение спектра ЛУ МБТ к ПТП с источником туберкулезной инфекции отмечалось в основной группе у 16 (76,2±9,29%) подростков. В контрольной группе у источника туберкулезной инфекции чувствительность к ПТП основного ряда сохранена у 8 (80,0±12,64%) пациентов. Устойчивость к стрептомицину выявлена у 1 (10±9,48%) больного, к изониазиду, рифампицину и этамбутолу – у 1 (10±9,48%). В контрольной группе отмечалось совпадение спектра ЛУ МБТ к ПТП с источником туберкулезной инфекции у 8 (80,0±12,64%) пациентов.

В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания наибольший удельный вес в основной группе составили вторичные формы туберкулеза – 85,6%, на долю первичных форм туберкулеза приходилось 14,4%. В контрольной группе – в 82,9% и 17,1% случаях соответственно. Статистически достоверных различий по критерию клинических форм туберкулеза органов дыхания не выявлено ($p>0,05$).

В основной группе одностороннее поражение легких туберкулезным процессом было у 84 (86,6%) больных, двусторонний процесс выявлен у 13 (13,4%) пациентов. В контрольной группе – в 33 (80,5%) и 8 (19,5%) случаях соответственно. В основной группе распад легочной ткани выявлен у 58 (59,8±4,97%) пациентов и у 19 (46,3±7,78%) больных контрольной группы, $p<0,05$.

Бактериовыделение микроскопическим методом об-

наружено у 46 (47,4±5,06%) больных основной группы и 14 (34,1±7,4%) контрольной.

Установлено, что у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом наблюдался высокий процент распада легочной ткани и бактериовыделения, что свидетельствует о распространенном деструктивном туберкулезе легких.

В основной группе осложнения туберкулеза органов дыхания встречались у 21 (21,6±4,17%) больного: кровохарканье – 8 (38,1±10,59%), дыхательная недостаточность – 6 (28,6±9,86%), экссудативный плеврит – 3 (14,3±7,63%), туберкулезная интоксикация – 3 (14,3±7,63%), ателектаз легкого – 1 (4,8±4,66%). В контрольной группе осложнения туберкулезного процесса отмечались в 5 (12,2±5,11%) случаях: дыхательная недостаточность – 2 (40,0±21,9%), экссудативный плеврит – 2 (40,0±21,9%), кровохарканье – 1 (20,0±17,88%). Обнаружено, что высокий процент осложнений чаще наблюдался у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

Проведен анализ частоты сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом органов дыхания, которые встречались в основной группе у 80 (82,5±3,85%), в контрольной группе – у 22 (53,7±7,78%) больных (рис.).

На рис. показано, что в основной группе железодефицитная анемия выявлена в 27 (27,8±4,54%) случаях, заболевания мочеполовой системы – в 26 (26,8±4,49%), желудочно-кишечного тракта – в 13 (13,4±3,45%), нервной системы – в 13 (13,4±3,45%) и неспецифические заболевания органов дыхания – в 1 (1,0±1,0%) случае. У пациентов контрольной группы железодефицитная анемия обнаружена у 17 (41,5±7,69%) подростков, заболевания мочеполовой системы – у 3 (7,3±4,06%), нервной системы – у 2 (4,9±3,37%) больных.

У подростков из основной группы в 67,0±4,77% случаев отмечались «грудные симптомы» (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье), в контрольной группе – у 43,9±7,74% больных, что указывает на клинически выраженное поражение легочной паренхимы и бронхов ($p<0,05$).

С диагностической целью больным проводилась также фибробронхоскопия (ФБС). В основной группе

ФБС проведена 20 (20,6±4,1%) больным, в контрольной группе – 8 (19,5±6,18%) больным. В основной группе специфическое поражение бронхов обнаружено – у 3 (15,0±7,98%) больных, у 11 (55,0±11,12%) диагностирован катаральный эндобронхит. В контрольной группе туберкулез бронхов выявлен у 1 (12,5±11,69%) пациента, катаральный эндобронхит – у 3 (37,5±17,11%).

Результаты проведенного исследования показали, что при лекарственно-устойчивом туберкулезе органов дыхания наблюдаются выраженные клинические проявления, осложнения, сопутствующие заболевания, поражение бронхов, наличие деструкций легочной ткани и бактериовыделение.

Выводы. 1. Основной причиной развития лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков является тесный контакт с больным, выделяющим МБТ, устойчивые к ПТП. Совпадение спектра лекарственной устойчивости с источником туберкулезной инфекции составило 76,2%. 2. К риск-факторам развития туберкулеза также относятся проживание в социально-неблагополучных семьях (24,7%) и остаточные изменения в легких различной этиологии (21,6%). 3. Для лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания характерны выраженные клинические проявления (67,0%), наличие деструкций легочной ткани (59,8%), бактериовыделения (47,4%), высокий процент сопутствующих заболеваний (82,5%) и осложнений (21,6%), поражение бронхов (15,0%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, Т.А. Севастьянова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №4. – С. 22.
2. Гурьева О.И. Клиническое течение туберкулеза у детей и подростков при лекарственной устойчивости возбудителя / О.И. Гурьева, Л.И. Мордовская, С.К. Андреева // Вестник Северо-Восточного Федерального Университета им. М.К. Аммосова. – 2012. – № 4 – С. 133–135.
3. Клинические особенности множественно-лекарственно-устойчивого туберкулеза легких и эффективность его лечения в специализированном отделении / И.С. Гельберг [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 4. – С. 55–57.
4. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких / К.С. Игембаева [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2012. – №1. – С. 28–29.
5. Поддубная Л.В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семейных очагов / Л.В. Поддубная, Л.В. Шилова // Туберкулез и болезни легких – 2011. – №1. – С. 11–15.
6. Сахелашвили М.И. Структура и течение химиорезистентного туберкулеза у детей и подростков / М.И. Сахелашвили, Т.М. Балита // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 33–36.
7. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан // Национальный центр проблем туберкулеза Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. – Алматы, 2015. – С. 72.
8. Туберкулез у детей и подростков в современных условиях / К.С. Игембаева [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2013. – №1 – С. 45–46.

9. Abubakar, I., Zignol, M., Falzon, D. et al. Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership // Lancet Infect. Dis. 2013; 13(6): 529–539.
10. Avdeeva T., Otvagin I., Myakisheva T., Rashkevich E. Tuberculosis in adolescents and young patients in high prevalence region. Eur J Microbiol Immunol 2012; 2(4): 297–301.
11. Dalton T., Cegielski P., Akksilp S. et al. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study. Lancet 2012; 380: 1406–1417.
12. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (WHO/HTM/TB/2014.08). Geneva, Switzerland; 2014. – 171 p.
13. Erkens CG., Kamphorst M., Abubakar I. et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. The European respiratory journal. 2010; 36(4): 925–949.
14. Gomez-Pastrana D. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Journal Infect Dis 2013; 1: 17–24.
15. Jaganath D., Zalwango S., Okware B., et al. Contact investigation for active tuberculosis among child contacts in Uganda. Clin Infect Dis 2013; 57: 1685–1692.
16. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. – Geneva : WHO, 2010. – P. 1–58.
17. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis / N. R. Gandhi et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1830–1843.
18. Prevalence of drug-resistance associated mutations for Mycobacterium tuberculosis strains circulated in Russia / M.V. Afanasev et al. // In 39th Union World Conference on Lung Health, Abstracts book. – Paris, 2008.
19. Seddon J., Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. Infection Drug Resist 2014; 7: 153–165.
20. Seddon J., Hesselning A., Willemse M., Donald P., Schaaf H. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: clinical features, treatment, and outcome. Clin Infect Dis 2012; 54: 157–166.
21. Triasih R., Rutherford M., Lestari T., Utarini A., Robertson C., Graham S. Contact investigation of children exposed to tuberculosis in South East Asia: a systematic review. Journal Trop Med 2012; 2012: 6.
22. World Health Organization. South Africa multidrug-resistant tuberculosis profile, 2011. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
23. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. Geneva, Switzerland: WHO, 2014.
24. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. Geneva, Switzerland: WHO, 2015.

SUMMARY

CAUSES OF DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN ADOLESCENTS WITH AGENT DRUG RESISTANT

**Dilmagambetov D., Tanzharykova G.,
Almagambetova A., Yermekbayeva K., Dosbaev A.**

*West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University,
Aktobe city, The Republic of Kazakhstan*

The aim of the study was to study the clinical manifestations and causes of the development of drug-resistant tuberculosis in adolescents. Clinical manifestations and

causes of tuberculosis development were analyzed in 138 adolescents who were under care in the Aktyubinsk Regional TB Dispensary for the period 2005 - 2016.

The main reasons for the development of drug-resistant tuberculosis was the presence of close contact with the patient who discharges mycobacterium tuberculosis, resistant to anti-tuberculosis drugs, lives in socially deprived families and has residual changes in the lungs. The spectrum coincidence of drug resistance with the source of tuberculosis infection was 76.2%.

The marked clinical manifestations, the presence of lung tissue destruction, bacterial excretion, a high percentage of complications and damage of the bronchi are specific for drug-resistant respiratory tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, drug-resistance, mycobacterium tuberculosis, bacterial excretion.

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Дильмагамбетов Д.С., Танжарыкова Г.Н.,
Алмагамбетова А.С., Ермакбаева К.Ж., Досбаев А.С.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

Целью исследования явилось изучение клинических проявлений и причин развития лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков. Проанализированы клинические проявления и причины развития туберкулеза у 138 подростков, находившихся под наблюдением в Актобинском областном противотуберкулезном диспансере с 2005-2016 гг.

Результаты проведенного исследования выявили, что основными причинами развития лекарственно-устойчивого туберкулеза явились наличие тесного контакта с больным, выделяющим микобактерии туберкулеза, устойчивые к противотуберкулезным препаратам, проживание в социально-неблагополучных семьях и остаточные изменения в легких. Совпадение спектра лекарственной устойчивости с источником

туберкулезной инфекции составило 76,2%.

Для лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания характерны выраженные клинические проявления, наличие деструкций легочной ткани, бактериовыделение, высокий процент осложнений и поражение бронхов.

რეზიუმე

სასუნთქი ორგანოების ტუბერკულოზის განვითარების მიზეზები და კლინიკური მიმდინარეობა მოზრდილებში წამლისმიერი მდგრადობით გამომწვევისადმი

დ. დილმაგამბეტოვი, გ. ტანჯარიკოვა,
ა. ალმაგამბეტოვა, კ. ერმეკბაევა, ა. დოსბაევი

მ. ოსპანოვის სახ. დასავლეთ-ყაზახეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მოზრდილებში მედიკამენტებისადმი-მდგრადი ტუბერკულოზის განვითარების მიზეზების დადგენა. გაანალიზებულია კლინიკური გამოხატულება და ტუბერკულოზის განვითარების მიზეზები 138 მოზარდში, რომლებიც დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდნენ აქტიუბინსკის სამხარეო ტუბერკულოზის საწინააღდეგო დისპანსერში 2005-2016 წწ.

მედიკამენტებისადმი-მდგრადი ტუბერკულოზის განვითარების მიზეზებს წარმოადგენდა მჭიდრო კაცშირი ავადმყოფთან, რომელიც გამოყოფდა ტუბერკულოზის საწინააღდეგო წამლებისადმი მდგრად მიკობაქტერიებს; სოციალურად არაკეთილსაიმედო პირობებში ცხოვრება; ფილტვებში ნარჩენი ცვლილებების არსებობა. წამლისადმი მდგრადობის სპექტრის და ტუბერკულოზის ინფექციის წყაროს თანხვედრის მაჩვენებელმა შეადგინა 76,2%.

სასუნთქი ორგანოების მედიკამენტებისადმი-მდგრადი ტუბერკულოზისთვის დამახასიათებელია გამოხატული კლინიკური გამოვლინებები: ფილტვის ქსოვილის დესტრუქცია, ბაქტერიოგამონაყოფი, გართულებების მაღალი პროცენტი და ბრონქების დაზიანება.

INTENSITY OF THE ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM AND OXIDATIVE STRESS FACTORS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS DEPENDING ON THE FORM OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Khukhlina O., Antoniv A., Kanovska L., Matushchak M., Vivsyannuk V.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" Chernivtsi, Ukraine

Despite the large number of studies devoted to the study of endotoxiosis, the activation of free radical lipid oxidation processes (FRLO), oxylated protein modification (OPM) and the state of antioxidant defense systems (ADS) in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) on the background of obesity [1,7-10], mechanisms of their correlation with comorbidity with chronic kidney disease (CKD) are not fully elucidated. Oxidative stress (OS), which is a universal mechanism of cellular membranes, organelle membranes damage and it is activated under the conditions of pathology, simultaneously, serves as a function of homeostasis regulation under physiological conditions, in order to balance the processes of regeneration and apoptosis of cells [1,8]. The boundary that provides the transition from normal to pathology from the point of free radical damage is its intensity. The accumulation of active oxygen forms (AOF) and nitrogen, free radicals, undecarboxylated products of free radical lipid oxidation (FRLO), oxylated protein modification (OPM) contribute to the formation of an endogenous intoxication syndrome, which aggravates the course of many inflammatory diseases, especially connected to the pathology of eliminating organs: liver and kidneys [1,10]. The literature highlights data with a multidirectional study of antioxidant status and degree of damaging OS in CKD and gout on the background of NASH [5,10]. That is, at present, the degree of oxidative-antioxidant homeostasis (OAH) disorders and the intensity of endotoxiosis for the comorbid flow of NASH, obesity in various forms and different stages of CKD is not known, which determines the relevance of this direction of research.

The objective of the article - Determining the pathogenetic role of the processes of FRLO, OPM and ADS systems in the development and interconnection mechanisms of NASH and obesity depending on the form and stage of CKD.

Material and methods. 177 patients were examined for this purpose, including: 35 patients with NASH with concomitant obesity of I-II degree (1st group), 36 patients with NASH with accompanying obesity of I-II degree and CKD I-II stage: Chronic bilateral pyelonephritis in the phase of exacerbation (2A group), 35 patients with NASH on the background of obesity I-II st. with CKD of the 3rd stage: Chronic bilateral pyelonephritis, exacerbation (2B group), 37 patients with NASH with obesity I-II stage and gouty nephropathy (group 3), 34 patients with NASH, which developed on the background of obesity I-II stages that developed from asymptomatic hyperuricemia (AHU) (group 4). The control group consisted of 30 practically healthy persons (PHP) of the corresponding age; There

were no significant differences in sex composition. To determine the dependence of the course of NASH on the presence and form of the CKD, the group of patients was randomized according to age, sex, degree of obesity. The average age of patients was (45.8 ± 3.8) years.

The state of the ADS system was studied with respect to the content of Restored Glutathione (RG), Glutathione Peroxidase (GP), Glutathione-S-Transferase (GT), Catalase, Superoxide Dismutase (SOD), Ceruloplasmin (CP). The intensity of the FRLO processes was studied based on the content of Malonic Aldehyde (MA) in the blood, isolated double bonds (IDB), diene conjugates (DC), Ketodynes and conjugated Trienes (KCT). The intensity of OPM was determined by the content of the Aldehyde- and Ketonedinitrophenylhydrazones neutral (AKDNPHH N) and the main character (AKDNPHH M).

The statistical analysis of the results was carried out in accordance with the type of research and the types of numerical data that were obtained. Distribution normality was verified using the Lilliefors and Shapiro-Wilk tests and by the direct visual evaluation of eigenvalues distribution histograms. Quantitative indices having a normal distribution are represented as mean (M) $\pm$ standard error (S). In the nonparametric distribution the data are presented as median (Me) as a measure of position, upper (Q75) and lower (Q25) quartiles as a measure of dispersion. Discrete indices are presented in the form of absolute and relative frequencies (percentage of observations to the total number of examined). Parametric tests with the assessment of Student's t-test, Fisher's F-test were used to compare the data that had normal distribution. The median test, Mann-Whitney Rank U-test, and Wilcoxon signed-rank test for multiple comparisons (in the case of dependent groups) were used in abnormal distribution. The Pearson correlation analysis was used to estimate the degree of dependence between variables in parametric distribution and the Spearman rank correlation coefficient was used in the case of the indices distribution that significantly differed from the normal one. In order to compare discrete values in independent groups, the criterion χ^2 of maximum probability (log-likelihood) (MP χ^2) was used; to compare the pairs of discrete values, the calculation of the modification of the exact criterion by Fisher (mid-p) was used. Determination of the diagnostic advantage of the method was performed on the basis of assessing the quality of diagnostic procedures using ROC-analysis, with the determination of sensitivity, specificity, diagnostic value, area under the ROC-curve (AUROC), diagnostic odds ratio (DOR). Statistica for Windows version 8.0 (Stat Soft Inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Mi-

crosoft, USA) software packages were used for statistical and graphical analysis of the obtained results.

Results and their discussion. According to the data shown in the table 1, in all groups of patients the activation of the FRLO processes was determined. Thus, in the patients of the 1st group the index of maintenance of MA in blood plasma exceeded the control indexes by 1.6 times; while in Er. - in 1,8 times ($p<0,05$). Patients in 2nd and 3rd group reported significantly higher levels of MA in blood plasma and Er. - 1.7 and 2.1 times, respectively ($p<0,05$) compared with PHP. In the 4th group of patients, the content of MA in blood plasma and Er. ($p<0,05$) changed less intensively, although it exceeded the control data in 1,3 and 1,5 times, respectively ($p<0,05$), with probability the difference was established

between 1, 2 and 3 groups ($p<0,05$). At the same time, in patients with NASH with gouty nephropathy, the MA content exceeded the data in the PHP by 1.5 and 1.7 times, respectively ($p<0,05$), and was significantly higher compared to the 4th group ($p<0,05$).

The probable increase in blood plasma and Er. content, not only in the intermediate, but also in the final products of FRLO in all observational groups, which indicates that there is a decompensated OS in this contingent. The next fact is an indisputable indication of the direct involvement of the OS in the pathogenesis of NASH, the intensity of which increases with comorbidity with CKD, chronic pyelonephritis. At the same time, due to the comorbidity of NASH from the AHU, the intensity of the OS decreases, but again increases as gouty nephropathy on the back-

Table 1. Indicators of intensity of peroxide oxidation of lipids, oxidative modification of proteins and factors of antioxidant protection in patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity of I-II st. depending on the comorbid states: CKD of the I-III stages, pyelonephritis, gouty nephropathy, asymptomatic hyperuricaemia ($M\pm m$)

Indicators, measurement units	PHP, n=30	Examined Patients Groups			
		NASH (group 1), n=35	NASH+ CKD I-III st. (group 2), n=71	NASH+ AHU (group 4), n=37	NASH+ gouty nephropathy (группа 3), n=34
Main plasma, $\mu\text{mol/l}$	2,51 $\pm$ 0,05	3,92 $\pm$ 0,07 *	4,35 $\pm$ 0,06 */**	3,36 $\pm$ 0,04 */**/*	3,69 $\pm$ 0,03 */**/*/#
MA in Er., $\mu\text{mol/l}$	9,11 $\pm$ 0,13	16,03 $\pm$ 0,42 *	18,75 $\pm$ 0,58 */**	13,64 $\pm$ 0,51 */**/*	15,61 $\pm$ 0,25 */**/*/#
IDB, E220/ml. Blood	2,60 $\pm$ 0,05	6,23 $\pm$ 0,05 *	7,58 $\pm$ 0,12 */**	5,37 $\pm$ 0,08 */**/*	5,92 $\pm$ 0,07 */**/*/#
DC, E232/ml. Blood	1,42 $\pm$ 0,01	3,15 $\pm$ 0,04 *	3,57 $\pm$ 0,07 */**	2,68 $\pm$ 0,06 */**/*	2,39 $\pm$ 0,02 */**/*/#
KCT, E220/ml. Blood	0,83 $\pm$ 0,01	1,57 $\pm$ 0,02 *	1,82 $\pm$ 0,03 */**	1,23 $\pm$ 0,01 */**/*	1,44 $\pm$ 0,01 */**/*/#
AKDNPHHM, unit.g./l protein	1,35 $\pm$ 0,02	3,18 $\pm$ 0,04 *	3,49 $\pm$ 0,02 */**	2,37 $\pm$ 0,05 */**/*	2,99 $\pm$ 0,07 */**/*/#
AKDNPHHN, mmol/l/g. protein	14,12 $\pm$ 0,13	25,01 $\pm$ 0,53 *	25,84 $\pm$ 0,42 *	23,53 $\pm$ 0,41 */**/*	23,76 $\pm$ 0,69 */**/*
RG, $\mu\text{mol/l}$	0,93 $\pm$ 0,01	0,47 $\pm$ 0,01 *	0,40 $\pm$ 0,01 */**	0,63 $\pm$ 0,002 */**/*	0,55 $\pm$ 0,01 */**/*/#
GT, nmol RG/min. $\times$ 1g. Hb	116,83 $\pm$ 1,58	164,23 $\pm$ 4,11 *	162,25 $\pm$ 4,37 *	150,44 $\pm$ 5,54 *	151,28 $\pm$ 4,12 *
GP, nmol RG/min. $\times$ 1g. Hb	155,18 $\pm$ 1,73	225,61 $\pm$ 6,92 *	231,48 $\pm$ 5,24 *	217,86 $\pm$ 6,59 *	198,83 $\pm$ 5,75 */**/*
SOD, unit/1min. $\times$ 1g.Hb.	3,52 $\pm$ 0,03	1,89 $\pm$ 0,04 *	1,72 $\pm$ 0,03 */**	2,18 $\pm$ 0,01 */**/*	2,07 $\pm$ 0,02 */**/*/#
Catalase, mmol/l/1min. $\times$ 1g.Hb.	15,50 $\pm$ 0,08	27,25 $\pm$ 0,81 *	24,47 $\pm$ 0,52 */**	20,35 $\pm$ 0,74 */**/*	28,11 $\pm$ 0,75 */**/*/#
CP, mmol/l	12,63 $\pm$ 0,13	19,94 $\pm$ 0,57 *	21,38 $\pm$ 0,35 */**	15,31 $\pm$ 0,52 */**/*	16,97 $\pm$ 0,42 */**/*

note: * - the difference is probable in comparison with the index in PHP ($P<0,05$);

** - the difference is probable compared with the indicators in patients of 1st group ($P<0,05$);

*** - the difference is probable compared with the indicators in patients of 2nd group ($P<0,05$);

- the difference is probable compared with the indicators in patients of 4th group ($P<0,05$)

ground of NASH. At the same time, it should be noted that uncontrolled AOF aggression is an essential factor in the progression of the CKD from the I-II to the third stage. In support to this view, the substantial increase in the content of intermediate and end-products of Lipid peroxidation in patients with NASH with CKD as the glomerular filtration rate (GFR) decreases. In particular, in patients of Group 2A, the content of MA in blood plasma and ER exceeded the index in PHP by 1.6 and 2.0 times ($p < 0.05$) respectively, while in patients with group 2B the content of MA in blood plasma and ER exceeded the index in PHP at 1.8 and 2.2 times ($p < 0.05$), respectively, with the presence of a probable difference with the rate in patients in group 2A ($p < 0.05$), indicating decompensation of the processes of FRLO in this contingent of patients, which is component of endogenous intoxication syndrome. It should also be noted that the indices of the content of blood intermediate products of FRLO in patients with NASH in the CKD I-III stages with a sufficient degree of probability exceeded the normative indicators with multiplicity within 2,1-3,0 times ($p < 0.05$), and were within the probable difference with the indices in the group of NASH and among themselves ($p < 0.05$). A correlation analysis was carried out to confirm the relationship between the indicators of Lipid peroxidation intensity and the main markers of cytolytic, cholestatic, mesenchymal-inflammatory syndromes in patients with NASH from CKD. Thus, a direct correlation between the content of MA in the blood and the level of bilirubinemia ($r = 0.56$; $p < 0.01$) was established; the content of IDB and ALT activity ($r = 0.62$; $p < 0.01$); the content of MA and the activity of AST and ALT ($r = 0.58$; $r = 0.53$; $p < 0.01$, respectively); the content of MA and the activity of alkaline phosphatase and γ -GT ($r = 0.41$; $r = 0.43$; $p < 0.05$); content of MA and thymol breakdown ($r = 0.54$; $p < 0.05$); MA content and γ -globulins content ($r = 0.47$; $p < 0.01$).

In assessing the functioning of the ADS, we found the following changes (Table 1). First of all, it should be noted significantly lowered the content of RG in all clinical surveillance groups. Thus, the decrease in the level of RG in patients in the 1st group was 2.0 times, in 2 groups - 2.3 times, 4-1.5 times, while in patients with the third group - 1.7 times ($p < 0.05$) in comparison with PHP, with a probable difference ($p < 0.05$) between groups. The correlation analysis carried out indicates an inverse correlation between the content of blood RG and ALT activity ($r = -0.61$; $p < 0.01$); the content of RG and total bilirubin ($r = -0.52$; $p < 0.01$); the content of RG and MA ($r = -0.65$; $p < 0.01$); the content of RG and IDB ($r = -0.63$; $p < 0.01$); as well as a direct correlation between the content of blood GV and GFR ($r = 0.69$; $p < 0.05$); the content of RG and the activity of arginase ($r = 0.77$; $p < 0.01$). Reducing Hb content in the blood causes not only a significant decrease in the activity of the ADS cell system, but also contributes to the weakening of the processes of liver detoxification of endogenous toxins and xenobiotics. In the functioning of glutathione-dependent enzymes, significant changes were also found depending on the clinical variant of the

CKD (Table 1). Thus, among the groups of patients with NASH, the maximum increase in the activity of enzymes, GT and GP, respectively, in 1,4 and 1,5 times ($p < 0.05$) in comparison with the control was established in groups 1 and 2 ($p < 0.05$), the activity indicators of these enzymes were established in patients with NASH, which in patients in group 4 exceeded the PHP, respectively, in 1,3 and 1,4 times ($p < 0.05$); patients in 3rd group - respectively, in 1,3 times ($p < 0.05$).

Patients with NASH and CKD we observed a significant inhibition of SOD activity (Table 1) - one of the most powerful enzymes in the ADS, which carries enzymatic dismutation of superoxide anion [8]. In patients of the 2nd group, the activity of SOD was maximum suppressed and was 2.9 times lower than control ($p < 0.05$). In patients 1st, 4th and 3rd groups, the activity of the enzyme was reduced by 1.9, 1.6 and 1.7 times, respectively ($p < 0.05$) with a probable intergroup difference ($p < 0.05$). It should also be noted that with the growth of the CKD stage, the activity of SODs was significantly reduced: in group 2A - by 1.9 times, in the 2B group - by 2.1 times ($p < 0.05$), with a probable intergroup difference ($p < 0.05$).

Investigation of the activity of catalase showed a possible compensatory increase in patients with NASH. In particular, in patients of the 3rd group, the maximum increase in the activity of catalase was registered - in 1,9 times compared with the PHP, in patients 1st, 2nd and 4th groups - in 1,8, 1,6 and 1,3 times ($p < 0.05$). Along with the study of intracellular enzymes in the ADS, the study of the content of ceruloplasmin, a potent factor of ADS in the extracellular matrix (Table 1), showed a probable maximum growth in the 2nd group of patients - 1.7 times, in 1st group - 1,6 times, 4th - in 1,3 times, 3rd group - in 1,4 times ($p < 0.05$). In patients with NASH, 2 groups showed a more significant increase in the content of ceruloplasmin (Table 1) with a decrease in GFR: 1.6 times in Group 2A, 1.8 times in the 2B group ($p < 0.05$). From the perspective of estimating the pro- and antioxidant potential in the examined patients, the ratio of the content of MA in the blood to the activity of the SOD [8], which in the group of PHP was 0.7, in patients of the 1st group was 2.1, 2nd group - 2,6, the 4th group - 1,6, 3rd group - 1,8 ($p < 0.05$). The direct linear interdependence of the depth of the oxidant-antioxidant imbalance with the activity of the inflammatory process in the liver, the intensity of the cytolytic syndrome and the degree of reduction of the GFR for the comorbid CKD was obtained. Due to the fact that uric acid has antioxidant properties [5], the degree of OS in the group of patients with NASH from AHU was the lowest among the comparison group ($p < 0.05$), however, it corresponded to a high level of comorbidity of NASH with gouty nephropathy, where there was some lower levels than the index in the group of NASH with CKD I-III.

Analyzing the obtained results, it can be concluded that the increase of the processes of the Lipid peroxidation, which is characterized by an increase in the content of the intermediate and final products of the Lipid peroxidation,

the OPM leads to an increase in the severity of endotoxemia in patients with the syndrome of insulin resistance ($p < 0.05$). Thus, the development of NASH against the background of obesity arises as a result of depositing in the liver mainly, and according to some literature data - only oxidized modified lipids [11]. The main signs of the disintegration of the parameters of the anti-radical defense system and detoxification system in patients with NASH, developed on the background of CKD, are the decrease in the content of RG blood, the activity of SOD enzymes and arginase. This indicates a decrease in the reserve of compensatory possibilities of ADS with increasing intensity of cytolysis and syndrome of endogenous intoxication [8]. The increase in the activity of enzymes of GP, GT and catalase, as well as the content of ceruloplasmin in patients with NASH that have a higher compensatory reserve, compared to patients with comorbid pathology, indicates the corresponding stress of functional capacity of the ADS during the increase in OS intensity and endotoxemia in the conditions of insulin resistance [6, 8]. The level of indemnification of the FRLO processes in patients with NASH, developed on the background of obesity, and CKD, reflects the degree of activity of the pathological process in the liver, as well as the degree of endogenous intoxication.

Conclusions. The uncontrolled intensification of the processes of free radical oxidation of lipids and proteins in patients with non-alcoholic steatohepatitis that developed on the background of obesity and CKD I-III stages, determines the degree of pathological process activity in the liver and the degree of endotoxemia. For the comorbidity of NASH from CKD of the I-III stages. In the form of chronic pyelonephritis, the intensity of oxidative stress increases: the accumulation of intermediate (isolated double bonds, diene conjugates) and terminal (malonic aldehyde, ketodienes and conjugated trienes) products of lipids peroxide oxidation, oxidation proteins modification (aldehyde and ketone dinitrophenyl hydrazones of the main and neutral) against the background of the disintegration of the activity of antiradical protection factors (reduction of content in erythrocytes of recovered glutathione, activity of superoxide dismutase, the growth of catalase activity, glutathion-dependent enzymes). Due to the comorbidity of non-alcoholic steatohepatitis with gouty nephropathy and in conditions of asymptomatic hyperuricemia, the degree of oxidative stress is significantly lower due to the strong antioxidant properties of uric acid, but the degree of endotoxemia predominates in steatohepatitis without kidney damage.

The prospect of further research In this direction, there is an investigation of the oxidant-antioxidant status under the influence of various hepatotropic drugs with the comorbidity of NASH with CKD I-III stages.

REFERENCES

1. Babak OY. Glutathione is normal and in pathology: the biological role and the possibilities of clinical application. Health of

Ukraine. That's it. number "Gastroenterol. Hepatol Coloproctol". 2015; (1): 1-3.

2. Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. American Family Physician. 2011; (84(10)): 1138-1148.

3. Bondarchuk IV, Dzhuryak VS, Sidorchuk LP, et al. Mechanisms of development of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension, taking into account clinical and laboratory prediktiv. Clinical and Experimental. pathology. 2017. XVI (1 (59)). 33-38

4. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatology. 2011; (53(3)): 810-820.

5. Zvyagintseva TD, Glushchenko SV. L-carnitine and oxidative stress - stress in non-alcoholic steatohepatite. The 41st Scientific session of the Central Scientific Research Institute "Enlarging the Borders". 2015: 19-20.

6. Kolesnikova OV., Dubrov KY, Krakhmalova EO. Relationship between non-alcoholic steatosis of the liver, insulin resistance and anthropometric indices in patients with signs of a metabolic syndrome. Ukr therapist. journ 2010; (3): 81-86.

7. Svintsitsky AU, Kozak NP, Barabanchik OV, Mykhchak MZ. Hyperuricemia and its role in the development of metabolic syndrome. Practitioner. 2013; (3) (special issue): 83-85.

8. Fadeenko GD, Prosolenko KA, Kolesnikova EV. The role of obesity as a component of the metabolic syndrome in the onset and progression of nonalcoholic fatty liver disease. Modern gastroenterol. 2008; (2): 4-10.

9. Kharchenko NV, Anokhin GA, Chekman SI, et al. Hepatoprotectors in the treatment of liver diseases: clinical and biochemical mechanisms of action. News of medicine and pharmacy. Gastroenterology. 2013; (457).

10. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study. Hepatology. 2012; 54 (4): 1208-1216.

11. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2008; 134 (6): 1682-1698.

SUMMARY

INTENSITY OF THE ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM AND OXIDATIVE STRESS FACTORS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS DEPENDING ON THE FORM OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Khukhlina O., Antoniv A., Kanovska L., Matushchak M., Vivsyannuk V.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" Chernivtsi, Ukraine

The article presents a theoretical generalization of the research results the intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease.

The objective of the article - determining the pathogenic role of the processes of antioxidant protection system in the development and interconnection mechanisms of

non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and obesity depending on the form and stage of chronic kidney disease (CKD).

177 patients were examined for this purpose, including: 35 patients with NASH with concomitant obesity of I-II degree (1st group), 36 patients with NASH with accompanying obesity of I-II degree and CKD I-II stage: Chronic bilateral pyelonephritis in the phase of exacerbation (2A group), 35 patients with NASH on the background of obesity I-II st. with CKD of the 3rd stage: Chronic bilateral pyelonephritis, exacerbation (2B group), 37 patients with NASH with obesity I-II stage and gouty nephropathy (group 3), 34 patients with NASH, which developed on the background of obesity I-II stages that developed from asymptomatic hyperuricemia (AHU) (group 4). The control group consisted of 30 practically healthy persons (PHP).

For the comorbidity of NASH from CKD of the I-III stages. In the form of chronic pyelonephritis, the intensity of oxidative stress increases: the accumulation of intermediate (isolated double bonds, diene conjugates) and terminal (malonic aldehyde, ketodienes and conjugated trienes) products

of lipids peroxide oxidation, oxidation proteins modification (aldehyde and ketone dinitrophenyl hydrazones of the main and neutral) against the background of the disintegration of the activity of antiradical protection factors (reduction of content in erythrocytes of recovered glutathione, activity of superoxide dismutase, the growth of catalase activity, glutathione-dependent enzymes). Due to the comorbidity of non-alcoholic steatohepatitis with gouty nephropathy and in conditions of asymptomatic hyperuricemia, the degree of oxidative stress is significantly lower due to the strong antioxidant properties of uric acid, but the degree of endotoxycosis predominates in steatohepatitis without kidney damage.

The uncontrolled intensification of the processes of free radical oxidation of lipids and proteins in patients with non-alcoholic steatohepatitis that developed on the background of obesity and CKD I-III stages, determines the degree of pathological process activity in the liver and the degree of endotoxycosis.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, antioxidant protection system, oxidative stress.

РЕЗЮМЕ

ИНТЕНСИВНОСТЬ ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ НА НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК)

Хухлина О.С., Антонив А.А., Каневская Л.В., Матушак М.Р., Вивсяник В.В.

*Высшее государственное учебное заведение Украины
«Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина*

Целью данного исследования явилось определение патогенетической роли процессов антиоксидантной защиты в развитии и механизмах течения неалкогольного стеатогепатита на фоне ожирения в зависимости от формы и стадии хронической болезни почек.

Обследовано 177 больных, из них 35 больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим ожирением I-II степени (I группа), 36 больных неалкогольным стеатогепатитом с ожирением I-II степени и хронической болезнью почек I-II стадии - хроническим двусторонним пиелонефритом в фазе обострения (IIA группа), 35 больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения I-II степени с хронической болезнью почек III стадии - хроническим двусторонним пиелонефритом в фазе обострения (IIB группа), 37 больных неалкогольным стеатогепатитом с ожирением III степени и подагрической нефропатией (III группа), 34 больных неалкогольным стеатогепатитом, развившемся на фоне ожирения I-II степени с бессимптомной гиперурикемией (IV группа). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

При коморбидности неалкогольного стеатогепатита с хронической болезнью почек I-III стадии в форме хронического пиелонефрита возрастает интенсивность

оксидативного стресса: накопление промежуточных (изолированные двойные связи, диеновые конъюгаты) и конечных (малоновый альдегид, кетодиен) продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков (альдегид- и кетоны-динитрофенилгидразоны основного и нейтрального характера) на фоне дезинтеграции активности факторов противорадикальной защиты (снижение содержания в эритроцитах восстановленного глутатиона и активности супероксиддисмутазы, глутатионзависимых ферментов). При коморбидности неалкогольного стеатогепатита с подагрической нефропатией, в условиях бессимптомной гиперурикемии, степень оксидативного стресса существенно ниже ввиду мощных антиоксидантных свойств мочевой кислоты, однако степень эндотоксикоза преобладает над таковой при стеатогепатите без поражения почек.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что неконтролируемая интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и белков у больных неалкогольным стеатогепатитом, развившимся на фоне ожирения и хронической болезни почек I-III стадии, вызывает активность патологического процесса в печени и эндотоксикоз.

რეზიუმე

ანტიოქსიდაციური დაცვის სისტემის ფაქტორების ინტენსივობა და ოქსიდაციური სტრესი არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით ავადმყოფებში თირკმლის ქრონიკული დაავადების ფორმაზე დამოკიდებულებით

ო. ხუხლინა, ა. ანტონივი, ლ. კანევსკაია,
მ. მატუშაი, ვ. ვივსიანიკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ანტიოქსიდაციური დაცვის პროცესების პათოგენეზური როლის განსაზღვრა სიმსუქნის ფონზე ჩამოყალიბებული არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის განვითარებისა და მიმდინარეობის მექანიზმებში თირკმლის ქრონიკული დაავადების ფორმასა და სტადიაზე დამოკიდებულებით.

გამოკვლეულია 177 ავადმყოფი, მათგან: 35 - არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით I-II ხარისხის სიმსუქნით (I ჯგუფი), 36 - არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით, I-II ხარისხის სიმსუქნით და თირკმლის ქრონიკული დაავადების I-II ხარისხით, (II-ა ჯგუფი), 35 - არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით, I-II ხარისხის სიმსუქნით და თირკმლის ქრონიკული დაავადების III ხარისხით - ქრონიკული ორმხრივი პიელონეფრიტით გამწვავების ფაზაში (II-ბ ჯგუფი), 37 - არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით, III ხარისხის სიმსუქნით და პოდაგრული ნეფროპათიით (III ჯგუფი), 34 - არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით, I-II ხარისხის

სიმსუქნით და უსიმპტომო პიპერურიკემიით (IV ჯგუფი). საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 30 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა პირმა.

არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის კომორბიდობის დროს თირკმლის ქრონიკული დაავადების I-III ხარისხთან ქრონიკული პიელონეფრიტის ფორმით ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობა იზრდება: გროვდება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის შუალედური (იზოლირებული ორმაგი კავშირები, დიენური კონიუგატები) და საბოლოო (მალონური ალდეჰიდი, კეტოდიენები) პროდუქტები, ასევე, ცილების ჟანგვითი მოდიფიკაციის (ალდეჰიდ- და კეტონდინიტროფენილჰიდრაზონები ფუძე და ნეიტრალური თვისებებით) პროდუქტები ანტირადიკალური დაცვის ფაქტორების აქტივობის დეზინტეგრაციის ფონზე (ერითროციტებში აღდგენილი გლუტათიონის, სუპეროქსიდდისმუტაზას და გლუტათიონდამოკიდებული ფერმენტების აქტივობის შემცირება).

არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის კომორბიდობის დროს პოდაგრულ ნეფროპათიასთან უსიმპტომო პიპერურიკემიის პირობებში ოქსიდაციური სტრესის ხარისხი მნიშვნელოვნად დაბალია შარდის მჟავას მძლავრი ანტიოქსიდაციური თვისებების გამო, თუმცა, ენდოტოქსიკოზის დონე სჭარბობს ასეთი სტეატოჰეპატიტის დროს თირკმლის დაზიანების გარეშე.

ამრიგად, ლიპიდების და ცილების თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის არაკონტროლირებადი ინტენსიფიკაცია ავადმყოფებში არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით სიმსუქნის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების I-III ხარისხის ფონზე იწვევს პათოლოგიური პროცესის გააქტიურებას ღვიძლში და ენდოტოქსიკოზს.

USE OF CIRCULATING TUMOR DNA FOR DETECTION OF BRAF V600E MUTATION AND TREATMENT MONITORING IN MELANOMA PATIENTS

¹Shapochka D., ¹Shapochka T., ¹Seleznyov O., ¹Matveeva A., ²Dudin V.

¹Pathology laboratory CSD Health Care, Department of molecular pathology;

²Bogomolets National Medical University, Faculty Of General Medicine, Kyiv, Ukraine

Circulating cell-free tumor DNA (ctDNA) is now investigating as a specific diagnostic and monitoring tool for patients with different cancer types [3,5,6,17]. BRAF V600 mutations is the most common oncogenic mutation in melanoma which occurred in more than 50% of patients with malignant this disease [10]. Therefore, detection of BRAF V600 mutations in cell-free DNA (cfDNA) extracted from plasma might be a good marker for melanoma patients [4,22].

Tumors with BRAF V600 mutations are highly sensitive to targeted BRAF-inhibitors, such as vemurafenib. An effect of anti-BRAF therapy generally develops very rapidly and lasts in the majority of patients for 6-12 months [12,14,19]. However, in most cases, patients develop secondary resistance to therapy. Mechanisms of secondary resistance to BRAF-inhibitors are quite different and include NRAS, MEK mutations, BRAF amplification and other genetic changes [15,18,24].

Patients who had progression during targeted therapy may switched to immunotherapy. Immunotherapy reactivates antitumor responses by the targeting of immune check-points. This group includes monoclonal antibodies against the CTLA-4 receptor (ipilimumab) and the PD-1 receptor (nivolumab and pembrolizumab). A characteristic feature of these drugs is that their effect is in contrast to targeted therapy delayed and often goes through pseudoprogression of tumor [16,25]. At the same time, patients who respond to therapy often have very durable response for several years [8,9,20,21].

These features of melanoma make it necessary to introduce highly specific and sensitive markers to detect progression of the disease at the earliest stage. Such marker for patients with BRAF-positive melanoma may be the level of this mutation in cell-free tumor DNA. In melanoma, the lower level of mutant BRAF ctDNA is associated with a better response to treatment and longer progression-free survival (PFS) in patients who received anti-BRAF therapy [2, 22]. The concentration of ctDNA also correlated with radiological response in a group of melanoma patients treated with immunotherapy [4]. Another work showed that changes in ctDNA concentration of patients treated with immunotherapy correlated with changes in their disease status [23]. In this study, the sensitivity of BRAF-mutation detection on circulating tumor DNA, changes of BRAF status in blood plasma during therapy, and the suitability of cell-free tumor DNA for detection of early progression after resection of melanoma at clinically early stages been explored.

Material and methods. In this research were examined 28 blood samples of 18 patients who signed informed consent to participate in the study. Tumors of 17 patients belongs to primary skin melanoma on different clinical stage and 1 patient had had brain metastasis of melanoma with unknown primary. Clinical data of the patients presented in Table 1. Positive BRAF status for all patients was confirmed on FFPE tumor tissue by allele-specific Real-time PCR with use of BRAF Codon 600 Mutation Analysis Kit (Entrogen). For all patients were examined blood samples, obtained before the start of treatment. For six patients additional blood samples during monitoring were also obtained.

Blood samples were collected in 10 mL EDTA tubes and immediately centrifuged at 1600g, during 15 min at room temperature. From the obtained 4-5 ml of plasma, DNA was isolated with QIAamp Circulating Nucleic

Acid Kit (Qiagen) according to the manufacturer's instructions. After isolation, the concentration of the isolated DNA was measured on Nanodrop 1000. The BRAF V600E mutation was detected using the allele-specific real-time PCR with use of the ctDNA BRAF V600E Mutation Detection Kit (Entrogen). 20 ng DNA was taken in reaction, and the detection was performed on a Bio-rad CFX96 instrument. The sensitivity of the method according to the manufacturer's instruction is 0.05% (2.5 copies of the mutant DNA on the background of 4,950 copies of wild-type DNA).

The result was reported in a semi-quantitative format, in the form of a difference between the ct value of the internal control gene and the V600E mutation.

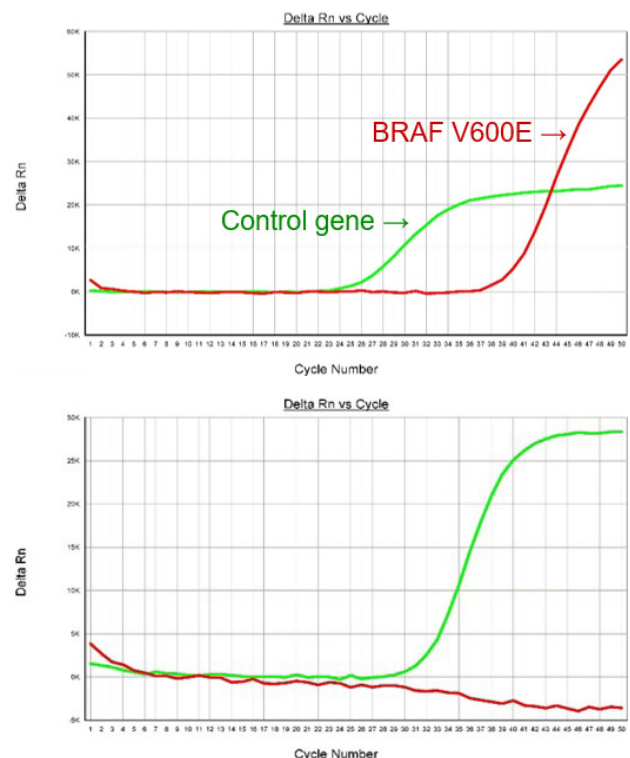


Fig. 1. PCR plots of BRAF-positive (A) and -negative (B) samples obtained before initiation of treatment (A) and during vemurafenib treatment (B)

Results and their discussion. In 18 patients with confirmed BRAF V600E mutation revealed in the block, evaluation of the mutation in the blood plasma was performed. In 12 of 18 patients, mutation BRAF V600E

Table 1 Patient clinical characteristics (n=17)

Variable		N (%)
Age		Mean 47 (32-75)
Sex	Male	6 (33%)
	Female	12 (67%)
Stage	IIb	2 (11%)
	IV	16 (89%)

was found in the blood plasma. The method sensitivity among all patients was 67%. For two patients without mutation after surgery, the clinical stage II were diagnosed and there were no signs of disease at the time of blood sampling. Thus, if only patients with metastatic melanoma are considered, the sensitivity of detecting BRAF V600E mutation in blood plasma was 73% (12 of 15 patients).

For three patients with a positive first test, a second blood sample was obtained during the vemurafenib therapy. For two patients who were undergoing the therapy, the concentration of the mutant DNA in the blood dropped below the limit of method detection. In one case, 2 blood samples were examined (1 and 3 months after the start of treatment) and the patient had a stabilization of disease (SD) on control CT. In the second case, 1 sample of blood was examined after 3 months after the initiation of treatment and the patient demonstrated partial response (PR) by CT. For third patient, a second blood sample was obtained 2 weeks after the start of treatment and the relative content of the mutant DNA in it was higher than in the first sample, which could be due to the short time for the development of the therapeutic effect.

In two patients with a second clinical stage of melanoma and a negative first result of BRAF-testing, the second blood samples were also examined. In one case, BRAF V600E mutation was detected in the blood plasma 1.5 months after the first test. At that time there were no radiological signs of disease progression (PD). PD was fixed only 2 months after detection of a mutation in circulating cell-free DNA. In second case, the mutation in plasma sample was detected 3.5 months after the first test, immediately after which the PD was clinically and radiologically established.

Patient with brain metastasis of melanoma with unknown primary had negative baseline and second sample (after 5 months) but BRAF V600E was detected in third sample (after 11 months) without radiological evidence of progression for this moment.

For a fourth patient with a negative first blood sample, mutation was found in the second one 1.5 months after the initiation of vemurafenib therapy. Radiological evaluation has not been carried out yet.

In this study, the sensitivity of the BRAF V600E detection in ctDNA in patients with stage IV melanoma was 73%, that is in concordance with results of the similar studies in which the sensitivity was 73-84% [1,7,22]. Thus, this test can be used as a primary search for a BRAF mutation in the absence or poor quality of the histological material.

Also, as in other works with the positive effect of therapy, the disappearance of mutation in the blood plasma was revealed [7]. Thus, our data and the results of other authors confirm the suitability of this marker for therapeutic monitoring. A number of studies have shown that this method can often reveal the progres-

sion of the disease earlier than CT, so the treatment scheme can be reviewed at that stage when it will be more effective [7]. Combined radiological and ctDNA testing in the future may become the standard for monitoring the effectiveness of melanoma therapy, but this requires further prospective studies of a large cohort of patients.

In addition, monitoring of BRAF V600E mutation in the blood can be useful not only for evaluating the effectiveness of therapy for patients with advanced melanoma. Thus, after melanoma resection at clinically early stages, it is advisable to identify BRAF mutation in a tumor and, if it is present, to perform plasma testing. This tactic will identify patients with minimal residual disease after resection. To date, the detection of the mutation in the blood in the absence of clinical and radiological signs of disease is not sufficient for the immediate start of treatment, but this will be the reason for more intensive monitoring of the patient. As for patients with negative plasma test after resection, as it was shown in this study, along with radiological control it is also advisable to conduct repeated blood tests because this technique in some cases allows detect the disease progression earlier than CT. In the future, perhaps, the detection of a BRAF mutation in the blood after resection will be considered as disease progression and thus will be an indication for therapy.

Conclusions. According to the results of our study, the evaluation of BRAF V600E ctDNA in plasma is sensitive method of detecting this mutation, as well as a promising marker for treatment monitoring of metastatic melanoma. For early stages of melanoma, testing of BRAF mutation on ctDNA can be used to detect minimal residual disease and early disease progression (PD). To confirm the clinical significance of this marker for solving these problems, further prospective studies are required on a large cohort of patients.

REFERENCES

1. Ademi Santiago-Walker, Robert Gagnon, et al. Correlaion of BRAF Mutation Status in Circulating-Free DNA and Tumor and Association with Clinical Outcome across Four BRAFi and MEKi Clinical Trials. Clin Cancer Res. 2016;22(3):567-574.
2. Ascierto PA, Minor D, Ribas A, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. J of Clin oncol. 2013; 31:32053211.
3. Bettgowda C, Sausen M, Leary R, et al. Detection of circulating tumor DNA in early and late stage human malignancies. Cancer Res. 2014; 74(19).
4. Chang-Hao Tsao S, Weiss J, Hudson C, et al. Monitoring response to therapy in melanoma by quantifying circulating tumour DNA with droplet digital PCR for BRAF and NRAS mutations. Sci Rep. 2015;5.
5. Dawson SJ, Tsui DW, Murtaza M, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2013;368(13):1199-209.
6. Gonzalez-Masia JA, Garcia-Olmo D, Garcia-Olmo DC. Circulating nucleic acids in plasma and serum (CNAPS): applications in oncology. Oncotargets Ther. 2013;6:819-32.

7. Gray ES, Rizos H, Reid AL, et al. Circulating tumor DNA to monitor treatment response and detect acquired resistance in patients with metastatic melanoma. *Oncotarget*. 2015;6(39):42008-42018.
8. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013; 369:134-144.
9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:711-723.
10. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251-63.
11. Janku F HH, Claes B, Falchook GS, et al. Rapid, automated BRAF mutation testing of cell-free DNA from plasma of patients with advanced cancers using the novel Idylla platform. Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (#2413), 4/2015. 2015.
12. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
13. Lipson EJ, Velculescu VE, Pritchard TS, et al. Circulating tumor DNA analysis as a real-time method for monitoring tumor burden in melanoma patients undergoing treatment with immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*. 2014; 2:42.
14. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:444-51.
15. Long GV, Fung C, Menzies AM, et al. Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nature comm*. 2014; 5:5694.
16. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:3936-3943.
17. Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang YA, et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res*. 2014;20(6):1698-705.
18. Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res*. 2014; 20:1965-1977.
19. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30-9.
20. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372:320-330.
21. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 384:1109-1117.
22. Sanmamed MF, Fernandez-Landazuri S, Rodriguez C, et al. Quantitative cell-free circulating BRAFV600E mutation analysis by use of droplet digital PCR in the follow-up of patients with melanoma being treated with BRAF inhibitors. *Clin Chem*. 2015;61(1):297-304.
23. Schreuer M, Meersseman G, Van Den Herrewegen S, et al. Quantitative assessment of BRAF V600 mutant circulating cell-free tumor DNA as a tool for therapeutic monitoring in metastatic melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors. *J of Transl Med*. 2016;14:95.

24. Shi H, Hugo W, Kong X, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov*. 2014; 4:80-93.

25. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:7412-7420.

SUMMARY

USE OF CIRCULATING TUMOR DNA FOR DETECTION OF BRAF V600E MUTATION AND TREATMENT MONITORING IN MELANOMA PATIENTS

¹Shapochka D., ¹Shapochka T., ¹Selezniov O.,
¹Matveeva A., ²Dudin V.

¹Pathology laboratory CSD Health Care, Department of molecular pathology; ²Bogomolets National Medical University, Faculty Of General Medicine, Kyiv, Ukraine

Detection of BRAF V600E mutation in circulating tumor DNA may be important tool for primary diagnostic and therapeutic monitoring in patients with melanoma. For the first time in Ukraine, the sensitivity of BRAF V600E testing on circulating tumor DNA was analyzed, as well as the possibility of its application for monitoring the course of the disease.

Allele-specific semi-quantitative Real-time PCR for BRAF V600E mutation was performed on DNA extracted from 28 plasma samples of 18 patients with known BRAF V600E melanoma.

At baseline, BRAF V600E ctDNA was detected in 67% of all patients (n=11/17) and in 75% (n=11/15) of patients with IV stage. In 7 cases we have more than one blood sample from patient. In 2 of 3 patients with positive BRAF V600E ctDNA at the baseline, mutation became undetectable during therapy that was associated with stable disease and partial response. In 2 cases patients had stage II and after surgery BRAF V600E ctDNA was undetectable, but then mutation was detected prior to clinical disease progression (PD) in one case and simultaneously with PD in another. One patient with resected brain metastasis of melanoma with unknown primary also had negative baseline and second sample (after 5 months) but BRAF V600E was detected in third sample (after 11 months) without radiological evidence of progression.

ctDNA in plasma is a good source for BRAF V600E primary testing in case of absence or low quality of FFPE tissue and potential instrument for monitoring of disease flowing. Its potential role in management of patients with malignant melanoma requires further evaluation.

Keywords: circulating tumor DNA, melanoma, BRAF.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИИ BRAF V600E И МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ

¹Шапочка Д.А., ¹Шапочка Т.В., ¹Селезнев А.А.,
¹Матвеева А.С., ²Дудин В.В.

¹Патоморфологическая лаборатория «CSD Health Care», отдел молекулярной патологии и генетики;

²Национальный медицинский университет имени Богомольца, факультет общей медицины, Киев, Украина

Определение мутации BRAF V600E в циркулирующей крови опухолевой ДНК может стать значимым инструментом для проведения первичной тераностики, а также мониторинга эффективности проводимой терапии у пациентов с меланомой. В Украине впервые была исследована чувствительность тестирования BRAF V600E с использованием циркулирующей опухолевой ДНК, а также возможность применения данного исследования для мониторинга течения заболевания.

Определение мутации BRAF V600E в циркулирующей опухолевой ДНК проведено методом полуколичественной ПЦР в режиме реального времени на 28 образцах плазмы 18 пациентов с положительным BRAF V600E статусом опухоли. В первом образце плазмы мутация BRAF V600E выявлена у 67% всех пациентов (n=12/18) и у 75% (n=12/16) пациентов с IV стадией меланомы. Для 8 пациентов также проведено исследование на образцах, полученных в процессе проведения терапии. У двух из трех пациентов с положительным BRAF V600E статусом первого образца, мутация не выявлена в образцах, полученных во время терапии, что ассоциировалось с радиологическим частичным ответом и стабилизацией заболевания. У 2 пациентов со II клинической стадией меланомы мутации BRAF V600E в первом образце после удаления опухоли не обнаружено, однако выявлена во втором образце одновременно и за 2 месяца до прогрессии заболевания, подтвержденной радиологическими методами. У одного пациента с хирургически удаленным единичным метастазом меланомы в головной мозг без известного первичного очага, мутация BRAF V600E не выявлена ни в первом и ни втором (спустя 5 месяцев) образце плазмы, однако обнаружена в третьем (спустя 11 месяцев) без радиологических признаков прогрессии на момент написания статьи. Циркулирующая в крови опухолевая ДНК является хорошей альтернативой опухолевой ткани для тестирования BRAF при отсутствии парафинового блока, или в случае низкого качества ДНК в гистологическом образце. Исследование BRAF V600E в циркулирующей ДНК также является потенциальным инструментом для мониторинга течения заболевания, что диктует необходимость дальнейшего исследования в этом направлении.

რეზიუმე

მოციტკულირე სიმსივნური დნმ-ის გამოყენება BRAFV600E-ის მუტაციის განსაზღვრისა და მელანომის მქონე პაციენტების მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგისათვის

¹დ. შაპოჩკა, ¹ტ. შაპოჩკა, ¹ა. სელეზნოვი,
¹ა. მატვეევა, ²ბ. დუდინი

¹პათომორფოლოგიური ლაბორატორია “CSD Health Care”, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის განყოფილება; ²ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, კიევი, უკრაინა

BRAFV600E-ის მუტაციის განსაზღვრა მოციტკულირე სისხლის სიმსივნურ დნმ-ში შეიძლება იქცეს მნიშვნელოვან ინსტრუმენტად პირველადი ტერანოსტიკის ჩატარების, ასევე, მელანომის მქონე პაციენტების მკურნალობის ეფექტურობის მონიტორინგისათვის. უკრაინაში პირველადაა გამოკვლეული BRAFV600E-ის ტესტირების მგრძნობელობა მოციტკულირე სიმსივნური დნმ-ის გამოყენებით და ამ კვლევის ჩართვის შესაძლებლობა დაავადების მიმდინარეობის მონიტორინგისათვის.

BRAFV600E-ის მუტაციის განსაზღვრა მოციტკულირე სიმსივნურ დნმ-ში ჩატარებულია 18 პაციენტის პლაზმის 28 ნიმუშზე სიმსივნის BRAFV600E-დადებითი სტატუსით ნახევრადრაოდენობრივი მეთოდით რეალური დროის რეჟიმში.

პლაზმის პირველ ნიმუშში BRAFV600E-ის მუტაცია გამოვლინდა ყველა პაციენტის 67%-ში (n=12/18) და მელანომის IV სტადიის მქონე პაციენტების 75%-ში (n=12/16). 8 პაციენტთან, ასევე, ჩატარდა მკურნალობის პროცესში მიღებული ნიმუშების კვლევა. სამიდან ორ პაციენტში BRAFV600E-დადებითი სტატუსით მკურნალობის დროს მიღებულ ნიმუშებში მუტაცია დადგენილი არ იქნა, რაც ასოცირდება ნაწილობრივ რადიოლოგიურ პასუხთან და დაავადების სტაბილიზებასთან. მელანომის II კლინიკური სტადიით 2 პაციენტის პირველ ნიმუშში BRAFV600E-ის მუტაცია სიმსივნის ამოკვეთის შემდეგ არ გამოვლინდა, თუმცა აღინიშნა მეორე ნიმუშში, და რადიოლოგიური მეთოდით დაავადების პროგრესიის დადასტურებამდე 2 თვით ადრე. ერთ პაციენტში მელანომის ქირურგიულად მოცილებული ერთეული მეტასტაზით თავის ტვინში (გაურკვეველი პირველადი კერით) BRAFV600E-ის მუტაცია არ გამოვლინდა პლაზმის არც პირველ, არც მეორე ნიმუშში (5 თვის შემდეგ), თუმცა, აღინიშნა მესამე ნიმუშში (11 თვის შემდეგ), პროგრესიის ნიშნების გარეშე სტადიის დაწერის პერიოდისათვის.

მოციტკულირე სისხლის სიმსივნური დნმ წარმოადგენს სიმსივნური ქსოვილის კარგ

აღტერნატივას BRAF-ის ტესტირებისათვის პარაფინური ბლოკის არარსებობის პირობებში, ან დნმ-ის დაბალი ხარისხის დროს პისტოლოგიურ ნიმუშში. BRAFV600E-ის კვლევა ცირკულირებად

დნმ-ში, ასევე, არის პოტენციური ინსტრუმენტი დაავადების მიმდინარეობის მონიტორინგისათვის, ავტორების მიზანშეწონილად მიიჩნიათ კვლევების გაგრძელება ამ მიმართულებით.

TREATMENT OF TOXIC THYROID ADENOMA BY THE ETHANOL DESTRUCTION METHOD

Espenbetova M., Zhumanbayeva Z., Krykpayeva A., Amrenova K., Glushkova N.

Semey State Medical University, Kazakhstan

The importance of choosing the right tactics for managing patients with cysts and thyroid nodules is caused by the high prevalence and its medico-social significance.

The content of nodal tumors of the thyroid gland may be solid or cystic. According to various studies, 15-30% of thyroid lesions have a cystic-nodal or predominantly cystic character [5,7,15,21,22]. Most malignant neoplasms are observed in solid and hypoechogenic nodes, but the nature of the cystic node detection does not exclude its malignancy [4].

Toxic adenoma, or a single thyroid nodule, secretes hormones autonomously, i.e. without stimulation from the pituitary gland. Excess of thyroid hormones, which occurs in this situation, suppress the secretion of thyroid-stimulating hormone (TTG) in the adenohypophysis, in parallel there is a decrease in the amount of hormones that produces intact tissue surrounding the adenoma. The main method of toxic adenoma diagnosing is scintigraphy, which reveals a "hot" nodules. The surrounding tissue is either poorly visualized or not visualized at all, since the adenoma absorbs almost all the entire isotope [1].

Traditional therapy of toxic thyroid adenoma includes ablation with radioactive iodine, surgical treatment and long-term pharmacotherapy [6,13]. Radioactive therapy

is accompanied by a 10-40% risk of hypothyroidism [6,13,32]. A third option was relatively recently introduced in domestic and foreign practice is percutaneous ethanol injection (PEI) [19]. This method was firstly used to treat liver adenoma and, subsequently, thyroid nodes [19,24,14]. It is most suitable for patients who are not candidates for surgical treatment or radioactive iodine therapy. Tissues inside the nodes after injection with ethanol undergo to fibrosis and stop their hormonal and volumetric activity [20].

Deficiency of scientific works on evaluation of long-term results of PEI in the treatment of toxic adenomas of thyroid gland with subsequent assessment of the patients quality of life creates urgency of research in this field.

The aim of this study was to evaluate the long-term outcomes and complications of PEI in the treatment of toxic adenoma thyroid gland over a 10-year follow-up period.

Material and methods. We conducted a prospective cohort study. During this time, 43 patients diagnosed with toxic adenoma were examined and treated in our clinic.

All patients received comprehensive clinical control at specific intervals, regardless of the time of entry into the study: an initial visit, 3, 6, 12 months, 5 years and 10 years after the procedure. The initial data of clinical characteristics of patients are presented in Table 1.

Table 1. Clinical characteristics of patients, n=43

Characteristics	Variable	Diagnosis	
		Toxic adenoma (n=43)	
		n	%
Gender	Male	2	4,7%
	Female	41	95,3%
Age, years (median; 25 and 75 percentile)		62,59 (57,95-65,73)	
Symptoms duration, years (median; 25 and 75 percentile)		17,7 (10,8-22,20)	
Thyroid pathology in family	No	26	60,5%
	Yes	17	39,5%
Thyroid cancer in family	No	43	100,0%
Clinical complaints	No	5	11,6%
	Yes	38	88,4%
Biopsy	Without signs of atypical deformation	43	100,0%
Malignisation	No	43	100,0%

Most of the clinical complaints were presented by cosmetic complaints, sweating, severe weight loss, constant anxiety, discomfort in the neck, insomnia, and tearfulness. Also, participants without clinical complaints were psychologically depressed and had symptoms of radiophobia, and also refused surgical intervention and other treatment options.

Many of the participants who were found to have random nodes wanted to undergo treatment in connection with the radiophobia widespread in our region and were enrolled in the study after full discussion of all the treatment options recommended in accordance with the current protocol. Some patients did not want to continue the previously begun therapy with radioactive iodine ablation due to a negative opinion about the radioactive effect or to undergo surgical intervention. They were also voluntarily included in this study in order to obtain a long-term remission.

According to the laboratory-instrumental study protocol, the concentrations of TSH, FT4, AbTPO and ultrasound of thyroid were studied in all patients before PEI and at each control point.

Ultrasound examination was performed in each patient using a linear 12-15 MHz transducer device (ALOKA SSD 500, ALOKA SSD 5500, Japan). For each nodule, a morphological evaluation of the contents, a description of the thyroid structure, and measurement of the diameter and ultrasound characteristics of each tumor were given. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) followed by Papanicolaou staining was performed to all patients before sclerotherapy. The volume of nodules was calculated in accordance with the recommendations of Brunn et al. [16]. Thyroid scintigraphy (^{99m}Tc) and 24-hour absorption of Technetium pertechnetate were performed to detect toxic nodules prior to PEI (Gamma Camera, Philips). The data on hormones are expressed in SI units. The reference ranges of hormonal evaluation for our laboratory were 0.4-4.0 U / ml for TSH, 0.8-2.8 ng / dL for FT4 and 0-70 U / ml for AbTPO.

Indications and contraindications. Indications for PEI were ≥ 2.0 cm size of formations in ultrasound, scintigraphic determination of "hot" sites and large nontoxic solid nodes, compression symptoms, cosmetic complaints, psychological phobia of malignancy of the process (due to radiophobia) and the desire to remove the neoplasm. Our region is located near the area of former nuclear test site that operates in Soviet times, which leads to the fact that the local population is more vigilant about cancer and often has a strong desire to be treated.

All patients with thyrotoxicosis prior to PEI were treated with thyreostatic drugs until stabilizing of the thyroid hormones production. For cardiovascular symptoms caused by thyroid diseases, we used specific treatment, such as β -blockers and cardiotrophic drugs.

Contraindications were signs of atypia or detection of cancer cells on FNAB, an anamnesis of thyroid carcinoma in family members, and a retrosternal localization of nodule.

Procedure. Sterile 95% ethanol was administered under ultrasound control via a 23-G needle with local anesthesia

(0.5% novocaine solution). Depending on the size of the nodules, the dose of ethanol varied in each session, the administration was slow, within 2 minutes, in the range of 30 to 70% of the original volume. Ethanol was administered from a minimum of one to a maximum of nine outpatient sessions. Repeated PEI procedures were performed in the same way, and then after 3 to 4 days as needed. Also PEI was conducted prior to a significant reduction in the size of the nodules or failure of the patient from repeat procedures.

The efficacy of PEI was defined as a decrease of $\geq 50\%$ in the size of the formation relative to the initial volume before treatment in each subsequent case and the ultrasound signs of no relapse for a long time.

Assessment of the quality of life. The quality of life assessment was carried out using the SF-36 questionnaire, which is a universal tool used to assess the health related quality of life. The questionnaire consists of 36 items that correspond to eight areas, grouped into two components: 1) Physical component: functional capacity, general health, pain and physical aspects; and 2) Mental component: mental health, vitality, social and emotional aspects [25]. Each element of SF-36 is evaluated using points scored on the Likert scale, using criteria and formulas proposed by Ware and Gandek [12]. The final estimates range from 0 (the worst quality of life) to 100 points (the best quality of life). The evaluation conclusion is a derivative of the questions related to them.

Ethics. All patients refused operative and radiometabolic treatment and gave their informed consent to PEI procedure. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration [8] and was approved by the local bioethics committee of the Semey State Medical University

The central tendency for continuous variables corresponding to the normal distribution are presented as the mean $\pm$ standard deviation, for a data with a distribution different from normal in the form of a median and 25-75 percentile. Categorical data are presented in the form of absolute and relative numbers. For non-parametric quantitative data, the difference between the groups was determined by calculating the Friedman chi-square test (χ^2). The data was processed using SPSS 20 for Windows (IBM Ireland Limited Product Distribution, Ireland).

Results and their discussion. The average number of PEI sessions in patients with toxic adenoma was 8.37 ± 2.07 outpatient procedures. The number of complications included transient local pain during or within 1-2 days after PEI and transient dysphonia were $0.07 \pm 0.02\%$ for all participants in the study (Table 2).

Prior to sclerotherapy, all patients had a normal FT4 level (2.0 ng / dL) and a slightly lowered TSH level (0.11 U / ml). After 3-6-12 months and 5-10 years after PEI, no hormonal thyroid disorders were identified. Ultrasound evaluation after sclerotherapy showed a gradual decrease during 3, 6, 12 months and 5-10 years, the reduction in the volume of the nodules was up to 10.08, 5.01, 4.99, 4.40 and 4.27 cm³, respectively ($p < 0.00$ vs. the initial 21.12 cm³). Subsequent activity based on the evaluation of ultrasound

Table 2: Number of sessions of PEI and subsequent complications: mean and standard deviation (SD), n=43

Variable	Toxic adenoma	
	Mean	SD
Number of sessions, n	8.37	2.07
Number of complications, %	.07	.06

Table 3. Dynamics of size and laboratory data after PEI (cm3): median (25 and 75 percentile), n=43

	Before PEI	After 3 months	After 6 months	After 12 months	After 5 years	After 10 years	χ^2	D.f.	P-value
FT ₄	2.0 (1.7-2.1)	1.5 (1.3-2.0)	1.20 (1.0-1.5)	1.30 (1.2-1.6)	1.2 (1.1-1.3)	1.2 (1.1-1.2)	53.79	5	0.00
TSH	0.11 (0.09-0.12)	0.63 (0.37-0.78)	1.32 (1.15-1.58)	2.14 (1.77-2.67)	2.38 (2.10-1.77)	2.26 (1.92-2.38)	178.30	5	0.00
AbTPO	187.28 (183.36-195.01)	47.75 (38.68-53.33)	26.09 (24.03-31.03)	31.30 (25.58-33.71)	28.06 (24.74-33.29)	23.27 (20.15-26.73)	155.47	5	0.00
Volume size	21.12 (16.63-25.24)	10.08 (7.76-1.96)	5.01 (2.54-7.64)	4.99 (2.87-6.01)	4.40 (2.53-7.54)	4.27 (2.92-6.97)	116.74	5	0.00

χ^2 Friedman test

showed a stable size of the nodes, which was considered as the success of therapy (Table 3). All the “hot” nodules showed lower in comparison with the basis extranodular absorption of Technetium pertechnetate (99mTc) on scintigraphy 3-6 months after PEI.

The quality of life assessment was performed before and after the procedure, and was significantly higher in the post-treatment period. Estimates of functional capabilities and general health for 12 months after sclerotherapy with ethanol in patients with toxic thyroid adenoma were significantly higher and amounted to 71.96 (71.35-72.84) scores in comparison with the initial 47.47 (47.18-47.82) points ($Z = -5.711$, $p < 0.00$). We also noted significant improvements in the mental health component, with statistically significant differences from 53.00 (52.11-54.11) with initial testing to 81.35 (78.34-85.49) at 12 months after sclerotherapy ($Z = -5.711$, $p < 0.00$) (Fig.).

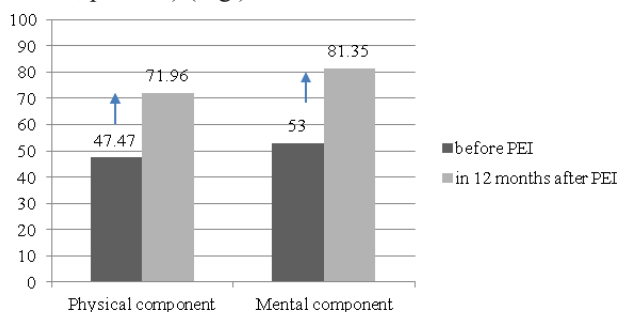


Fig. Mental (mental health, vitality, social and emotional aspects) and physical (functional ability and general health) components of quality of life before and after 12 months of observation, scores

The mechanism of sclerotherapy with ethanol includes cellular dehydration and denaturation of the protein, which is accompanied by coagulation necrosis, reactive fibrosis

and thrombosis of small vessels [18,19]. The effect of sclerotherapy in mixed and cystic nodules has not been fully investigated. It is assumed that the injection of ethanol blocks the secretion of cells and, consequently, absorbs the fluid in the cystic nodules, after which the cystic components constantly decrease in size. The solid components of thyroid nodules are believed to be more resistant to diffusion and, therefore, less efficiently reduced after ethanol ablation. It is also believed that the abundant vascularization of mixed nodules contributes to the outflow of ethanol, thus partially neutralizing its effect and limiting the success of the procedure [9].

Treatments ways in the therapy of toxic thyroid nodules is common, however, a number of approaches in their treatment are still being conducted in the community of endocrinologists [6,10,13]. Various methods include surgery, radioactive iodine ablation and percutaneous ethanol injections or sclerotherapy [6,11]. Most of the studies aimed at treating autonomous thyroid nodules are aimed to obtain the evidence of efficacy and minimal risk of the method used [12,30]. In our study, PEI also proved to be an effective treatment for patients with toxic thyroid adenoma. None of our patients reported symptoms of hyperthyroidism after PEI, and all they achieved a stable normal level of thyroid peripheral hormones during the 10-year follow-up period.

The indicators of the effectiveness in the volume reduction rate in our study reached to 79.78% compared to the initial, which is consistent with the data of other studies (54-100%) [3,12,23,25].

Also, in a number of studies, convincing evidence has been obtained that sclerotherapy of toxic thyroid adenoma may be recommended for inclusion in the standard treatment protocol for the thyroid toxic adenoma with subclinical hyperthyroidism, suggest that PEI is recommended for the treatment of thyroid adenoma hyperfunction with subclinical hyperthyroidism [17,23].

Among the complications in patients after PEI, the local soreness of injection sites and the inverse laryngeal nerve paresis, leading to transient dysphonia, can most often be noted. It is reported that transition dysphonia (dysphonia with spontaneous recovery within a few weeks or months) is noted in 2-5% of cases [13]. Pathology in each case is mediated either by direct chemical damage to the inverse laryngeal nerve, penetrating the boundaries of ethanol formation, or by damage to the nerve due to a sudden increase in intra-node pressure. In our study, the frequency of transient dysphonia was lower than in previous studies, damage of the voice function was noted in one case after 1 week, and the second after 1 month, and the overall frequency was 0.7%.

PEI can also be recommended as an alternative therapy in patients with a high risk of surgical interventions (even in case of small nodules) or for patients in whom radioactive iodine may have relative contraindications [3,13,28]. Many authors emphasize that PEI should be carried out only in clinics where specialists have good skills of the necessary technique [27,29,31].

Conclusions. As a result of the research, we came to the following conclusions:

1. The number of complications after ethanol sclerotherapy of toxic thyroid adenomas included temporary local pain and transient dysphonia with a frequency of $0.07 \pm 0.02\%$ of cases.
2. Ultrasound evaluation after sclerotherapy showed a statistically significant reduction in sizes during the 10-years observation period: the average volume after the procedure was 4.27 cm³ vs. baseline before treatment-21.12 cm³, $p < 0.00$.
3. The patients quality of life after sclerotherapy during 12 months of observation was significantly higher in comparison with baseline data (Physical component was 71.96 (71.35-72.84) points after treatment versus 47.47 (47.18-47.82) points in initial examination ($Z = -5.711$, $p < 0.00$). The mental component was 81.35 (78.34-85.49) points after therapy against 53.00 (52.11-54.11) points at the initial examination ($Z = -5.711$, $p < 0.00$).

The data which were obtained during the study showed that PEI is an inexpensive method of the treatment of toxic thyroid adenoma, which does not require hospitalization. It combines the advantages of preventing surgical risks, post-operative hypothyroidism and hypothyroidism associated with radioactive iodine therapy. This is the most practical treatment option because it eliminates the need for surgery, radiation effects, and it is not associated with a long-term risk of hypothyroidism requiring hormone replacement therapy which is common in surgical intervention.

REFERENCES

1. Крючкова Т. А., Швецова С. Н., Софронова Л. В. Токсическая аденома щитовидной железы. Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Пермь, 8 апреля 2015 года) 2015, 1: 69-71.

2. Brkljacic B, Sucic M, Bozиков V, Hauser M, Hebrang A: Treatment of Autonomous and Toxic Thyroid Adenomas By Percutaneous Ultrasound-Guided Ethanol Injection. *Acta Radiologica*. 2001, 42: 477-81. 10.1034/j.1600-0455.2001.420508.x.

3. Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV: Is Percutaneous Ethanol Injection a Useful Alternative for the Treatment of the Cold Benign Thyroid Nodule? Five Years' Experience. *Thyroid*. 1997, 7: 699-704.

4. Clark, O.H., et al., Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid, and thyroglossal duct cysts. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979. 48(6): p. 983-8.

5. Cusick, E.L., et al., Cystic change and neoplasia in isolated thyroid swellings. *Br J Surg*, 1988. 75(10): p. 982-3.

6. David E, Rosen IB, Bain J, James J, Kirsh JC: Management of the Hot Thyroid Nodule. *Am J Surg*. 1995, 170: 481-3. 10.1016/S0002-9610(99)80334-1.

7. de los Santos, E.T., et al., Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med*, 1990. 150(7): p. 1422-7.

8. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2009.

9. Di Lelio, A., et al., Treatment of autonomous thyroid nodules: value of percutaneous ethanol injection. *AJR. American journal of roentgenology*, 1995. 164(1): p. 207-213.

10. Eyre-Brook La, Talbot CH: The Treatment of Autonomous Functioning Thyroid Nodules. *Br J Surg*. 1982, 69: 577-9.

11. Ferrari C, Reschini E, Paracchi A: Treatment of the Autonomous Thyroid Nodule: A Review. *Eur J Endocrinol*. 1996, 135: 383-90.

12. Gandek, B., et al., Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. 2004.

13. Giuffrida D, Gharib H: Controversies in the Management of Cold, Hot, and Occult Thyroid Nodules. *Am J Med*. 1995, 99: 642-50. 10.1016/S0002-9343(99)80252-6.

14. Goletti O, Monzani F, Caraccio N: Percutaneous Ethanol Injection Treatment of Autonomously Functioning Single Thyroid Nodules: Optimisation of Treatment and Short-Term Outcome. *World J Surg*. 1992, 16: 784-90.

15. Hammer, M., J. Wortsman, and R. Folse, Cancer in cystic lesions of the thyroid. *Arch Surg*, 1982. 117(8): p. 1020-3.

16. Jarlov, A.E., et al., Accuracy of the clinical assessment of thyroid size. *Dan Med Bull*, 1991. 38(1): p. 87-9.

17. Lippi F, Ferrari C, Manetti L, Rago T, Santini F, Monzani F: Treatment of Solitary Autonomous Thyroid Nodules by Percutaneous Ethanol Injection: Results of an Italian Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996, 81 (9): 3261-64. 10.1210/jc.81.9.3261.

18. Livraghi, T., et al., Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: 4-year experience. *Radiology*, 1994. 190(2): p. 529-33.

19. Livraghi, T., et al., Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection: preliminary results. Work in progress. *Radiology*, 1990. 175(3): p. 827-829.

20. Martino E, Murtas ML, Loviselli A: Percutaneous Intranodular Ethanol Injection for Treatment of Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *Surgery*. 1992, 112: 1161-5.

21. Mazzaferri, E.L., Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*, 1993. 328(8): p. 553-9.

22. McHenry, C.R., S.J. Slusarczyk, and A. Khyami, Recommendations for management of cystic thyroid disease. *Surgery*, 1999. 126(6): p. 1167-71; discussion 1171-2.

23. Monzani F, Caraccio N, Goletti O: Treatment of Hyperfunctioning Thyroid Nodules with Percutaneous Ethanol Injection: Eight Years' Experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998, 106: S54-8.

24. Monzani F, Goletti O, De Negri F: Autonomous Thyroid Nodule and Percutaneous Ethanol Injection. *Lancet*. 1991, 337: 743-10.1016/0140-6736(91)90338-P.
25. Pan, Y. and H.X. Barnhart, Methods for assessing the reliability of quality of life based on SF-36. *Stat Med*, 2016.
26. Papini E, Pacella CM, Verde G: Percutaneous Ethanol Injection (PEI): What is its Role in the Treatment of Benign Thyroid Nodules?. *Thyroid*. 1995, 5: 147-50.
27. Schumm-Draeger PM: Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection in the Treatment of Autonomous Thyroid Nodules: A Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998, 106: S59-62.
28. Solbiati L, Lerace T, Cova L, Dellanoce M, Marelli P: Percutaneous Ethanol Injection of Autonomously Functioning Thyroid Nodule. *Rays*. 1999, 24: 348-57.
29. Spiezia S, Cerbone G, Assanti AP: Power Doppler Ultrasonographic Assistance in Percutaneous Ethanol Injection of Autonomously Functioning Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med*. 2000, 19: 39-46.
30. Tarantino L, Giorgio A, Mariniello N: Percutaneous Ethanol Injection of Large Autonomous Hyperfunctioning Thyroid Nodules. *Radiology*. 2000, 214: 143-8.
31. Verde G, Papini E, Pacella CM: Ultrasound-Guided Percutaneous Ethanol Injection in the Treatment of Cystic Thyroid Nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994, 41: 719-24.
32. Zingrillo M, Torlontano M, Ghiggi MR, et al: Radioiodine and Percutaneous Ethanol Injection in the Treatment of Large Toxic Thyroid Nodules: A Long-Term Study. *Thyroid*. 2000, 10: 985-9.

SUMMARY

TREATMENT OF TOXIC THYROID ADENOMA BY THE ETHANOL DESTRUCTION METHOD

Espenbetova M., Zhumanbayeva Z., Krykpayeva A., Amrenova K., Glushkova N.

Semey State Medical University, Kazakhstan

The aim of study was to evaluate the long-term results and complications of percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid gland toxic adenoma for a 10-year follow-up period.

We conducted a 10-year prospective cohort study of the ethanol sclerotherapy results in 43 patients with toxic adenomas of the thyroid gland aged in average 62.59 (57.95-65.73) years and a duration of the disease of 17.7 (10.8-22.20) years.

As a result of the study, we found that ethanol sclerotherapy can achieve a significant reduction in the volume of adenomas based on the results of ultrasound during the 10-year observation period: the average volume after the procedure was 4.27 cm³ vs. initial – 21.12 cm³, $p < 0.00$, and absence of the disease recurrence. The incidence of complications, including temporary local pain and transient dysphonia was 0.07±0.02% of cases. The patients quality of life during the 12 months of observation was significantly higher than the baseline data (Physical component: 71.96 (71.35-72.84) points after treatment versus 47.47

(47.18-47.82) ($Z = -5.711$, $p < 0.00$) Psychic component: 81.35 (78.34-85.49) points after therapy against 53.00 (52.11-54.11) points at the initial examination ($Z = -5.711$, $p < 0.00$)).

According to results we concluded, that the treatment of toxic thyroid adenoma by the ethanol destruction method is an effective, safe, low-cost method of therapy that has a significantly positive effect on the patients' quality of life.

Keywords: toxic adenoma, thyroid gland, ethanol sclerotherapy, quality of life

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОЙ АДЕНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДОМ ЭТАНОЛОВОЙ ДЕСТРУКЦИИ

**Еспенбетова М.Ж., Жуманбаева Ж.М.,
Крыкпаева А.С., Амренова К.Ш., Глушкова Н.Е.**

*Государственный медицинский университет г. Семей,
Республика Казахстан*

Целью настоящего исследования являлась оценка долгосрочных результатов и осложнений чрескожных инъекций этанола в терапии токсических аденом щитовидной железы на протяжении 10 летнего периода наблюдения.

Проведено 10-летнее проспективное когортное исследование результатов склеротерапии этанолом токсических аденом щитовидной железы у 43 пациентов (средний возраст - 62,59 (57,95±65,73) лет, длительность заболевания - 17,7 (10,8±22,20) лет).

В ходе исследования выявлено, что этаноловая склеротерапия позволяет достичь значительного сокращения объема аденом по результатам УЗИ в течение 10-летнего периода наблюдения: средний объем после процедуры составил 4,27 см³ против исходного – 21,12 см³, $p < 0,00$, с отсутствием рецидивов заболевания. Частота осложнений, включающих временную локальную боль и транзиторную дисфонию, составила 0,07±0,02% случаев. Качество жизни пациентов на протяжении 12 месяцев наблюдения статистически значимо было выше в сравнении с исходными данными (физический компонент - 71,96 (71,35±72,84) баллов после лечения против 47,47 (47,18±47,82) баллов ($Z = -5,711$, $p < 0,00$); психический компонент - 81,35 (78,34±85,49) баллов после терапии против 53,00 (52,11±54,11) баллов при начальном обследовании, $Z = -5,711$, $p < 0,00$).

Таким образом, лечение токсической аденомы щитовидной железы методом этаноловой деструкции является эффективным, безопасным, низкочастотным методом терапии, имеющим значительный положительный эффект на качество жизни пациентов.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის ტოქსიკური ადენომის მკურნალობა ეთანოლით დესტრუქციის მეთოდით

მ. ესპენბერგოვა, ზ. ჟუმანბაიევა, ა. კრიკაიევა,
კ. ამრენოვა, ნ. გლუშკოვა

ყაზახეთის რესპუბლიკა, ქ. სემეის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

წინამდებარე გამოკვლევა მიზნად ისახავდა 10-წლიანი დაკვირვების შედეგად მიღებული გრძელვადიანი შედეგებისა და ეთანოლის პერკუტიული ინექციების გართულებების შეფასებას ფარისებრი ჯირკვლის ტოქსიკური ადენომის მკურნალობისას.

ჩატარებულია ფარისებრი ჯირკვლის ტოქსიკური ადენომის ეთანოლით სკლეროთერაპიის შედეგების 10-წლიანი პერსპექტიული კოჰორტული კვლევა. მონაწილეობდა 43 პაციენტი რომელთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 62,59 (57,95±65,73) წელს, ხოლო ავადმყოფობის მიმდინარეობის ხანგრძლივობა 17,7 (10,8±22,20) წელს.

გამოკვლევის დროს გამოვლინდა, რომ ეთანოლით სკლეროთერაპია საშუალებას იძლევა

მივაღწიოთ ადენომის მოცულობის მნიშვნელოვან შემცირებას, რაც დასტურდება 10-წლიანი დაკვირვების დროს ჩატარებული ულტრაბგერითი გამოკვლევების შედეგებით: პროცედურის შემდეგ საშუალო მოცულობამ შეადგინა 4,27 სმ³ თავდაპირველ - 21,12 სმ³ შედარებით, $p<0,00$, ავადმყოფობის რეციდივების გარეშე. გართულებების სიხშირემ, ლოკალური ტკივილებისა და ტრანზიტორული დისფონიის ჩათვლით, შეადგინა 0,07±0,02% შემთხვევა. პაციენტის ცხოვრების ხარისხი 12-თვიანი დაკვირვების პროცესში აღემატებოდა საწყისი მონაცემებით არსებულ ცხოვრების ხარისხს და ეს განსხვავება სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია (ფიზიკური კომპონენტი - 71,96 (71,35±72,84) ქულა მკურნალობის შემდეგ, მკურნალობამდე - 47,47 (47,18±47,82) ქულა ($Z=5711$, $p<0,00$); ფსიქიკური კომპონენტი - 81,35 (78,34±85,49) ქულა თერაპიის შემდეგ, პირველადი გამოკვლევის 53,00 (52,11±54,11) ქულასთან შედარებით $Z=-5,711$, $p<0,00$).

შესაბამისად, ფარისებრი ჯირკვლის ტოქსიკური ადენომის მკურნალობა ეთანოლით დესტრუქციის მეთოდით არის თერაპიის ეფექტური, უსაფრთხო, დაბალხარჯიანი მეთოდი, რომელიც პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე ახდენს მნიშვნელოვან დადებით ეფექტს.

ТРАНСФОРМАЦИЯ МИАСТЕНИИ В БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ ИЛИ ИХ СОЧЕТАНИЕ? (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Квирквелия Н.Б., Шакаришвили Р.Р., Канашвили Т.Т.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили,
Институт неврологии им. П.М. Сараджиишвили, Тбилиси Грузия

Теоретические и экспериментальные научные исследования, лежащие в основе патологических состояний и поиск закономерностей их развития, служит расширению теоретических концептуальных представлений о механизмах зарождения и развития различных заболеваний. Изучение патогенеза болезни увеличивает количество диагностических критериев, используемых в клинической практике, что в свою очередь, способствует своевременной и правильной диагностике и адекватной терапии заболеваний. Современные методы диагностики позволяют расшифровывать индивидуальный патогенез у пациентов, проводить мониторинг развития заболевания, оценивать риск-факторы, влияющие на тяжесть заболевания, осуществлять правильный контроль за назначением и приёмом препаратов.

Известно, что только выявление всех диагностических критериев делает диагноз несомненным. Однако, в медицинской литературе описаны случаи, при которых не выявляются типичные клиничко-лабораторные

данные, составляющие критерии диагностики данной нозологии [7,8]. Параллельно в клинической практике бывают случаи, когда правильный диагноз невозможно поставить даже при применении всех критериев современной диагностики. В некоторых наблюдениях у больных с определённой патологией обнаруживаются симптомы, заставляющие предполагать наличие другого заболевания [16]. Трудности для диагностики составляют случаи сочетания двух разных заболеваний.

Среди больных миастенией часто выявляется ряд других заболеваний аутоиммунной этиологии. На основании вышеизложенного, Simpson (1960) выдвинул гипотезу об аутоиммунной этиологии миастении. Самыми частыми болезнями этой группы являются различные варианты патологии щитовидной железы, среди которых аутоиммунный тиреоидит встречается в 19% случаев. Сочетание миастении с тиреотоксикозом отмечено в 10% случаев, гипотиреоз встречается в 1%. Ревматоидный артрит выявляется у 4% боль-

ных с миастенией. Описаны сочетания миастении с системной красной волчанкой [2,5], злокачественной анемией, витилиго, с рассеянным склерозом, нейромиотонией, постполиомиелитическим синдромом. На основании материала Института неврологии им. П.М. Сараджишвили среди 265 больных генерализованной формой миастении выявлено 7 случаев сочетания с рассеянным склерозом. В 13,6% случаев миастения была ассоциирована с полимиозитом, в 9,9% с различными нарушениями функции щитовидной железы, в 7,4% - с сахарным диабетом, в 18,5% - с различными аллергическими заболеваниями, в 1,2% - со злокачественными образованиями [20].

Основные трудности для диагностики составляют случаи, когда другие заболевания выходят на первый план в клинической картине, маскируя миастению. И даже при наличии всех диагностических критериев возникают некоторые вопросы относительно верного диагноза. Примером, которого может служить приведённое клиническое наблюдение, когда у больного миастенией спустя 4 года после постановления диагноза выявились клиничко-электронейромиографические характеристики бокового амиотрофического склероза (БАС).

Целью исследования явился анализ коморбидной патогенетической интерпретации миастении и бокового амиотрофического склероза как возможного единого aberrантного иммунного процесса, определить значимость детального клинического анализа и адекватных методов исследования, способствующих правильной диагностике и эффективному лечению.

Материал и методы. *Случай из практики.* Больной У. 75 лет обратился в нашу клинику в марте 2008 года с жалобами на опущение век, утомляемость при жевании, затруднение речи и глотания, слабость в руках. Заболевание развилось вскоре после острой респираторной инфекции в декабре 2006 года, когда больной отметил опущение правого века и двоение изображения. Спустя 2 месяца глазодвигательные нарушения исчезли. В августе 2007 года вновь появилось двоение, опустились веки с обеих сторон, больше слева. В октябре симптомы бесследно прошли.

В марте 2008 года наряду с глазодвигательными симптомами появились нарушение глотания, речи и жевания, слабость мышц шеи и рук.

В неврологическом статусе: асимметричный птоз, больше выраженный справа, ограничения движения глазных яблок к наружи, диплопия. Дизартрия, при разговоре выявлялась гнусавость. Затруднение жевания, глотания как жидкости, так и твёрдой пищи. Мягкое нёбо сокращается вяло, глоточный рефлекс угнетён. Снижена сила m. orbicularis oris, m. orbicularis oculi - 3/5 баллов, в mm. sternocleidomastoideus, в mm. trapezius, mm. pectoralis major, mm. latissimus dorsi - 2/5 баллов, mm. deltoideus - 3/5 баллов. Экскурсия грудной клетки снижена. Атрофий нет. Сухожильные рефлексы живые, равномерные, справа - рефлекс Бабинского. После физической нагрузки увеличиваются птоз и слабость в руках.

Спустя 40 минут после введения 1.7 мл 0,05% раствора прозерина отмечается уменьшение птоза и диплопии, исчезновение затруднений глотания и речи, увеличение силы мышц шеи и проксимальных отделов рук. Прозериновая проба расценена как положительная.

При исследовании нервно-мышечной передачи выявлен декремент амплитуды М-ответа при непрямой стимуляции с частотой 3 имп/с, в m. deltoideus, m. orbicularis oculi и в mm. abductor digiti quinti, соответственно -35%, -25% и -17%.

На основании анамнеза, клиничко электрофизиологических данных и результата фармакологического теста поставлен диагноз: миастения, тяжёлая генерализованная форма.

Назначено лечение калимином (60 мг) по 1 таблетке 3 раза в день, калийнормин по 1 таблетке 3 раза в день во время еды, верошпирон (25 мг) 1 таблетка 3 раза в день в течении 3 недель.

В ноябре 2008 года произведен контрольный осмотр на фоне рекомендованного ранее лечения. Отмечен регресс глазодвигательных расстройств, уменьшение нарушений глотания и речи.

Неврологический статус: правосторонний частичный птоз, диплопии нет. Сила в мимической мускулатуре и в нижних конечностях в пределах нормы. Сохраняется, но менее выражена слабость в проксимальных отделах рук и мышц шеи - 4/5 баллов. Глотание не нарушено, речь не изменена.

Иммунологическое исследование сыворотки крови показало увеличение концентрации аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) - 8,7 нмоль/л (норма <0,5 нмоль/л), что подтвердило правомерность диагноза миастении.

Компьютерная томография средостения выявила инволюцию вилочковой железы.

В январе 2009 года на фоне лечения вновь появились глазодвигательные нарушения, бульбарные расстройства, слабость мимической мускулатуры и проксимальных отделов рук.

Неврологический статус: асимметричный птоз, больше выраженный справа, офтальмопарез без диплопии. затруднения глотания, речи и жевания. Выраженная атрофия языка. Глоточный рефлекс снижен, мандибулярный - оживлён. Снижена сила в m. orbicularis oris, mm. orbicularis oculi - 4 балла, в mm. sternocleidomastoideus, mm. trapezius, mm. Pectoralis major, mm. latissimus dorsi - 2 балла, mm. deltoideus - 3 балла. Общий фон рефлексов - живой, спастичный. С обеих сторон вызывается патологический рефлекс Бабинского.

Назначено лечение глюкокортикоидами - преднизолон 100 мг однократный утренний приём, калимин 60 мг по 1 таблетке 3 раза в день, калийнормин по 1 таблетке 3 раза в день, верошпирон 25 мг по 1 таблетке 3 раза в день.

В ноябре 2009 года больной был осмотрен на фоне вышеуказанного лечения. Отмечено улучшение состояния, в частности - птоза и офтальмопареза нет. Улуч-

шились глотание и речь. Остается легкая гнусавость речи при длительном разговоре. Сила мимической мускулатуры нормальная, отмечается слабость проксимальных мышц рук и шеи.

Рекомендовано постепенное уменьшение дозы калимина до полной отмены препарата.

В июне 2010 года при повторном осмотре неврологический статус в основном был без изменений, однако отмечалась слабость в *m. quadriceps dex.* Обращали внимание отсутствие регресса бульбарных нарушений, отмечены слабость проксимальных мышц рук и шеи, атрофия языка, снижение глоточного и оживление мандибулярного рефлекса. Выявлялись также редкие фасцикуляции в *mm. deltoideus.* Это обстоятельство послужило поводом для проведения дополнительного электромиографического (ЭНМГ) обследования.

При исследовании *m. deltoideus dex.* игольчатыми электродами выявлено увеличение средней длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) до 17,5 мс (норма 12,8 мс) и повышение их средней амплитуды до 1723 мкВ (норма <1000 мкВ), наличие спонтанной активности двигательных единиц в виде бурных потенциалов фасцикуляций (ПФЦ) и фибрилляций (ПФ).

В *m. quadriceps femoris dex.* выявлено менее значительное увеличение средней длительности ПДЕ (15,7 мс) и средней амплитуды до 1569 мкВ. Зарегистрирована спонтанная активность в виде ПФ и бурных ПФЦ.

Полученные данные свидетельствуют о генерализованном поражении мотонейронов спинного мозга, грубые фасцикуляции на фоне слабо выраженного денервационно-реиннервационного процесса отражают высокую степень их поражения.

Рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона. К лечению добавлена тиаганма 600 мг по 1 таблетке в день.

В октябре 2010 года отмечалось ухудшение состояния с нарастанием выраженности нарушения глотания и речи, атрофии языка. Появились атрофии рук как в проксимальных мышцах, так и в мелких мышцах кистей. В динамике повысился общий рефлекторный фон. Фасцикуляции выявились в языке, в мимической мускулатуре, в мышцах конечностей. Сохраняется умеренный птоз справа и офтальмопарез без диплопии.

В ноябре 2010 года состояние ухудшилось за счёт затруднения дыхания и прогрессирования бульбарных расстройств. Усугубились атрофии мышц рук и выявилась атрофия *m. tibialis anterior dextra.* Больной был госпитализирован в реанимационное отделение с переводом на искусственную вентиляцию легких. Проведены пульс-терапия - внутривенным введением 1000 мг преднизолона, обменный плазмаферез. Принятые меры оказались неэффективными. Больной умер при явлениях угнетения сердечно-сосудистой деятельности.

Результаты и их обсуждение. Миастения и БАС характеризуются схожестью отдельных клинических

симптомов, но имеют различные патофизиологические механизмы, клиническое течение и исход.

Миастения является аутоиммунным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит аутоиммунным процесс, направленный против никотиновых АХР постсинаптической мембраны мышцы [4]. В настоящее время получены доказательства патогенетической неоднородности заболевания, что связано с разнообразием антигенных мишеней нервно-мышечного синапса [8], вовлечением в патологический процесс белковых структур мышцы, нейрональных холинорецепторов и ионных каналов аксона [19], различиями эффекторных воздействий аутоантител, вызывающих не только дефицит АХР на постсинаптической мембране, но и поражение функциональных свойств ионных каналов рецепторов [11], наличием патологии тимуса [1].

Совокупность результатов электрофизиологических, иммунологических и клинических исследований позволяет выделить 3 типа патологии синапса при миастении [21]. В основе I типа лежит дефицит АХР на постсинаптической мембране. Ведущим механизмом, приводящим к дефициту функционирующих АХР является аутоиммунный процесс комплемент-опосредованного лизиса постсинаптической мембраны; II тип патологии синапса - пресинаптический, при котором нарушение выделения медиатора может быть обусловлено не только аутоиммунным поражением, но и недостаточностью механизмов ауторегуляции медиатора на фоне изменения энергетического обеспечения секреторного аппарата в условиях паранеопластического процесса; III тип поражения обусловлен нарушением функциональных свойств ионных каналов АХР (серонегативная миастения). Основная патогенетическая мишень — рецептор постсинаптической мембраны — мышечная тирозинкиназа ("muscle specific kinase" - MuSK), который принимает участие в формировании кластеров АХР на постсинаптической мембране при участии аргина и рапсина. Поражение мимической, бульбарной и дыхательной мускулатуры составляет основу клинического паттерна серонегативной MuSK "плюс" миастении [8]. Часто выражены амиотрофии, атрофии мышц лица и языка [13]. Высказывается предположение о роли денервации, исходя из активности антител к MuSK, обуславливающих развитие денервационной модели поражения синаптического аппарата, что выявляется ангулярными атрофиями мышечных волокон, типичных для денервационных заболеваний [7]. Игольчатая ЭМГ выявляет мышечный тип поражения периферического нейромоторного аппарата - снижена средняя длительность ПДЕ, отмечается наличие единичной спонтанной активности.

БАС - неуклонно прогрессирующее, быстротекущее заболевание, вызываемое дегенерацией и гибелью мотонейронов. Клинически проявляется атрофиями мышц конечностей, мышечной слабостью, мышечными по-дёргиваниями, пирамидным синдромом и бульбарными нарушениями. При БАС не характерны

нарушения чувствительности, координации, глазодвигательные нарушения и функции тазовых органов. В 5-10% случаев БАС имеет генетическую основу, обусловленную точечной мутацией SOD1-гена, кодирующего Cu/Zn-супероксидазу. Выявлен также БАС, связанный с 2q33-q35 хромосомой. В остальных случаях БАС причина заболевания до конца не изучена.

Как уже отмечалось выше, несмотря на схожесть отдельных клинических симптомов миастении и БАС, между ними достоверные отличия. У 90% больных с миастенией отмечаются глазодвигательные расстройства, которые нехарактерны для БАС [9]. Однако, Pinto и Carvallio [18] описали 2 больных БАС с птозом и диплопией, не проявляющих реакцию на приём антихолинэстеразных (АХЭ) и глюкокортикоидных препаратов. Больные также не имели антител к АХР и антитела тимома. ЭНМГ исследование выявило у них нарушение нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза. Авторы предположили возможность сочетания БАС с глазной формой миастении. Аналогичное сочетание опубликовано в 2011 году Parvaiz с соавт. [17].

Патологическая мышечная утомляемость – типичный симптом миастении, также может выявляться у пациентов с БАС [19]. Атрофия мышц – классический симптом БАС, отмечается у 5% пациентов с миастенией [15]. У больных с MuSK – позитивной и серонегативной по отношению к АХР формами миастении могут наблюдаться атрофия мышц лица и языка. Характерные для БАС мышечные фасцикуляции у больных миастенией могут проявляться только на фоне передозировки антихолинэстеразных препаратов [9]. У пациентов с тимоматенной миастенией часто наблюдается оживление сухожильных рефлексов, однако оно не сопровождается появлением патологических рефлексов как у пациентов с БАС.

Нарушение речи у больных с миастенией чаще проявляется гнусавостью, у больных с БАС – дизартрией. При миастении двигательные расстройства связаны с утомляемостью и отдых восстанавливает силу.

Анализ приведенного нами случая БАС у больного с миастенией показывает, что болезнь дебютировала характерными для миастении глазодвигательными нарушениями, которые в последующем приняли ремиттирующий характер, с частыми и длительными периодами эксацербации. Выявлен положительный эффект антихолинэстеразных препаратов. В последствии генерализация процесса наряду с глазодвигательными нарушениями и птозом, расстройства глотания, жевания, речи, слабость мышц шеи, конечностей, проявление декремента М-ответа при низкочастотной стимуляции составили симптомокомплекс, позволяющий с высокой степенью надежности диагностировать генерализованную форму миастении. Отмечался эффект от терапии калимином и улучшение состояния на фоне приема глюкокортикоидных препаратов. Диагноз миастении подтверждался также повышением концентрации аутоантител к АХР. Таким образом, имелись все критерии

для подтверждения диагноза миастении: клинические, иммунологические, электрофизиологические и фармакотерапевтические. одновременно, на фоне приема глюкокортикоидных и АХЭ препаратов сохраняющиеся дизартрия, слабость в проксимальных мышцах рук и четырехглавой мышцы бедра, резвившиеся на исходе второго года заболевания, атрофия языка и мышечные фасцикуляции (на фоне отмены АХЭ препаратов) послужили поводом для проведения ЭНМГ исследования с концентрическими игольчатыми электродами. Полученные данные указывают на поражение мотонейронов спинного мозга. Дальнейшее фатальное течение заболевания со стремительным прогрессированием бульбарных и двигательных расстройств, появлением мышечных атрофий и степень выраженности фасцикуляции подтверждает диагноз БАС.

Закключение. Клинико-лабораторный анализ проведенного наблюдения позволяет предположить возможность коморбидной патогенетической интерпретации миастении и БАС, что может быть результатом единого абберантного иммунного процесса. Как при миастении, так и при БАС выявлен дефицит Т-клеток, отмечаются повышение активности с атрофией ассоциированных атрогенов, аномалии нейрональных синтаз оксида азота. Иммуноглобулин, выделенный из крови пациентов с БАС, активирует рецепторы ацетилхолина, что в свою очередь, влияет на иннервацию и реиннервацию мышечных волокон. Иммуноглобулин также селективно взаимодействует с кальциевыми каналами и меняет их функцию [22].

Известно, что в крови больных миастенией повышен титр антител против HSP70 (Heat Shock Proteins). [10] HSP70 способствует сохранению правильной конформации клеточных белков [12]. Анти HSP70 антитела нарушают функцию HSP70, чем и способствуют образованию белков неправильной конформации. что по современным литературным данным является основной причиной развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БАС [2]. Экспериментально установлена, что нервно-мышечное соединение и мышцы могут быть первой мишенью поражения при БАС. Между тем по гипотезе (“dying-back”) нарушение нервно-мышечной передачи и поражение постсинаптической мембраны у больных миастенией вызывает дегенерацию верхнего и нижнего мотонейрона и высокий риск развития БАС [22].

Таким образом, относительно сочетания или трансформации миастении в БАС высказаться однозначно сложно, хотя более предположительно последнее. Описанный случай интересен в том плане, что не всегда выявление всех диагностических критериев способствует верной постановке диагноза. Сочетание или трансформация болезней, не частые явления и только детальный клинический анализ и адекватные методы исследования способствуют правильной диагностике и адекватному лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. რ. შაქარაშვილი, ნ. კვირკველია. ლექტროკლინიკური ნეირომოდულირება. თბილისი: ნეკერი 2010; 523.
2. Щербакова Н.И. Патогенетические обоснования стратегии и тактики лечения миастении. // Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М.:2008; 47.
3. Berril Aknin S.. Role of the thymus in autoimmune myasthenia gravis. *Clinical & Experimental Neuroimmunology*. 2016. V:7,I:3. P:226-237.
4. Brundin P., Melki R., Kopito R.. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010 Apr; 11(4): 301–307.
5. Chang SH., Tsai YX., Chen TF., Wu WC., Chen PL., Lu JY.. A 49-Year-Old Man with Combined Myasthenia Gravis, Autoimmune Thyroiditis and IgG4 Orbitopathy. *Translational Biomedicine* ISSN 2172-0479. 2017 Vol.8 No.4:140.
6. Conti-Fine B.M., Kaminski H.J. Myasthenia gravis: past, present and future // *J Clin Invest.* 2006.-V.116. - N 11 – P. 2843-2854.
7. Delmont E., Azulay J.P., Giorgi R. et al, Multifocal motor neuropathy and without conduction block: a single entity // *Neurology*. – 2006. – Vol.22. – N67(4).-P.592-596.
8. Deymeier F., Gungor-Tuncer O., Yilmaz V. et al. Clinical comparison of anti-MuSK and anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis // *Neurology*.-2007.-Vol.68.-P.609-611.
9. Engel W.K., Festoff B.W., Patten B.W., Swerdlow M.L., Newball H.H., Thompson M.D. Myasthenia gravis // *Ann Intern Med.* 1974.-V. 81. - N 2 – P.225-246.
10. Farrugia M.E., Kennett R.P., Hilton-Jones D., Newsom-Davis J., Vincent A. Quantitative EMG of facial muscles in myasthenia patients with MuSK antibodies // *Clin Neurophysiol.* 2007.-V.I.18. - N 2 – P.269-277.
11. Grob D., Brunner N., Namba T., Pagula M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37;2:141-149.
12. Helgeland G., Petzold A., Hoff JM., Gilhus NE., Plant GT., Romi FR.. Anti-Heat Shock Protein 70 antibody levels are increased in myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome, *J Neuroimmunol.* 2010 Aug 25;225(1-2):180-3.
13. Hughes B.W., Kusner L.L., Kaminski H.J. Molecular architecture of the neuromuscular junction // *Muscle Nerve.* 2006. - V.33. - N 4 -P.445-461.
14. Mayer MP. Hsp70 chaperone dynamics and molecular mechanism. *Trends Biochem. Sci.*, 2013 Oct; 38(10): 507-514.
15. Newsom-Davis J. Neuromuscular junction channelopathies; a brief overview // *Acta Neurol. Belg.* 2005. -V. 105. - N 4 – P.181-186.
16. Nikolic A., Vidosava Rakocevic Stojanovic, Stanka Romac, Dusanka Savic, Ivana Basta, Dragana Lavrnjic. The Coexistence of Myasthenia Gravis and Myotonic Dystrophy Type 2 in a Single Patient. *J Clin Neurol.* 2013 Apr; 9(2): 130–132.
17. Parvaiz AS., Iffat H., Shabeen FS.. Myasthenia gravis with motor neurone disease. *African Journal of Neurological Sciences* 2011 - Vol. 30, No 1.
18. Pinto S., de Carvalho M.. Amyotrophic lateral sclerosis patients and ocular ptosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2008 Feb;110(2):168-70.
19. Restivo D., Bianconi C., Ravenni R., Grandis D., ALS and Myasthenia: On unusual association in patient treated with riluzole. *Muscle/Nerve* 2000;23;2:294-295.
20. Sanadze A.G. Миастения и миастенические синдромы. М.: 2012.-255с P.
21. Sanadze A.G., Sidnev D.V., Sokolova V.I., Диагностика и лечение кризов у больных миастенией. М.: 2005.-24.
22. Tai H., Cui L., Guan Y., Liu M., Li X., Huang Y., Yuan J., Shen D., Li D., Zhai F.. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Review of Two Cases and the Associated Literature. *Front Neurol.* 2017; 8: 218.
23. Tamer S., Gokce Gunes HN., Gokcal E., Yoldas TK.. Coexistence of autoimmune diseases and autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Neurol India.* 2016;64(1):45-49.

Transformation or Coexistence of Myasthenia Gravis and Amyotrophic Lateral Sclerosis.

SUMMARY

TRANSFORMATION OF MYASTHENIA GRAVIS INTO AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, OR THEIR CONCOMITANCE? (CASE REVIEW)

Kvirkvelia N., Shakarishvili R., Kanashvili T.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, P. Sarajishvili Institute of Neurology, Georgia

The authors present a case of 75-year-old male patient with typical clinical and electroneuromyographic signs of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), manifested in 4 years after a diagnosis of generalized Myasthenia Gravis (MG) had been made. The aim of the article is to assess the possibility of pathogenetic integrated comorbidity of MG and ALS, which may have resulted from a common aberrant immune process and to emphasize the importance of detailed clinical analysis and adequate diagnostic methods essential for correct diagnosis and treatment. Only several cases of coexistence of MG and ALS have been described in medical literature. Exploring the pathogenetic association between MG and ALS may lead to dysregulation of the immune system. Deficiency of T-regulatory cells, increased activity of atrophy-related atrogens, anomalies of neuronal nitric oxide synthase can be found in both diseases. Immunoglobulin isolated from ALS patients can affect neuromuscular junction and activate AChRs, which plays an important role in the innervation and re-innervation of muscle fibers. Immunoglobulin also changes the function of Ca²⁺ channels.

Blood level of circulatory Heat Shock Protein 70 (HSP70) antibodies in MG patients is elevated. HSP70 maintains normal conformation of cell proteins. Conversely, HSP70 antibodies cause HSP70's dysfunction and therefore, abnormal protein synthesis, which can be the main reason of neurodegenerative diseases, such as ALS.

Experimental evidence indicates, that muscle and neuromuscular junctions may be initial targets of ALS. According to the “dying-back” hypothesis, neuromuscular junction damage and failure in MG patients may precede lower and upper motor neuron loss, and thus increase risk of developing ALS. Pathogenetic mechanisms of MG and ALS are the subjects of further studies. Refining the etiology of these two diseases will answer the question whether it is a transformation or a coexistence of MG and ALS in our case.

The presented case demonstrates, that in spite of meeting all diagnostic criteria it is, sometimes, impossible to make the correct diagnosis. Only a detailed clinical analy-

sis and adequate diagnostic methods contribute to correct diagnosis and adequate therapy.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Myasthenia.

РЕЗЮМЕ

ТРАНСФОРМАЦИЯ МИАСТЕНИИ В БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ ИЛИ ИХ СОЧЕТАНИЕ? (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**Квирквелия Н.Б., Шакаришвили Р.Р.,
Канахвили Т.Т.**

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт неврологии им. П.М. Сараджишвили, Тбилиси Грузия

В статье описан случай, когда у 75-летнего больного спустя 4 года после установления диагноза миастении выявились клиничко-электронейромиографические признаки бокового амиотрофического склероза (БАС).

Клиничко-лабораторный анализ приведенного наблюдения позволяет предположить возможность коморбидной патогенетической интерпретации миастении и БАС, что может быть результатом единого абберантного иммунного процесса. Как при миастении, так и при БАС выявлен дефицит Т-клеток, отмечается повышенная активность с атрофией ассоциированных атрогенов, аномалии нейроновых синтаз оксида азота. Иммуноглобулин, выделенный из крови пациента с БАС, активирует рецепторы ацетилхолина, что, в свою очередь, влияет на иннервацию и реиннервацию мышечных волокон. Иммуноглобулин также селективно взаимодействует с кальциевыми каналами и меняет их функцию. Известно, что в крови больных миастенией повышен титр антител против HSP70 (Heat Shock Proteins). HSP70 способствует сохранению правильной конформации клеточных белков. Анти HSP70 антитела нарушают функцию HSP70, чем и способствуют образованию белков неправильной конформации, что согласно современным литературным данным является основной причиной развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе и БАС. Экспериментально установлено, что нервно-мышечное соединение и мышцы могут быть первой мишенью поражения при БАС. Между тем, по гипотезе “dying-back” нарушение нервно-мышечной передачи и поражение постсинаптической мембраны у больных миастенией вызывает дегенерацию верхнего и нижнего мотонейрона и является риск-фактором развития БАС.

Таким образом, относительно сочетания или трансформации миастении в БАС высказаться однозначно сложно, хотя более предположительно последнее. Описанный случай заслуживает интерес в том плане, что не всегда выявление всех диагностических критериев способствует верной постановке диагноза.

Сочетание или трансформация болезней - нечастые явления и только детальный клинический анализ и адекватные методы исследования способствуют правильной диагностике и адекватному лечению.

რეზიუმე

მიასტენიის და გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზის თანაარსებობა თუ ტრანსფორმაცია? (კლინიკური შემთხვევა)

ნ. კვირკველია, რ. შაქარიშვილი, თ. კანაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; პ. სარაჯიშვილის სახ. ნევროლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ნაშრომში აღწერილი შემთხვევა ეხება 75 წლის მამაკაცს, რომელსაც მიასტენიის გენერალიზებული ფორმის დიაგნოზირებიდან 4 წლის შემდეგ გამოუვლინდა გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზის (გას-ის) სახასიათო კლინიკურ-ელექტრონეირომიოგრაფიული მანკებლები.

ნაშრომის მიზანს შეადგენდა მიასტენიისა და გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზის, როგორც საერთო აბერანტული იმუნოლოგიური პროცესის კომორბიდული პათოგენეზური ინტერპრეტაციის ანალიზი და კიდევ ერთხელ გაგვესვა ხაზი დეტალური კლინიკური ანალიზის და ადეკვატური კვლევის მეთოდების გამოყენების მნიშვნელობისათვის სწორი დიაგნოზისა და მკურნალობის მიმართებაში.

სამედიცინო ლიტერატურაში გას-ის და მიასტენიის თანაარსებობის მხოლოდ ერთეული შემთხვევებია აღწერილი. გას-სა და მიასტენიას შორის პათოგენეზური კავშირის ძიებას მივყავართ იმუნური სისტემის რეგულაციის დარღვევამდე. ორივე დაავადების დროს გამოვლენილია T-უჯრედული დეფიციტი, ატროფიასთან ასოცირებული ატროგენების გააქტიურება, ნეირონული აზოტის ოქსიდის სინთაზას ანომალიები. გას-ით დაავადებული პაციენტის იმუნოგლობულინი მოქმედებს ნერვულოზთან გადაცემაზე და ააქტიურებს აცეტილქოლინის რეცეპტორებს, რაც თავის მხრივ, ზემოქმედებას ახდენს კუნთებში ინერვაციის და რე-ინერვაციის პროცესებზე. იმუნოგლობულინი ასევე ცვლის Ca-ის არხების ფუნქციას. ცნობილია, რომ მიასტენიით დაავადებულთა სისხლის შრატში მომატებულია მოციკულირე სითბური შოკის ცილების (HSP70) წინააღმდეგ მიმართული ანტისხეულების ტიტრი (anti HSP70 ანტისხეულები) სითბური შოკის ცილები უჯრედებში ცილების სწორი კონფორმაციის შენარჩუნებას უწყობს ხელს, ხოლო ანტი-HSP70 ანტისხეულები იწვევს HSP70-ის ფუნქციის მოშლას, რაც ხელშემწყობ წინაპირობას ქმნის არასწორი კონფორმაციის ცილების წარმოსაქმნელად. არასწორი კონფორმაციის ცილების

წარმოქმნა, დღეს არსებული მონაცემების თანახმად, ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, მათ შორის გას-ის განვითარების ძირითადი მიზეზია.

ექსპერიმენტული კვლევებით ასევე დადასტურებულია, რომ კუნთები და ნერვოვანი სინაფსი შესაძლოა გას-ის დროს დაზიანების პირველი სამიზნე გახდეს. “Dying back” ჰიპოთეზის თანახმად კი ნერვოვანი გადაცემის და შესაბამისად, პოსტსინაფსური მემბრანის დაზიანება მიასთენიით დაავადებულებში იწვევს ქვედა და ზედა მოტორიკის დაზიანებას და გას-ის განვითარების მაღალ რისკს.

მიასთენიის და გას-ის პათოგენეზური მექანიზმები საბოლოოდ არ არის დადგენილი და

მრავალი მეცნიერის სკრუპულოზური კვლევის საგანია, როდესაც ფარდა აეხდება ამ ორი დაავადების ეტიოლოგიურ საფუძვლებს, ჩვენ მიერ წამოტრილი საკითხიც, მიასთენიისა და გას-ის თანაარსებობისა თუ ტრანსფორმაციის შესახებ, საბოლოოდ გადაიჭრება.

მოყვანილი დაკვირვება გვიჩვენებს, რომ ყველა სადიაგნოზო კრიტერიუმის გამოვლენის შემთხვევაშიც კი ყოველთვის ვერ ხერხდება სწორი დიაგნოზის დასმა. მხოლოდ დეტალური კლინიკური ანალიზის და ადეკვატური კვლევის მეთოდების გამოყენებით შესაძლებელია მაქსიმალურად ავიცილოთ დიაგნოსტიკური შეცდომები და ეფექტურად წარვმართოთ დაავადების მკურნალობა.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Забара А., Селезнева С., Дубина С., Синяченко О.

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Системная склеродермия (ССД) или системный склероз (склеродерма) – заболевание соединительной ткани, характеризующееся распространенной васкулопатией макро- и микроциркуляторного русла с прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, наличием циркулирующих антител к различным аутоантигенам [1,4,6]. За счет сосудистых расстройств ССД характеризуется существенным ухудшением качества жизни больных [8], прогрессирующим течением, высокими уровнями инвалидизации и смертности [7,11].

ССД сопровождается выраженными нарушениями реологических свойств крови (РСК) [5], показатели которых используются в качестве контроля за эффективностью применения при ССД вазодилататоров [9]. В контексте сывороточного звена РСК ее модуль вязкоэластичности (VE) определяется изменениями поверхностного натяжения (ST) [12]. Нарушения реологических характеристик сыворотки крови при ССД тесно связаны с эндотелиальной дисфункцией сосудов [3], что проявляется повышением параметров эндотелиемии, сывороточных факторов роста и моноцитарного хемоаттрактантового белка 1 [10]. Нарушения функции эндотелия при ССД в первую очередь определяют микроциркуляторные расстройства [2]. Изменения РСК при разных формах ССД не установлены, остается неизвестной связь морфологических признаков сосудистых повреждений кожи и экстракардиальных проявлений заболевания с физико-химическим реологическим состоянием сыворотки.

Целью данного исследования является оценка изменений сывороточного звена реологических свойств крови при клинико-морфологических вариантах течения лимитированной и диффузной форм системной склеродермии.

Материал и методы. Под наблюдением находились 63 больных ССД в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем $41,7 \pm 1,51$ лет), среди которых было 11,1% мужчин и 88,9% женщин. В 27 (42,9%) случаях имела место лимитированная форма ССД, в 36 (57,2%) – диффузная. Продолжительность заболевания составила $11,0 \pm 0,88$ лет. I степень активности патологического процесса установлена у 41,3% от числа больных, II – у 38,1%, III – у 20,6%, причем у обследованных с диффузной формой ССД она была достоверно выше, антиопоизомеразные-1 антитела (aSc170) обнаружены в сыворотке крови 77,8% от числа пациентов, антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (aDNA) – у 63,5%, к кардиолипину (aCL) – у 17,5%. Синдром Рейно установлен в 92,1% случаев, поражение суставов – в 85,7%, сердца – в 82,5%, кожи – в 76,2%, легких – в 63,5%, пищевода – в 61,9%, скелетных мышц – в 39,7%, периферической нервной системы – в 38,1%, почек – в 34,9%, печени – в 30,2%, центральной нервной системы – в 28,6%. Показатель индекса тяжести течения ССД (WDI) составил $205 \pm 0,187$ о.е., а индекс прогрессирования заболевания (PDI) – $0,57 \pm 0,043$ о.е. WDI оценивали по формуле: $WDI = (\Sigma S : n) \times A$, где ΣS – сумма баллов всех клинических признаков ССД, n – число признаков, A – степень активности заболевания. PDI высчитывали по формуле: $PDI = (\Sigma S : n) : \lg T$, где $\lg$ – десятичный логарифм, T – длительность заболевания (годы).

Иммуноблотовым методом определяли уровни aSc170, aDNA и aCL («Euroline-Euroimmun», Германия). РСК оценивали методом межфазной тензиореометрии с определением поверхностных параметров вязкости (SV), упругости (SE), модуля вязкоэластичности (VE), натяжения (ST) и релаксации (SR) сыворотки крови, ис-

пользуя компьютерный тензиометр «PAT2-Sinterface» (Германия). В качестве контроля аналогичные показатели исследованы у 52 практически здоровых лиц (18 мужчин и 34 женщин в возрасте 17-65 лет). Кроме того, еще одну контрольную группу составили 42 больных с ограниченной склеродермией (ОСД), среди которых было 10 мужчин и 32 женщины в возрасте от 17 до 60 лет.

У 37 больных (32 женщины и 5 мужчин) в возрасте от 15 до 67 лет (в среднем $42,8 \pm 2,03$ лет) выполнена микроинцизионная биопсия кожи. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Для изучения кожных сосудов гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, а степень поражения отдельных васкулярных структур оценивали в баллах (от 0 до 3), подсчитывая интегральный средний показатель повреждений (СПП) по формуле: $СПП = (a+2b+3c):(a+b+c+d)$, где «a, b, c» – число больных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, а «d» – число лиц с отсутствием данного признака.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена путем компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла, критерии дисперсии Брауна-Форсайта и Уилкоксона-Рао (WR), различий Стьюдента и Макнемара-Фишера (χ^2), а также достоверности статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение. У больных ССД показатели SV сыворотки крови составили $15,8 \pm 0,23$ мН/м, SE – $38,2 \pm 1,42$ мН/м, VE – $25,9 \pm 0,57$ мН/м, ST – $47,1 \pm 0,71$ мН/м, SR – $113,0 \pm 3,17$ с. По сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, установлено достоверное повышение на 10% параметра ST и на 9%

VE при уменьшении значений SE на 11%, что ($<M \pm SD>$ здоровых) соответственно обнаружено в 65,8%, 7,9% и 27,0% случаев.

В сравнении со здоровыми людьми (таблица), при ОСД констатируется лишь достоверное снижение показателя статического (равновесного) ST (отражает накопление в крови сурфактантов – поверхностно-активных белковых и липидных веществ), тогда как при лимитированной и диффузной формах ССД зарегистрировано не уменьшение, а повышение этого параметра межфазной тензиореометрии (возможно, за счет повышения концентраций небелковых азотистых продуктов и неорганических веществ) на фоне угнетения упругих свойств крови. Необходимо отметить, что последние два физико-химических параметра РСК при ССД отличались не только от здоровых людей, а и от больных ОСД, причем сказанное касалось как лимитированной, так и диффузной формы заболевания. Кроме того, только в случаях диффузной ССД наблюдалось повышение VE. Непараметрический анализ Макнемара-Фишера выявил при разных вариантах течения ССД статистические отличия вязкоэластических и релаксационных свойств крови. На рис. 1 представлены отличия интегральных трехмерных гистограмм вязкоэластических характеристик ($SV+SE+VE$) у здоровых, больных ОСД, лимитированной и диффузной формами ССД.

По результатам выполненного многофакторного анализа Уилкоксона-Рао, форма ССД не оказывает влияния на интегральное состояние РСК. Отсутствуют различия СПП сосудов кожи при лимитированной и диффузной формами ССД, который соответственно составляет $5,9 \pm 1,06$ о.е. и $6,9 \pm 0,83$ о.е. На интегральные морфологические признаки поражения сосудов кожи оказывают воздействие длительность заболевания, показатели аScI70 и аCL. Как свидетельствует однофакторный анализ Брауна-Форсайта, продолжительность болезни влияет на степень утолщения стенок сосудов, нейтрофильной периваскулярной инфильтрации, пролиферации интимы и появление экстравазации эри-

Таблица. Показатели РСК у здоровых людей, больных ОСД, лимитированной и диффузной формами ССД ($M \pm m$)

Показатели РСК	Группы обследованных			
	здоровые (n=52)	больные ОСД (n=42)	больные ССД	
			лимитированная форма (n=27)	диффузная форма (n=36)
SV, мН/м	$15,5 \pm 0,24$	$15,9 \pm 0,30$	$15,7 \pm 0,38$	$15,9 \pm 0,23$
SE, мН/м	$42,8 \pm 0,69$	$43,7 \pm 1,30$	$37,4 \pm 2,20$ ***	$38,8 \pm 1,87$ ***
VE, мН/м	$23,7 \pm 1,05$	$24,6 \pm 1,43$	$24,8 \pm 1,02$	$26,8 \pm 0,60$ *
ST, мН/м	$42,7 \pm 0,28$	$41,6 \pm 0,32$ *	$47,0 \pm 0,77$ ***	$47,2 \pm 1,33$ ***
SR, с	$114,0 \pm 3,21$	$118,1 \pm 4,34$	$111,3 \pm 3,03$	$114,2 \pm 5,09$

примечание. * - различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны ($p < 0,05$);

** - различия между аналогичными показателями у больных ОСД и ССД статистически достоверны ($p < 0,05$)

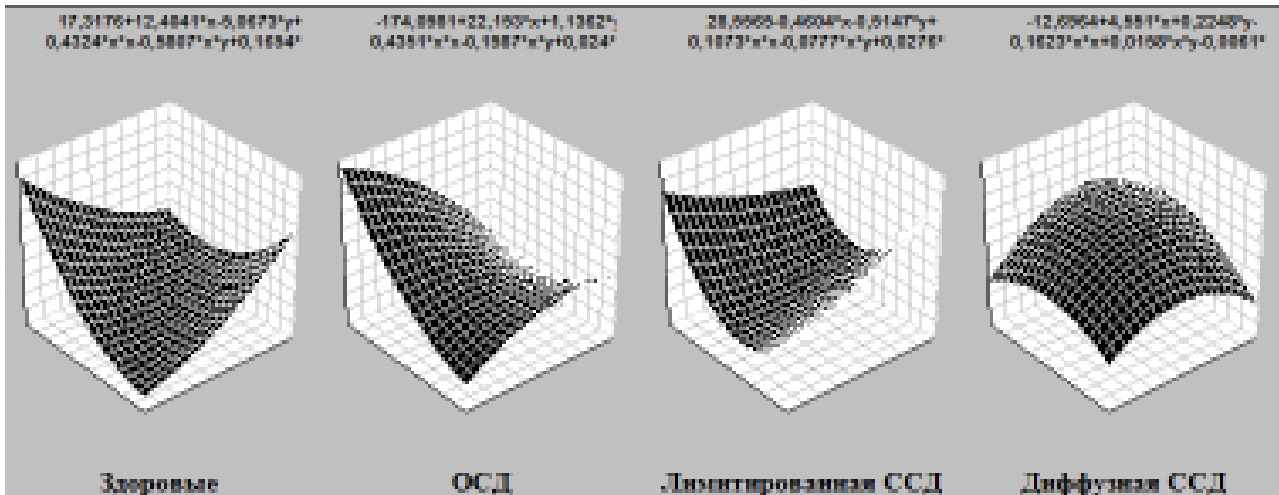


Рис. 1. Различия интегральных трехмерных гистограмм вязкоэластичных свойств крови (SV+SE+VE) у здоровых людей, больных ОСД и ССД

троцитов, значения aSc170 – на уровни лимфогистиоцитарной инфильтрации и фибриноидного набухания сосудистой стенки, параметр aCL – на пролиферацию эндотелия, лимфогистиоцитарную периваскулярную инфильтрацию, степень фибриноидного некроза и тромбозирования сосудов, aDNA – на характер мукоидного набухания.

Как видно из рис. 2-3, при диффузной форме ССД на 25% чаще выявлено мукоидное набухание стенок сосудов, в 2,2 раза – фибриноидное набухание и в 2,7 раза – периваскулярное наличие фибробластов, что продемонстрировал сравнительный анализ Макнемара-Фишера. Анализ Уилкоксона-Рао показал влияние на интегральные параметры РСК пролиферации сосуди-

стой интимы и лимфогистиоцитарной инфильтрации стенки сосудов, а параметрический корреляционный анализ Пирсона – при лимитированной форме ССД прямую связь с СПП сосудов кожи и обратное соотношение с SR. Дисперсионный анализ позволил установить у больных с лимитированной формой ССД влияние SE и ST на тяжесть кожного синдрома, а в случаях диффузной ССД такая зависимость касалась СПП от SV и SR.

На тяжесть клинико-морфологических проявлений кожного синдрома у больных ССД оказывают достоверное влияние релаксационные свойства крови, а с показателем ее упругости (эластичности) существует прямая корреляционная связь Кендалла. С учетом выполненной статистической обработки полученных

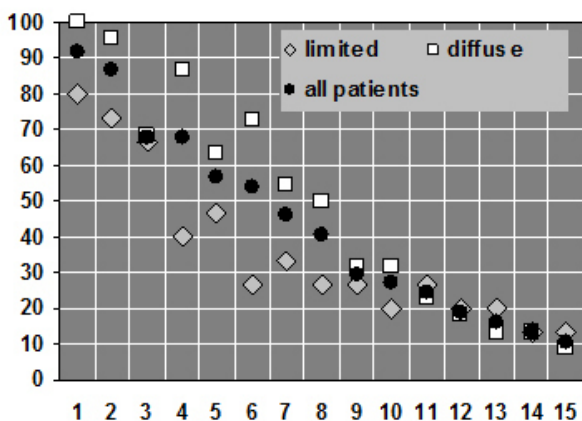


Рис. 2. Частота отдельных морфологических признаков поражения кожи у больных лимитированной и диффузной ССД (%)

- 1 – мукоидное набухание сосудов, 2 – утолщение стенок сосудов, 3 – пролиферация эндотелия сосудов, 4 – фибриноидное набухание сосудов, 5 – внутрисосудистая агрегация эритроцитов и тромбоцитов, 6 – периваскулярное скопление фибробластов, 7 – лимфогистиоцитарная периваскулярная инфильтрация, 8 – лимфогистиоцитарная инфильтрация стенки сосудов, 9 – фибриноидный некроз сосудов, 10 – нейтрофильная инфильтрация сосудов, 11 – пролиферация сосудистой интимы, 12 – нейтрофильная периваскулярная инфильтрация, 13 – гигантоклеточная инфильтрация сосудов, 14 – эозинофильная инфильтрация сосудов, 15 – экстравазация эритроцитов

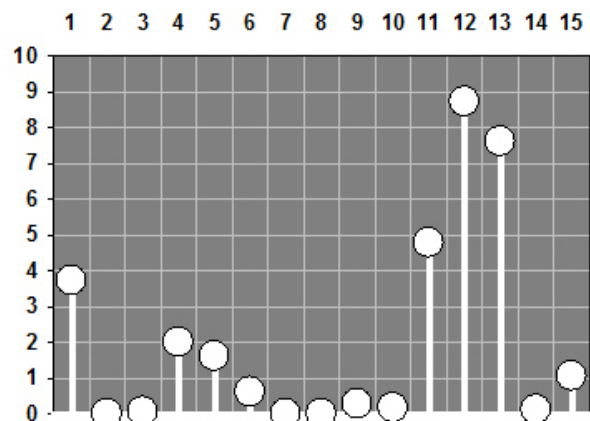


Рис. 3. Отличия лимитированной и диффузной форм ССД по частоте признаков поражения кожи (□2)

данных исследования сделано заключение, имеющее определенную практическую направленность: при лимитированной форме ССД показатель $SE < 30$ мН/м, а при диффузной $SR > 140$ с (соответственно $< M-SD$ и $> M+SD$ значений соответствующих групп) являются прогнознопозитивными в отношении тяжести морфологических изменений кожи.

Отобраны те морфологические признаки поражения кожи и экстрадермальные проявления ССД, которые одновременно ассоциировались с параметрами РСК по данным дисперсионного анализа Брауна-Форсайта и корреляционного Кендалла. Независимо от формы ССД установлены дисперсионно-корреляционные связи гигантоклеточной инфильтрации сосудов с вязкоэластичными свойствами крови. В случаях лимитированной ССД с VE прямо ассоциируется лимфогистиоцитарная периваскулярная инфильтрация, а при диффузной – степень пролиферации интимы. У больных с первым вариантом течения заболевания уровень ST определяет появление периваскулярной нейтрофильной инфильтрации со скоплением фибробластов и развитием фибриноидного некроза сосудистой стенки, а при втором – лимфогистиоцитарной периваскулярной инфильтрации.

Если у пациентов, страдающих лимитированной формой заболевания, развитие склеродермической кардиомиопатии тесно связано с вязкоэластичными свойствами крови, то при диффузной форме параметры SV определяют возникновение пневмопатии (интерстициальный пневмофиброз, легочная гипертензия), а уровень ST – хронической нефропатии. Следует подчеркнуть, что по данным анализа Брауна-Форсайта в наблюдениях лимитированной формы патология легких зависит от ST, тогда как изменения со стороны сердца при диффузной ССД – от SE. Если у больных с первым вариантом течения болезни нарушения возбудимости миокарда связаны с VE, а изменения электрической проводимости сердца с ST, то при втором - релаксационные свойства крови влияют на уровень давления в легочной артерии и формирование диастолической дисфункции левого желудочка.

Как свидетельствует параметрический анализ Пирсона, в группе больных с лимитированной формой ССД темпы прогрессирования заболевания прямо коррелируют с параметром SV, а тяжесть течения болезни – обратно соотносится с SE, тогда как WDI при диффузной форме – с ST.

Выводы.

1. ССД сопровождается нарушениями РСК, которые проявляются в повышении показателей VE у 8% от числа больных и ST у 66% на фоне уменьшения уровня SE у 37%, причем параметры поверхностной упругости и межфазной активности отличаются не только от аналогичных у здоровых лиц, а и у больных ОСД.

2. Изменения VE преобладают при диффузной форме заболевания в сравнении с лимитированной.

3. У больных лимитированной и диффузной формами ССД имеют место различные дисперсионно-корреляционные связи РСК с тяжестью поражения кожи и экстрадермальными проявлениями ССД (патология сердца, легких, почек).

4. Эластичные и релаксационные характеристики крови обладают прогностической значимостью соответственно в случаях лимитированной и диффузной форм болезни.

Перспективы дальнейших исследований. Представленные в работе сведения диктуют необходимость дальнейшего изучения РСК в дебюте ССД для улучшения оценки тяжести и прогнозирования течения не только кожных, а и экстрадермальных признаков заболевания, что, возможно, повысит качество контроля за эффективностью лечебных мероприятий и позволит разработать новые подходы к патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bei Y, Hua-Huy T, Nicco C, Duong-Quy S, Le-Dong NN, Tiev KP, Chéreau C, Batteux F, Dinh-Xuan AT. RhoA/Rho-kinase activation promotes lung fibrosis in an animal model of systemic sclerosis. *Exp Lung Res* 2016;42(1):44-55.
2. Da Silva IF, Teixeira A, Oliveira J, Almeida R, Vasconcelos C. Endothelial dysfunction, microvascular damage and ischemic peripheral vasculopathy in systemic sclerosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017;27(1):215-20.
3. Dooley A, Gao B, Bradley N, Abraham DJ, Black CM, Jacobs M, Bruckdorfer KR. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology* 2006;45(6):676-84.
4. Gumuchian ST, Peláez S, Delisle VC, Carrier ME, Jewett LR, El-Baalbaki G, Fortune C, Hudson M, Impens A, Körner A, Persmann J, Kwakkenbos L, Bartlett SJ, Thoms BD. Exploring sources of emotional distress among people living with scleroderma: A focus group study. *PLoS One* 2016;11(3):0152419. doi: 10.1371/journal.pone.0152419.
5. Harris ES, Meiselman HJ, Moriarty PM, Weiss J. Successful long-term (22 Year) treatment of limited scleroderma using therapeutic plasma exchange: Is blood rheology the key? *Clin Hemorheol Microcirc* 2016;23(6):172-6.
6. Jiang M, Yu Y, Luo J, Gao Q, Zhang L, Wang Q, Zhao J. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells expressing thiodoxin 1 attenuate bleomycin-induced skin fibrosis and oxidative stress in scleroderma. *J Invest Dermatol* 2017;26(1):172-8. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.011.
7. Morita Y, Muro Y, Sugiura K. Results of the health assessment questionnaire for Japanese patients with systemic sclerosis--measuring functional impairment in systemic sclerosis versus other connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2017;25(3):367-72.
8. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M. Determinants of unemployment amongst Australian systemic sclerosis patients: results from a multicentre cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;100(5):79-84.
9. Ruaro B, Smith V, Sulli A, Decuman S, Pizzorni C, Cutolo M. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis. *Korean J Intern Med* 2015;30(1):1-5. doi: 10.3904/kjim.2015.30.1.1.

10. Soldano S, Paolino S, Pizzorni C, Trombetta AC, Montagna P, Brizzolara R, Corallo C, Giordano N, Sulli A, Cutolo M. Dual endothelin receptor antagonists contrast the effects induced by endothelin-1 on cultured human microvascular endothelial cells. *Clin Exp Rheumatol* 2017;27(12):162-7.
11. Thombs BD, Kwakkenbos L, Riehm KE, Saadat N, Fedoruk C. Comparison of self-efficacy for managing chronic disease between patients with systemic sclerosis and other chronic conditions: a systematic review. *Rheumatol Int* 2017;37(2):281-92. doi: 10.1007/s00296-016-3602-4.
12. Zaitsev S. Dynamic surface tension measurements as general approach to the analysis of animal blood plasma and serum. *Adv Colloid Interface Sci* 2016;235(9):201-13. doi: 10.1016/j.cis.2016.06.007.

SUMMARY

RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD SERUM AT SYSTEMIC SCLEROSIS

Zabara A., Selezneva S., Dubina S., Syniachenko O.

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Systemic sclerosis (SSc) is accompanied by severe disorders of serum component of blood rheological properties (BRP), the study indicators of which performed as the monitoring of the therapeutic interventions effectiveness. BRP changes have not been established at different forms of SSc, the connection between physicochemical serum rheological properties and morphological signs of vascular skin lesions and extracardiac implications of the disease remains unknown.

The purpose and objectives of the study - to evaluate the changes of BRP serum component with clinical and morphological variants of limited and diffuse form of SSc.

The study included 63 patients with SSc in age from 16 to 67 years (mean 42 years), among whom there were 11% men and 89% women. In 43% of cases there was a limited form of the disease, in 57% - diffuse. The duration of the disease was 11 years. The I level activity of the pathological process is set at 41% of patients, II – at 38%, III – at 21%, anti-topoisomerase antibodies detected in serum at 78% of cases, antibodies to native deoxyribonucleic acid – at 64%, to cardiolipin - 18%. BRP is assessed by interfacial tensiometry with the determination of surface parameters. As the control parameters studied in 52 healthy people and 42 patients with limited scleroderma. Skin microincisional biopsy was performed in 37 patients.

SSc is accompanied by violations of BRP, which is manifested by increasing viscoelasticity module parameters in 8% of patients, and the surface tension in 66% on the background of reducing surface elasticity level in 37%, and the latter two parameters of interfacial tensiometry differ not only from those in healthy people as well as in patients with limited scleroderma, and changes in the viscoelastic properties of the blood are prevalent in

diffuse form of the disease compared to the limited form when there are dispersive correlation BRP with the severity of skin lesions and extradermal manifestations of SSc (heart, lung, kidney disease), and the elastic and relaxation serum characteristics have predictive value, respectively, in the cases of limited and diffuse forms of the disease.

SSc occurs with disorders of serum level of BRP, which is more characteristic to the diffuse form of the disease and are closely related to the severity of skin and internal organs lesions, the indicators of which can be used to improve the assessment of the clinical course severity and prognosis of the individual signs of the disease.

Keywords: systemic sclerosis, clinical course, blood, serum, rheology.

РЕЗЮМЕ

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Забара А., Селезнева С., Дубина С., Синяченко О.

Донецкий национальный медицинский университет, Лыман, Украина

Системная склеродермия (ССД) сопровождается выраженными нарушениями сывoroточного звена реологических свойств крови (РСК), изучение показателей которых выполняется в качестве контроля за эффективностью лечебных мероприятий. Изменения РСК при разных формах ССД не установлены, остается неизвестной связь с физико-химическим реологическим состоянием сывoroтки морфологических признаков сосудистых повреждений кожи и экстракардиальных проявлений заболевания.

Цель исследования - оценить изменения сывoroточного звена реологических свойств крови при клинiко-морфологических вариантах течения лимитированной и диффузной форм системной склеродермии.

Под наблюдением находились 63 больных ССД в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем 42 года), среди которых было 11% мужчин и 89% женщин. В 43% случаев имела место лимитированная форма заболевания, в 57% – диффузная. Продолжительность заболевания составила 11 лет. I степень активности патологического процесса установлена у 41% от числа больных, II – у 38%, III – у 21%, антитопоизомеразные-1 антитела обнаружены в сывoroтке крови в 78% наблюдений, антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте – в 64%, к кардиолипину – в 18%. РСК оценивали методом межфазной тензиореометрии с определением поверхностных параметров. В качестве контроля показатели исследованы у 52 практически здоровых лиц и 42 больных ограниченной склеродермией. У 37 больных выполнена микроинцизионная биопсия кожи.

ССД сопровождается нарушениями РСК, которые

проявляются повышением показателей модуля вязко-эластичности у 8% от числа больных и поверхностного натяжения у 66%, на фоне уменьшения уровня поверхностной упругости - у 37%, причем последние два параметра межфазной тензиометрии отличаются не только от аналогичных у здоровых людей, а и у больных ограниченной склеродермией, при этом изменения вязкоэластичных свойств крови превалируют при диффузной форме заболевания в сравнении с лимитированной, когда имеют место дисперсионно-корреляционные связи РСК с тяжестью поражения кожи и экстрадермальными проявлениями ССД (патология сердца, легких, почек), а эластичные и релаксационные характеристики сыворотки обладают прогностической значимостью соответственно в случаях лимитированной и диффузной форм болезни.

ССД протекает с нарушениями сывороточного звена РСК, которые в большей степени свойственны диффузной форме заболевания и тесно взаимосвязаны с тяжестью поражения кожи и внутренних органов, показатели которых можно использовать для улучшения оценки тяжести и прогнозирования течения отдельных признаков заболевания.

რეზიუმე

სისხლის შრატის რეოლოგიური თვისებები სისტემური სკლეროდერმიის დროს

ა. ზაბარა, ს. სელეზნიოვა, ს. დუბინა,
ო. სინიაჩენკო

დონეცკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,
ლიმანი, უკრაინა

სისტემურ სკლეროდერმიას თან სდევს სისხლის რეოლოგიური თვისებების შრატისმიერი რგოლის გამოხატული ცვლილებები, რისი მახვენებლებიც სამკურნალო ღონისძიებების ეფექტურობის კონტროლისათვის შეისწავლება. სკლეროდერმიის სხვადასხვა ფორმის დროს სისხლის რეოლოგიური თვისებები არ არის დადგენილი, გაურკვეველია კავშირი კანის სისხლძარღვოვან დაზიანებათა რეოლოგიურ ფიზიკურ-ქიმიურ მდგომარეობასა და დაავადების ექსტრაკარდიალურ გამოვლინებებს შორისაც.

კვლევის მიზანს შეადგენდა სისხლის რეოლოგიური თვისებების შრატისმიერი რგოლის ცვლილებების შეფასება სისტემური სკლეროდერმიის ლიმიტირებული და დიფუზური ფორმების კლინიკურ-მორფოლოგიური ვარიანტების მიმდინარეობის დროს.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 16-67 წლის ასაკის (საშუალო ასაკი – 42 წელი) 63 ავადმყოფი სისტემური სკლეროდერმიით, მათგან 11% - მამაკაცი, 89% - ქალი. შემთხვევათა 43%-ში სახეზე იყო დაავადების ლიმიტირებული ფორმა, 57%-ში კი – დიფუზური. დაავადების ხანგრძლივობა შეადგენდა 11 წელს. პათოლოგიური პროცესის აქტივობის I ხარისხი დადგინდა შემთხვევათა 41%-ში, II ხარისხი - 38%-ში, III ხარისხი - 21%-ში; I-ანტიტოპოლიმერაზული ანტისხეულები აღმოჩნდა 78%-ში, ანტისხეულები უარყოფითი დნმ-ის მიმართ - 64%-ში, ანტისხეულები კარდიოლიპინის მიმართ - 18%-ში. სისხლის რეოლოგიური თვისებები ფასდებოდა ფაზთაშორისი ტენზიორეომეტრიის მეთოდით ზედაპირული პარამეტრების განსაზღვრით. კონტროლის სახით გამოკვლეული იყო 52 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირის და შემოფარგლული სკლეროდერმიით დაავადებული 42 პაციენტის მახვენებლები. 37 ავადმყოფს ჩაუტარდა კანის მიკროინციზიური ბიოფსია.

სისტემურ სკლეროდერმიას თან ახლავს სისხლის რეოლოგიური თვისებების დარღვევები, რაც ვლინდება ბლანტელასტიკურობის მახვენებლების მომატებით დაავადებულთა 8%-ში და ზედაპირული დაჭიმულობის გაზრდით პაციენტთა 66%-ში, ზედაპირული დრეკადობის დაქვეითების ფონზე დაავადებულთა 37%-ში; ფაზთაშორისი ტენზიორეომეტრიის ბოლო ორი პარამეტრი განსხვავდება არა მარტო ჯანმრთელი ადამიანების, არამედ შემოფარგლული სკლეროდერმიით დაავადებულთა ანალოგიური მახვენებლებისაგან; ამასთან, სისხლის ბლანტელასტიკური თვისებების ცვლილებები პრევალირებს დიფუზური სკლეროდერმიის დროს, ლიმიტირებულთან შედარებით, როდესაც სახეზეა სისხლის რეოლოგიური თვისებების დისპერსიულ-კორელაციური კავშირები კანის დაზიანების სიმძიმესთან და სისტემური სკლეროდერმიის ექსტრადერმულ გამოვლინებებთან (გულის, ფილტვის, თირკმლის პათოლოგია); შრატის ელასტიკურ და რელაქსაციურ მახასიათებლებს კი პროგნოზული მნიშვნელობა აქვთ დაავადების ლიმიტირებული და დიფუზური ფორმების დროს.

სისტემური სკლეროდერმია მიმდინარეობს სისხლის რეოლოგიური თვისებების შრატისმიერი რგოლის დარღვევებით, რაც უმეტესად დამახასიათებელია დაავადების დიფუზური ფორმისათვის, მჭიდროდაა დაკავშირებული კანის და შინაგანი ორგანოების დაზიანების ხარისხთან, რისი მახვენებლების გამოყენებაც შესაძლებელია დაავადების ცალკეული ნიშნების სიმძიმის შეფასებისა და მიმდინარეობის პროგნოზირებისათვის.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF WOUND MACROPHAGES UNDER THE INFLUENCE OF INTRAVENOUS OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES AND INFLAMMATORY PROCESSES OF SOFT TISSUES

Karatieieva S., Muzyka N., Semenenko S., Bakun O., Kozlovskaya I.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Pyoinflammatory lesions of soft tissues in patients with diabetes mellitus is of great significance, because it is diagnosed 20 times more often than in population without diabetes. The frequency of purulent infections are 10-25%.

Purulent-necrotic lesions of the extremities require amputation in 30-50% of cases [3,6]. Among all cases of lower extremity amputations 50-70% are due to diabetes [7,9]. Moreover, 5 out of 6 amputations, not related to the traumatic injury of the limb, are performed in patients with diabetes. The mortality rate among patients with diabetes, who undergo amputation varies from 28 to 40%, and 5-year surveillance is only 10-25% [1,8,10].

The average days of hospitalization due to amputation ranges from 86 to 91 that is 47% higher than hospitalization days due to other complications of diabetes [2,4,5]. The average duration of outpatient treatment is approximately 4 months that is 4.6 times longer than in patients without diabetes; in 10% of cases treatment exceeds the annual target period of treatment in the system of the polyclinic network of health facilities [6,10].

The aim of the study is to determine the morphological substrate of purulent foci in patients with diabetes mellitus with the purpose of limiting and preventing the progression of secondary-alteration changes in this area.

Material and methods. Twelve patients with diabetes mellitus accompanied by pyoinflammatory complications (6 patients in the main group and 6 patients in the control group) were enrolled in the study. The ultrastructural peculiarities of morpho-functional changes of macrophages have been studied with the purpose of determining the dynamics and thrust of destructive-necrotic processes in these cells when the ischemic-gangrenous form of diabetic foot syndrome develops. Sampling of biological material in the main and control groups was carried out at the time of bandaging on the 3rd, 7th and 16th days of the inpatient treatment.

Results and their discussion. The study of ultrastructural changes of macrophages on the 3rd day of treatment revealed masses of chaotically located fibrillar structures in the cytoplasm of macrophages that occasionally had an increased electron density. This phenomenon was observed in the purulent-necrotic areas of soft tissues of patients the control group, compared to the main group.

In all cases, mitochondria were enlarged in size, swollen, with a light matrix and contained a reduced amount of cristae. The cristae were deformed and shortened. Swollen matrix in mitochondria led to the formation of vacuoles on their place containing fine-grained contents (Fig. 1).

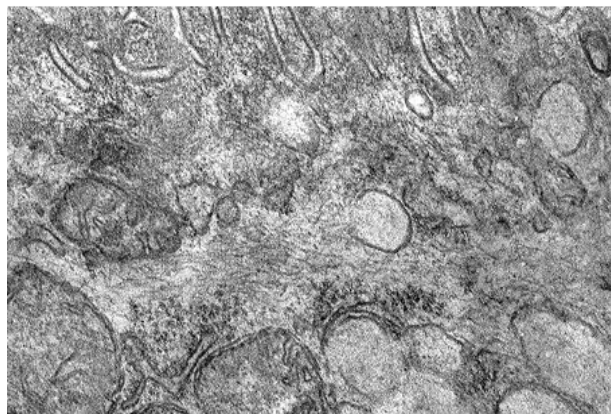


Fig. 1. Formation of vacuoles on the places of destructively altered mitochondria. Electron diffraction pattern, $\times 20000$

The nucleus had a usual form and size with the presence of single invaginations. Chromatin was predominantly concentrated in the form of solid electron-dense masses or evenly distributed throughout the nucleus. There were nuclei with partial chromatin dispersion. The contents of the nuclei included granular, fibrillar, and fine vacuolar material.

The nuclear membrane folding did not fluctuate significantly. The folds did not cover the whole surface of the nucleus. In some areas invaginations were represented by the continuation of perinuclear space only. The nuclear envelope pores, which connect the contents of the cytoplasm and nucleoplasm, have been observed.

The cytoplasm between the zones of the plate complex was occupied by small mitochondria, single polysomal rosettes, and cisternae of granular endoplasmic reticulum, which was represented by extended intracellular channels and vacuolar formations. The smooth endoplasmic reticulum was predominantly located in the central part.

The surface of macrophages in the process of their differentiation from monocytes was relatively plane. Occasionally there occurred small processes or pseudopodia. The number of pinocytic vesicles surrounded by a border was reduced in poorly differentiated cells.

Certain destruction of a large part of macrophages manifested in case of poorly organized plate-like complex.

The above-mentioned features of wound macrophages did not differ between the main and control groups of patients until the 7th day of treatment.

In the patients from the main group who underwent intraarterial administration of ozone (course of 5-7 sessions), the cytoplasm of many cells looked densified, microtubules

and cytoplasmic fibers were preserved. The contact areas of the granular and smooth endoplasmic reticulum were clearly identified. There were masses of chaotically located and clearly visible fibrillar structures. The surface of macrophages, as a rule, was uneven, the finger-like processes or pseudopodia were observed.

The nucleus was usually round, oval or oblong with the presence of invaginations. The rate of the cytoplasmic membrane folding varied from small surface formations to profound invaginations, which gave the nucleus an irregular shape. Certain areas of invaginations were represented by a continuation of perinuclear space. Chromatin was relatively evenly distributed.

In addition to the changes described, the constant peculiarity was the emergence of large vacuoles, diverse in structure. The described changes in the state of the nuclear and perinuclear material were accompanied by compression and dehydration of the cell, which ended with its fragmentation and the formation of tightly contacting bodies of various forms (Fig. 2).

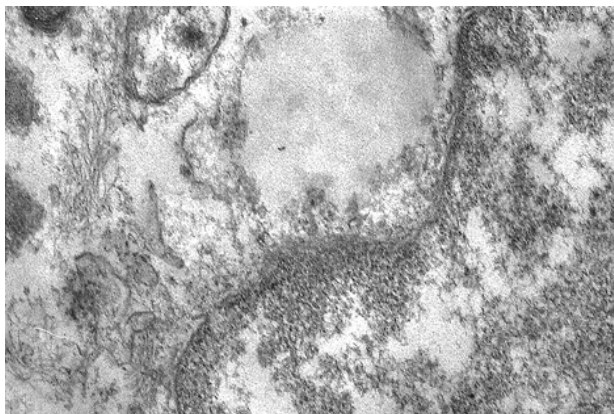


Fig. 2. Formation of a large electronically clarified vacuole near the nucleus. Electron diffraction pattern, $\times 35000$

The mitochondria of macrophages were often round or rarely oblong, and contained matrix of different densities. Occasionally there were round granules of high electron density between the cristae.

Therefore, the study of ultrastructural changes in macrophages on the 3rd day of treatment made it possible to reveal that in this category of patients some macrophages were characterized by the degenerative changes. Significant changes were often observed in macrophages on the part of many organelles and, in the first place, mitochondria. Many of the mitochondria had pronounced signs of destruction. There was a disruption and fragmentation of the cristae that looked like short tubules. Many macrophages had signs of swelling and they contained destructively altered mitochondria, vacuoles, microtubules and microfilaments.

The study did not show any fundamental differences between the groups in wound macrophages until the 7th day of treatment.

In the control group of patients the same nature of changes was observed up to the 16th day of inpatient treatment.

The tendency to the wall location of chromatin in the main group in the form of solid electron-dense stripes was more determined in comparison with similar biological material in the control group.

There occurred uneven cell hypertrophy, formation of nuclei of queer form, chromatin clusters along the periphery of the nuclei, characteristic for the initial stage of apoptotic degeneration. Activation of these processes in the investigation of tissue macrophages from the biological material of patients in the control group was observed after the 17th day.

Despite the presence of destructive changes in the cell, the mitochondria of the macrophages in the main group of patients often retained their structure. Occasionally macrophages with signs of cellular degeneration were detected. Consequently, most of the macrophages of the wound surface of the patients in the main group did not have morphological characteristics peculiar for necrotic changes.

Under the influence of ozonotherapy, cells, which were at different stages of apoptosis, were often detected (compared with control). In addition to the initial signs, it was possible to observe the extended stage of apoptosis with pronounced condensation of the remnants of the nucleus and cell organelles at the beginning of the apoptotic bodies formation.

Furthermore, during the ozone therapy in destructively altered macrophages there were the signs of decrease in the synthesis of structural proteins – reduction of the nucleoli size and the absence of granular component in them, a small number of free ribosomes and polysomes, typical for programmed cell death.

Conclusions:

1. Ozone therapy stimulates the functional activity of wound macrophages, as it causes destructive changes in these cells without necrotic lesions.

2. Intravenous introduction of ozonized saline contributes to the elimination of wound macrophages, mainly through genetically programmed cell death (apoptosis), which plays a significant role in the regulatory mechanisms of the inflammatory process.

REFERENCES

1. Ang M. Magnitude and mechanisms of glucose counterregulation following islet transplantation in patients with type 1 diabetes suffering from severe hypoglycaemic episodes / M. Ang, C. Meyer, M.D. Brendel, R.G. Bretzel // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57. – P. 623-632.
2. Andrews M.A. Diabetes overtreatment in elderly individuals: risky business in need of better management / M.A., Andrews, P.G. O'Malley. // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311. – P. 2326-2327.
3. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin / Gough S.C., Harris S., Woo V. [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2013. – Vol. 15. – P. 301-309.
4. Cermenati G. Diabetes induced myelin abnormalities are associated with an altered lipid pattern: protective effects of LXR activation / G. Cermenati, F. Abbiati, S. Cermenati [et al.] // *Journal of lipid research*. – 2012. – Vol. 53. – P. 300-310.
5. Morgantini C. HDL lipid composition is profoundly altered in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic vascular

disease / C Morgantini, D. Meriwether, S. Baldi et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2014. – Vol. 24. – P. 594-599.

6. Davies M.J. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a systematic review / M.J. Davies, J.J. Gagliardino, L.J. Gray [et al.] // Diabet. Med. – 2013. – Vol. 30. – P. 512-524.

7. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38. – P. 140-149.

8. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care / Hilgenfeld R., Seipke G., Berchold H. [et al.] // Drugs. – 2014. – Vol. 74. – P. 911-927.

9. Karatieieva S.Yu. Immune protection state in diabetic patients with pyoinflammatory processes on application of ozonotherapy. / S.Yu. Karatieieva // Клиническая и экспериментальная патология. – 2013. – № 3(45). С.73-74.

10. Полевой В.П. Гнойные процессы мягких тканей : этиология, патогенез, лечение. / В.П. Полевой, В.Д. Фундюк // Черновцы: Медуниверситет, 2013. Монография – 220 с.

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF WOUND MACROPHAGES UNDER THE INFLUENCE OF INTRAVENOUS OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES AND INFLAMMATORY PROCESSES OF SOFT TISSUES

Karatieieva S., Muzyka N., Semenenko S., Bakun O., Kozlovskaya I.

Higher State Educational Institution of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

Investigation of ultrastructural peculiarities of morpho-functional changes of macrophages have been studied with the purpose of determining the dynamics and thrust of destructive-necrotic processes in these cells when the ischemic-gangrenous form of diabetic foot syndrome develops show what under the influence of intravenous ozone therapy stimulant effect on functional activity and beneficial effect on elimination, mainly due to genetically programmed cell death (apoptosis), playing a significant role in the regulatory mechanisms of the inflammatory process.

The stimulation of macrophages functional activity under the influence of ozone, as well as the presence of destructive changes in such cells without necrotizing lesions, is explained by the inclusion of the mechanism of apoptosis as a positive factor in the regulation of local homeostasis at the completion of the inflammatory (exudative) stage of the wound process.

Keywords: diabetic foot syndrome, ozone therapy.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАНЕВЫХ МАКРОФАГОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Каратеева С.Ю., Музыка Н.Я., Семененко С.Б., Бакун О.В., Козловская И.М.

Высшее государственное учебное заведение Украины Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Результаты исследования ультраструктуры макрофагов при внутривенной озонотерапии свидетельствуют о роли аллотропной формы кислорода как стимулирующего фактора их функциональной активности и благоприятной элиминации этих клеток преимущественно через генетически запрограммированную клеточную смерть (апоптоз), что имеет существенное значение в регуляторных механизмах воспалительного процесса.

Стимуляция функциональной активности макрофагов под влиянием озона, а также наличие деструктивных изменений в таких клетках без некротизирующих повреждений объясняется включением механизма апоптоза как положительного фактора в регуляции местного гомеостаза в завершении воспалительной (экссудативной) фазы раневого процесса.

რეზიუმე

ჭრილობის მიკროფაგების ულტრასტრუქტურული ცვლილებები ოზონოთერაპიის ზეგავლენით ავადმყოფებში შაქრიანი დიაბეტით და ჩირქოვან-ანთებითი პროცესით

ს. კარატეევა, ნ. მუზიკა, ს. სემენენკო, ო. ბაკუნი, ი. კოზლოვსკაია

უკრაინის სახელმწიფო უმაღლესი განათლების დაწესებულება “ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი”, ჩერნოვცი, უკრაინა

ვენური ოზონოთერაპიის დროს მიკროფაგების ულტრასტრუქტურის კვლევის შედეგებმა გამოავლინა ჟანგბადის ალოტროპული ფორმის მასტიმულირებელი გავლენა ამ უჯრედების ფუნქციურ აქტივობასა და ელიმინაციაზე, რაც უპირატესად ხორციელდება უჯრედების გენეტიკურად დაპროგრამირებული სიკვდილის გზით (აპოპტოზი) და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ანთებითი პროცესის მარეგულირებელ მექანიზმში.

ოზონის ზეგავლენით მიკროფაგების ფუნქცი-

ური აქტივობის სტიმულაცია და დესტრუქციული ცვლილებები, მანეკროზირებული დაზიანების გარეშე, აიხსნება აპოპტოზის მექანიზმის ჩართვით,

როგორც დადებითი ფაქტორის, ადგილობრივი ჰომეოსტაზის რეგულირებაში ჭრილობის პროცესის ანთებითი ფაზის ჩაცხრობისას.

MOLECULAR BASIS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR AND CYCLIN E EXPRESSION INTERDEPENDENCE IN BASAL-LIKE SUBTYPE OF INVASIVE BREAST CARCINOMA

¹Mariamidze A., ^{1,2}Gogiashvili L., ^{1,4}Khardzeishvili O., ³Javakhishvili T., ³Makaridze D.

¹David Tvildiani Medical University; ²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, A. Natishvili Institute of Morphology; ³Pathology Research Center; ⁴Tbilisi State Medical University, Georgia

Breast cancer, as heterogeneous pathology, includes different histological types of cancer, and among of them the most frequently encountered invasive ductal carcinoma. According to current data, it accounts 40-75% of all breast tumors [1-4]. The treatment and prognosis of breast cancer, basically depend on the molecular – biological features of tumor, as well as at their histological type and clinical presentation. Specifically, according to gene expression profile, Perou, Sorlie et al [5], Arriagada et al [6] and Stevens K. et al [7] define several different subtypes of breast cancer, including estrogen-negative (Er-) and estrogen-positive (Er+) groups, which further involve Luminal A and Luminal B subtypes, Her 2-positive group and so-called “normal breast-like” subtype with significant differences both by their prognostic value as well as in the aspect of target chemotherapy.

The special note should be given to ER/PR and HER2 negative carcinoma group – so-called triple-negative breast cancers (TNBC), which, as estimated by various data, account for 2-18% of all breast cancers.

In terms of diagnosis and treatment, also by prognostic value, ER/PR and Her2/neu – negative tumor is rather complicated subtype and requires combined therapy, compared with other breast cancer groups. Lately it is frequently mentioned as surrogate name “basal-like” carcinoma. The latter is characterized by increased activity of basal-type cytokeratins [8-14]. More detailed classification can provide more optimized treatment and prognostication for this type of tumors.

According to Nottingham prognostic index, TNBC of the same age group and staging requires more “aggressive” therapeutic approach, compared to other groups [15].

The study of Cyclin E kinetics in the diagnosis of “Basal-like” carcinoma is of utmost importance as it reveals its functional dysregulation as well as the sequential increase in the intensity of cyclin-dependent kinase expression at the key steps of cell cycle, which occurs simultaneously with rapidly changing expression of transcription factor [16].

Epidermal growth factor receptor (human epidermal growth factor receptor 2 oncogen – ERBB2, HER2, i.e. HER/2 neu) is one of the key coding receptors of thyrosin

kinase. The deranged amplification of its coding gene leads to hyperexpression of this protein; however, introduction of Trastuzumab and its synthesized drugs in clinical practice dramatically improved the treatment and prognosis of HER+ patients [17].

“Basal-like” carcinoma is usually diagnosed by assessment of CK5/6, although it must be considered that 75% of “basal-like” carcinomas pertain to the group of triple negative tumors. In addition, mutated location of MDM4 gene, which is associated with triple-negative carcinoma, was found in similar types of carcinomas of breast TNBC, ovary, pancreas and prostate, which gives the background of specific diagnosis of this type of neoplasia [7].

In the aspect of ErbB amplification, it is important to remember that sensitivity towards anti-EGFR agents may depend on the overall degree of expression of ErbB receptors and their ligands in tumor cells [16]. Due to all above mentioned, EGFR and its anti-receptor system is estimated as strong prognostic indicator in head and neck, ovarian, cervix, urinary bladder tumors and esophageal carcinomas.

Increased expression of EGFR in tumors of above mentioned location is associated with non-remitting course and low overall survival rate (70%) [13, 16, 17].

Aim of the study was the simultaneous assessment of EGFR and Cyclin E in “basal-like” carcinoma group, in order to establish their interactivity in the aspect of the age and grade of the tumor, taking into account the common parallel HER2+ samples.

Materials and methods. The study involved postoperative and/or biopsy material (paraffin blocks) of 237 patients from archived data, who were operated due to breast cancer in National Cancer Center of Tbilisi between 2008 – 2012 years, their medical records were used in the study as well; the personal information was kept anonymous, according to ethical committee standards and informed consent.

3 µm thickness section samples were taken from paraffin-embedded blocks for immunohistochemistry study. The latter was performed for detection of cytokeratin 5 (CK5) (clone XM26; dilution 1:100; “Novocastra” Laboratories), cytokeratin 17 (clone E2; dilution 1:40; “Novocastra”

Laboratories), and Cyclin E (clone 13A; dilution 1:100; “Novocastra” Laboratories).

The reduction of antigen was performed in 0.01M citrate buffer with pH 6.0 + Tween 20 (Decloacking Chamber, Biocare Medical), and antigen-antibody complexes were detected by polymer detection technique (NovoLinkPolymer Detection System; “Novocastra” Laboratories). To evaluate the results of the studies performed on the sections, digital program with further statistical treatment by SpSS-14 system was applied, with additional calculation of non-parameter criteria.

Immunohistochemistry revealed triple negative tumor (ER/PR/HER2 negative) phenotype in 34 cases out of 237 patients, including 2 cases of stage I, 17 cases of stage IIA,

8 cases of stage IIB, 5 cases of stage IIIA and 2 cases of IV stage material (table 2).

Results and thier discussion. Immunohistochemistry and histological study results indicate that most of triple-negative tumors was poorly differentiated types: grade 2 composed 29.4% (10/34) and grade 3 composed 70.6% (24/34) of cases; from these, CK5 was expressed in 64.7% (22/34), CK17 – in 55.8% (19/34) and co-expression of CK5 and CK17 was found in 29.4% (10/34) of cases, respectively. No expression for any of the cytokeratin characteristic for basal-like tumors were observed in 8.8% (3/34) of cases (CK5/CK17 – negative cases). Therefore, only 31 out of 34 cases were matching with the phenotype of basal-like tumor (Fig.1).

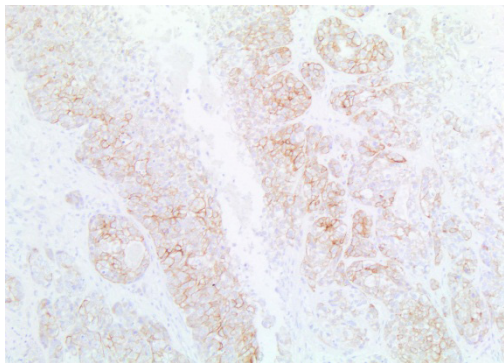


Fig. 1a. CK5x200

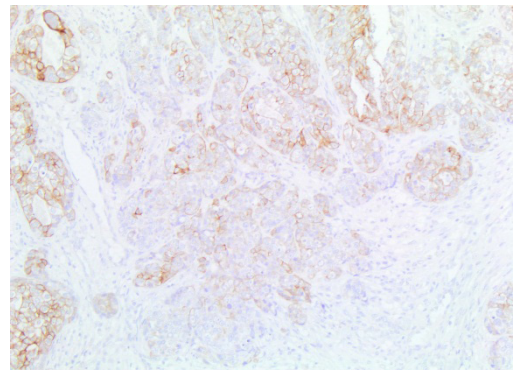


Fig. 1b. CK5x200

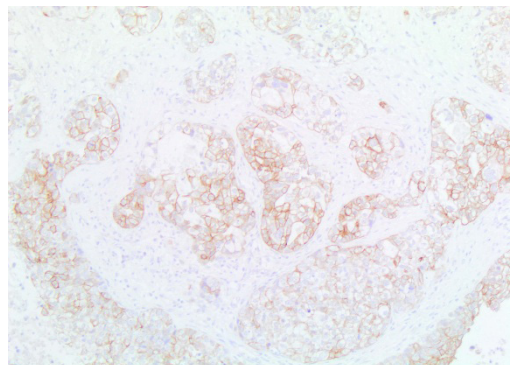


Fig. 1c. CK17x200

Fig. 1. Cytokeratins expression in “basal-like” Breast Carcinoma: a, b - CK5; c – CK17

Cyclin E expression was observed in 54.8% (17/31) cases of basal-like tumors.

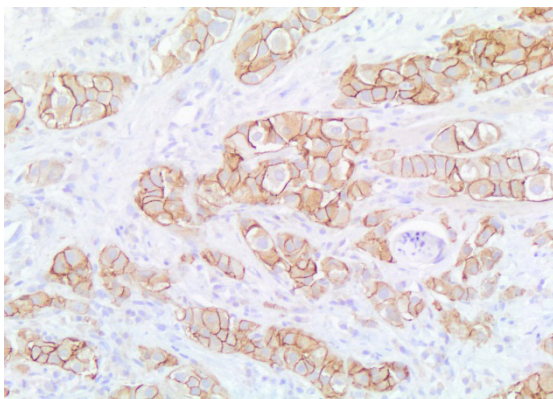


Fig. 2a. Cyclin E x400

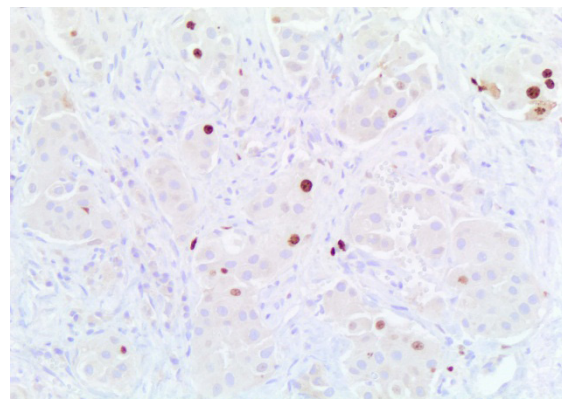


Fig. 2b. EGFR x400

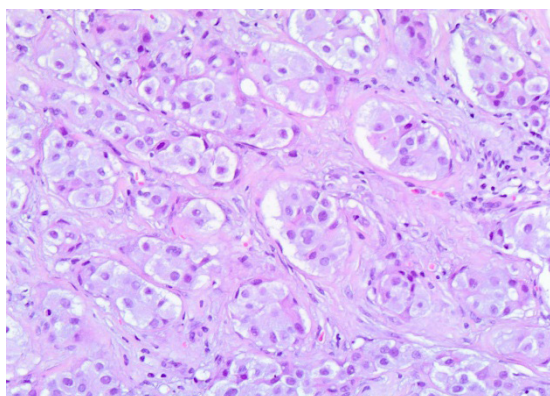


Fig. 2c. tumor cells nests, H&Ex200

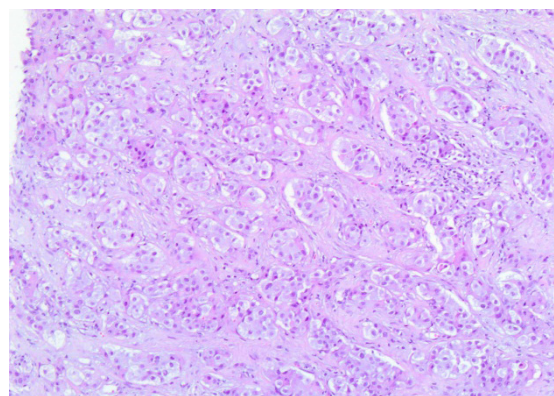


Fig. 2d. arrangement of tumor cells in grade 3 carcinoma, H&Ex400

Fig. 2. Cyclin E, EGFR activities (a, b) and histological patterns (c, d) in “basal-like” Breast Carcinoma

Table 1 summarizes its correlation with staging of breast cancer ($r=0.029$), which demonstrates that Cyclin E expression is related with more advanced clinical stage of tumor.

Table 1. Cyclin E expression rate in TNBC type of Breast Carcinoma

Tumour size	n	Cyclin E - Pos	Cyclin E - Neg	P Value
	362	75	287	0.047
T1	147	20	127	
T2	193	50	143	
T3	15	3	12	
T4	7	2	5	
Grade	362	75	287	0.000
Grade I	42	2	40	
Grade II	159	17	142	
Grade III	161	56	105	
CK5	362	75	287	0.000
Positive	40	19	21	
Negative	322	56	266	
LN	362	75	287	0,025
Positive	81	24	57	
Negative	281	51	230	
EGFR	362	75	287	0,483
Positive	58	14	44	
Negative	304	61	243	
Age	362	75	287	0,049
30-39	27	5	22	
40-49	87	17	70	
50-59	97	12	85	
60-69	103	27	76	
70-79	43	14	29	
80-89	5		5	

Table 2. Assessment of Cyclin E expression and EGFR activity in TNBC type of Breast Cancer

Tumour size	n	EGFR Pos	EGFR Neg	P Value
	362	58	304	0.180
T1	147	17	130	
T2	193	35	158	
T3	15	4	11	
T4	7	2	5	
Grade	362	58	304	0.000
Grade I	42	3	39	
Grade II	159	13	146	
Grade III	161	42	119	
CK5	362	58	304	0.000
Positive	40	17	23	
Negative	322	41	281	
LN	362	58	304	0,002
Positive	81	22	59	
Negative	281	36	245	
Cyclin E	362	58	304	0,483
Positive	75	14	61	
Negative	287	44	243	
Age	362	58	304	0,014
30-39	27		27	
40-49	87	19	68	
50-59	97	8	89	
60-69	103	20	83	
70-79	43	10	33	
80-89	5	1	4	

Table 3. Correlation of general tumor characteristics and patient age with HER2/ER activity range

Tumour size	n	Basal like	Tripl Neg none Basal like	Lum. A	Lum. B	HER2+/ER-	P
	362	35	18	225	21	63	0.001
T1	147	9	5	98	15	20	
T2	193	24	13	112	5	39	
T3	15	1		14			
T4	7	1		1	1	4	
LN	362	35	18	225	21	63	<0.001
Positive	81	14	6	27	13	21	
Negative	281	21	12	198	8	42	
Grade	362	35	18	225	21	63	<0.001
Grade I	42	1		38	1	2	
Grade II	159	10	5	123	4	17	
Grade III	161	24	13	64	16	44	
CK 5	362	35	18	225	21	63	<0.001
Positive	40	35			2	3	
Negative	322		18	225	19	60	

EGFR	362	35	18	225	21	63	<0.001
Positive	58	17	6	23	6	6	
Negative	304	18	12	202	15	57	
Cyclin E	362	35	18	225	21	63	<0.001
Positive	75	19	11	18	6	21	
Negative	287	16	7	207	15	42	
Age	362	35	18	225	21	63	0,01
30-39	27			14	2	11	
40-49	87	9	2	53	5	18	
50-59	97	6	4	68	3	16	
60-69	103	13	8	68	7	7	
70-79	43	7	4	18	4	10	
80-89	5			4		1	

Table 3 shows the ranging of HER2+/ER activity in different malignancy “basal-like” breast cancer cells. It was demonstrated that increasing cases of grade 3 tumor was associated with simultaneous change in luminal A type / luminal B type ratio, in favor to “B” subtype, whereas the expression of CK5, EGFR and Cyclin E appears practically by similar significance with smoother linear distribution range.

The table data shows age-related increase in HER2+/ER expression, which is more significantly apparent in patients from 40-50 years age group and verifies the dominance of basal-like and TNBC type tumors overall among all breast carcinomas in younger patients.

Conclusion. The study results show heterogeneity of histological and immunohistochemical profiles of breast cancer for both TNBC and “basal-like” carcinoma subgroups. The latter is presented by negative phenotypes for CK17, Cyclin E and HER2-, which indicates on poor differentiation and respectively, poor prognosis for such type of tumors. The primary classification, according to basal differentiation markers and Cyclin E – EGFR factors according to actin and keratin levels, demonstrates that simultaneous amplification of HER2/neu CK5/17 at the background of high EGFR expression may be resulting from defected condensation of chromosomes and/or separation of chromatids due to DNA-topoisomerase 2 malfunction (HER2/neu location) [11,19,20]. This scenario actually served as the background for development of new ASCO/CAP 2013 criteria, as opposite to the previous ASCO/CAP 2007 “discriminative” criteria from older classification [14,21,22].

Taking into account all above mentioned, the immunohistochemical profile of “basal-like” type of breast cancer is defined mostly by sensitivity to cytokeratins CK5,6/17 and EGFR. In addition, the defected synthesis and activity of the latter, which is actually observed in “basal-like” carcinoma, leads to increased malignancy grade and mitotic activity, which creates the phenotypic and group characteristics for this type of carcinomas overall.

REFERENCES

1. Rubovszky G., Udvarhelyi N., Horvath Z., Lang I., Kasler M. - Triple-Negative Breast Carcinoma – review of current literature. *MagyOnkol.*, 2010, Dec., 54, 4, 325-35.
2. Boyle P. – Triple-Negative Breast Cancer: epidemiological considerations and recommendation. *Ann. Oncol.*, 2012, 23 (suppl 6): vi7-vi12.
3. Julian K, Berrocal, Anes B. Chagpar current Approaches to Triple-Negative Breast Cancer *AJHO*, 2017, 13 (6), 16-19.
4. Yu, Tang, Zhang et al., -New immunotherapy strategies in breast cancer, *Int. J. Environ Res. Public Health*, 2017; 14 (1), pii: E68. Doi: 10.3390/ijerph 14010068.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 2000; 406: 747-752.
6. Arragada R, Monique G, Dunant A, Tubiana M, GG. Twenty-Five Years of Follow-Up in Patients with Operable Breast Carcinoma. Correlation between Clinicopathologic Factors and the Risk of Death in Each 5-Year Period. *Cancer* 2006; 106: 743-50.
7. Stevens Kristen N., Celine M. Vachon, Fergus J. Couch – Genetic susceptibility to triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73, 7, 2025-2030.
8. Cheang M.C.U., Voduc D., Bajdik C. et al. Basal-like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value the Triple-Negative Phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (5), 1368-1376.
9. Basu S., Chen W., Tchou J., Mavi A. et al. – Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive / progesterone receptor-positive / HER2- negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose / positron emission tomography imaging parameters. *Cancer*, 2008, 112 (5), 995-1000.
10. Hudis CA, Gianni - Triple-Negative Breast Cancer: AN Unmet Medical Need, *the Oncologist*, 2011, 16, 1-11.
11. Карсладзе В.И., Поддубная И.В., Карсладзе А.И. – Морфология тройного негативного рака молочной железы. *Архив патологии*, 2010, 2, 8-12.
12. Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M. et al. – Breast Cancer Internationale Research Group, Adjuvant trastuzumab in Her-2-positive breast cancer. *N. Engl.J.Med.*, 2011, 365, 1273-1283.
13. Ali HR, Rueda Mr, Chin SF, Curtis C, Dunning MJ, Aparicio A, Caldos C. – Genom-driven integrated classification of breast cancer validated in over 7,500 samples. *Genome Biol.*, 2014, 15, 431-34.
14. Demidova I.A., Tsepenshchova E.O., Gikalo M.B. (Демидова И.Ф., Цепенщикова Е.О., Гикло М.Б.) – Исполни-

- ваниеновых рекомендаций ASCO/CA 2013 в исследовании Her2-статуса больных раком молочной железы методом флуоресцентной гибридизации in situ Архив патологии, 2015, т.77, №5, 43-51 (russian).
15. Jiang, Tingting, Shi, Weiwei, Wali et al. – Predictors of Chemotherapy Sensitivity in Triple-Negative Breast Cancer: An Integrated Genomic Analysis, PLOS Medicine, 13 (12).
16. Mariamidze A., Gogiashvili L., Khardzeishvili O.M. – Expression of Cyclin E in Basal-like Breast Carcinoma GMN, 2017, 12, 104-108.
17. Baselga J., Cortes J., Kim SB., Clark E. et al. – Pertuzumab plus trastuzumab plus doxorubicin for metastatic breast cancer, N.Engl. J. Med., 2012, 366, 109-119/ doi: 10.1056/NEJMoa1113216.
18. Normanno NI, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M,

- Maiello MR, Carotenuto A, De Feo G, Caponigro F, Salomon DS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. Gene. 2006 Jan 17; 366 (1): 2-16. Epub 2005 Dec 27.
19. Nicolson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. Eur J Cancer. 2001 Sep; 37 Suppl 4: 9-15.
20. Nicolaus Kroger, Karin Milde-Langosch, Sabine Riethdorf, Claudia Schmoor, Martin Schumacher, Axel R. Zander and Thomas Loning. Prognostic and Predictive Effects of Immunohistochemical Factors in High-Risk Primary Breast Cancer Patients. Clin Cancer Res 2006; 12 (1) January 1, 2006.
21. Prat A, Peroy CV/ Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol. Oncol., 2011; 5(1) 5-23, doi:10.1016/j.
22. Дугина В.Б., Ермилова В.Д., Чемерис Г.Ю., Чипышева Т.А. – Актины и кератины в диагностике базальноподобного рака молочной железы человека. Архив патологии, 2010, 2, 12-15.

SUMMARY

MOLECULAR BASIS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR AND CYCLIN E EXPRESSION INTERDEPENDENCE IN BASAL-LIKE SUBTYPE OF INVASIVE BREAST CARCINOMA

¹Mariamidze A., ^{1,2}Gogiashvili L., ^{1,4}Khardzeishvili O., ³Javakhishvili T., ³Makaridze D.

¹David Tvildiani Medical University; ²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University,
A. Natishvili Institute of Morphology; ³Pathology Research Center; ⁴Tbilisi State Medical University, Georgia

Aim of the study was the simultaneous assessment of EGFR and Cyclin E in “basal-like” carcinoma group, in order to establish their interactivity in the aspect of the age and grade of the tumor, taking into account the common parallel HER2+ samples. The study involved postoperative and/or biopsy material (paraffin blocks) of 237 patients from archived data, who were operated due to breast cancer (National Cancer Center of Tbilisi, 2008-2012 years).

In TNBC group and “basal-like” tumor subgroup expression of ESFR, Cyclin E and Cytokeratins 5/6 and 17 were shown advanced activity of processes and high dependence to patients age.

Taking into account all above mentioned, the immunohistochemical profile of “basal-like” type of breast cancer is defined mostly by sensitivity to cytokeratins CK5,6/17 and EGFR. In addition, the defected synthesis and activity of the latter, which is actually observed in “basal-like” carcinoma, leads to increased malignancy grade and mitotic activity, which creates the phenotypic and group characteristics for this type of carcinomas overall.

Keywords: “basal-like” breast carcinoma, Cyclin E, EGFR co-expression, malignancy grade.

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОЗАВИСИМОЙ ИММУНОЭКСПРЕССИИ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ЦИКЛИНА Е ПРИ «БАЗАЛЬНО-ПОДОБНОМ» ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ВАРИАНТЕ ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Мариамидзе А.Г., ^{1,2}Гогияшвили Л.Е., ^{1,4}Хардзеишвили О.М., ³Джавахишвили Т.З., ³Макаридзе Д.С.

¹Медицинский университет им. Д. Твильдиани; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Институт морфологии им. А. Нативили; ³Центр исследования патологии;
⁴Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

В целях установления интерактивности в группе с «базально-подобной» карциномой, с учётом возраста и степени злокачественности опухоли, проводился одно-временный анализ, принимались во внимание общие параллельные образцы HER2+.

Изучена экспрессия рецептора эпидермального фактора роста, циклина Е, и цитокератинов 5/6 и 17 в операционно/биопсийном и архивном материале 237 пациентов, оперированных в ОНЦ г. Тбилиси (2008-2012 гг.).

В целом, тройной негативный рак молочной железы (TNBC) и “базально-подобная” подгруппа проявляют

характерную для низкодифференцированной опухоли иммуногистологическую активность, особенно у пациентов в возрасте до 40 лет. Результаты исследования свидетельствуют, что иммуногистологический профиль «базально-подобной» карциномы определяется чувствительностью CK5/6 и ESFR, в то же время, нарушение программы синтеза и активности данных факторов приводит к усилению митотической активности и повышению степени малигнизации, что создает фенотипическую и групповую характеристику карцином данного типа.

რეზიუმე

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის (EGFR) და ციკლინ E (Cyclin E) იმუნოექსპრესიის ურთიერთდამოკიდებულების მოლეკულური საფუძვლები ძუძუს ინვაზიურ კარცინომაში “ბაზალურის მსგავსი” სიმსივნის ჰისტოლოგიური ვარიანტის მასალაზე

¹ა. მარიამიძე, ^{1,2}ლ. გოგიაშვილი, ^{1,4}ო. ხარძეიშვილი, ³თ. ჯავახიშვილი, ³დ. მაკარიძე

¹დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ა. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი; ³პათოლოგიის კვლევის ცენტრი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

237 პაციენტის ოპერაციულ/ბიოფსიურ და საარქივო მასალაზე (ონკოლოგიის ეროვნული ცენტრი, ქ. თბილისი, 2008-2012) გამოიკვთა EGFR, Cyclin E და ციტოკერატინების 5/6 და 17 რეცეპტორების აქტივობა, რომელიც შედარდა HER2/ER აქტივობის დონესა და პაციენტების ასაკთან.

ზოგადად, TNBC ჯგუფსა და მის “basal-like” სიმსივნის ქვეჯგუფში გამოვლინდა დაბალდიფერენცირებული სიმსივნის დამახასიათებელი ექსპრესიული აქტივობა, განსაკუთრებით, 40

წლამდე ასაკის პაციენტების მასალაში.

მიღებული შედეგების მიხედვით, “basal-like” ტიპის ძუძუს კიბოს იმუნოჰისტოქიმიური პროფილი განისაზღვრება ციტოკერატინების CK5,6/17 და EGFR მგრძნობელობით. ხოლო მათი სინთეზისა და აქტივობის პროგრამის დარღვევა, რასაც ადგილი აქვს “basal-like” კარცინომის ტიპის დროს, იწვევს მალიგნიზაციის ხარისხისა და მიტოზური აქტივობის ზრდას, რაც ამ ტიპის კარცინომათა ფენოტიპიურ და ჯგუფურ მახასიათებელს ქმნის.

LINE-1 METHYLATION IN BLOOD AND TISSUES OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

¹Kankava K., ¹Kvaratskhelia E., ²Burkadze G., ³Kokhraidze I., ⁴Gogokhia N., ¹Abzianidze E.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Molecular and Medical Genetics;

²Department of Molecular Pathology; ³Tbilisi State Medical University, The First University Clinic;

⁴The First University Clinic, Department of Laboratory Medicine, Georgia

Methylation is one of the best-studied epigenetic alterations and it has long been investigated to contribute to development of certain diseases. Role of methylation in initiation and progression of different tumor types is very well understood and accumulated evidences in this field has led to development of methylation-targeting drugs for cancer treatment, some of which have already got FDA approval.

Methylation means adding methyl group to a DNA molecule. In most cases the target of methylation is a cytosine residue at CpG sites - where cytosine is followed by guanine. These CpG sites are spread throughout the genome being denser in some areas like gene promoters and repetitive sequences. Gene promoter CpGs are known to be hypermethylated, while non-coding regions are generally hypomethylated in tumors. These changes in non-coding DNA lead to genomic instability and facilitate tumor progression [10,12,14]. Repetitive elements represent non-coding DNA, that comprise about 45% of genome and are considered to contain about as much methylation as the rest of the genome [4,9]. Several markers of global DNA methylation are recognized repetitive elements be-

ing very important among them [5]. Long Interspersed Nuclear Element 1 (LINE-1) is the most widespread type of interspersed repeats, transposition of which is known to be associated with genomic instability. Generally it is considered that LINE-1 methylation reliably represents the global DNA methylation level [12]. The LINE-1 retrotransposon family is hypomethylated in many cancer types including prostate, colon, gastric and esophageal cancers. Some studies report hypomethylation to be a negative prognostic marker [1,7,8,16].

Breast cancer is one of the tumors, that are being thoroughly investigated to find epigenetic (especially methylation-related) markers that could explain carcinogenesis or development of specific tumor characteristics. LINE-1 is involved in breast cancer development in many ways - as a transposon altering the function of BRCA1 and BRCA2 (genes, crucial for breast cancer development) by insertion, being hyperexpressed [20] and by being a target for hypomethylation [13]. Better understanding of methylation effect in cancer can aid in early identification and targeted management of tumors. Different breast cancer types are found to have different levels of LINE-1

methylation [11,12] and Her-2 amplified tumors have been identified to have the lowest level of methylated LINE-1 sequences. This variable has been linked to breast cancer progression as well [18]. The most significant decrease in LINE-1 methylation was seen in transition from Atypical Ductal Hyperplasia to Ductal carcinoma in situ.

Not only the tumor tissue itself is affected by epigenetic abnormalities in cancer patients. Methylation changes have been detected in blood, CSF, urine, nipple aspiration fluid [3]. These changes are difficult to investigate as they are rarely specific for one or the other particular health condition and may sometimes be confusing, misleading to incorrect conclusions. That's why extensive research is still needed in this field. At the same time, it's not clearly understood, whether the changes in methylation trigger tumor development or happen as a result of disease effect. Currently there is some evidence supporting the idea of DNA methylation affecting the individual risk for breast cancer [4,5]. But there are still controversies, and it's not yet clear whether white blood cell (WBC) DNA hypomethylation is associated with breast cancer [17]. DNA hypomethylation has been described in many other health conditions, not necessarily related to cancer. The relationship between DNA methylation in blood and breast epithelial tissue is not reliably proved to correlate [15]. Only a small number of studies analyze methylation level in benign lesions, or tissue, adjacent to tumors. Repetitive sequences (including LINE-1) have been found to be much less methylated in tumors compared to adjacent tissues [6].

The aim of our current research was investigation of LINE-1 methylation in DNA extracted from the WBC of patients with benign and malignant lesions of breast to identify whether LINE-1 hypomethylation in white blood cells really correlates with malignant nature of the tumor. At the same time, we were interested in assessing LINE-1 methylation in both - blood cells and tumor cells of the same patients. Another goal was identification of relationship of LINE-1 methylation level with histopathological parameters of tumors.

Material and methods. 35 breast cancer patients were selected for the study. Selection criteria were as follows: biopsy-confirmed diagnosis of invasive ductal carcinoma of breast; no previous history of breast surgery; no preoperative chemotherapy or radiation therapy. Patients fell into the age range of 30-78 years. The women aged 25-50 admitted to the hospital and operated for benign breast lesions (fibroadenoma, fibrocystic disease, other cystic lesions, sclerosing adenosis, lipoma, papilloma, benign phyllodes tumor) were selected as controls (total number - 11). Some of these lesions were found to have duct epithelial changes like apocrine metaplasia, columnar cell lesion and usual ductal hyperplasia. All participants completed informed consent forms. 6 ml peripheral blood was taken from all members of study and control groups preoperatively. All participants were operated. The extent of surgery was determined by current clinical practice recommendations. Two pathologists performed independent blind evaluation

of morphological and phenotypic characteristics of the tumor (expression of estrogen and progesterone receptors (ER and PR), Her2neu and Ki67). The tumors were grouped into molecular subtypes (luminal A, luminal B, triple-negative and Her2-enriched). The grade of tumors was assessed using Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson grading system. ER and PR hormone receptor status was evaluated using "H-score", where tumor expression intensity is evaluated as weak, moderate or strong and overall score is obtained using the formula: 3 x percentage of strongly staining nuclei + 2 x percentage of moderately staining nuclei + percentage of weakly staining nuclei. Detailed description and diagnosis were obtained. Paraffin blocks of breast cancer tissue of most of these patients were obtained from the Pathology Department. DNA was extracted from blood and tissue samples using QiAmp DNA Mini Kit (Qiagen). We faced significant difficulties in getting good quality DNA in appropriate concentration from paraffin embedded tissues in most cases do to long fixation. In the end not all patient specimen qualified for the analysis. DNA was digested with MseI enzyme. The levels of LINE-1 methylation were measured using commercially available ELISA-based assay (Active Motif) (according to manufacturer protocols). The appropriate standards were used. Analysis was performed by evaluating and comparing the optic densities (ODs) measured for each sample.

Level of LINE-1 methylation was studied in correlation with tumor size, tumor grade, immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptor status as well as Her2neu amplification status and the proliferation index (Ki67).

Data from each comparison were expressed as mean $\pm$ SD and statistically analyzed using Student T-test; a P value <0.05 was considered significant. Correlation between the variables was calculated using Pearson's test.

Results and their discussion. *LINE-1 methylation in relationship to age.*

There was no correlation between LINE-1 methylation levels in blood and age of the patients in neither of the study groups (Pearson's correlation coefficient - -0.001 for cancer patients; 0.16 for patients with benign lesions, -0.05 for complete cohort). This result came in discordance with global hypomethylation levels which we studied earlier in a small group of breast cancer patients to be associated with advancing age.

LINE-1 methylation levels in tumor tissue VS blood

The methylation level was found to be significantly reduced in tumor tissues (0.97 ± 0.34) compared to the WBCs of the same patients ($p=0.003$) (Figure 1). As the number of examined tissue specimen was smaller than that of blood specimen, we considered calculating T-statistics for LINE-1 hypomethylation in all blood specimen VS tumor specimen and got a higher significance level ($p=0.0001$). Tumor tissue LINE-1 methylation did not correlate with neither of the tumor characteristics. Correlation of LINE-1 methylation in tumor tissue and blood of same patients was rather low (Pearson's correlation coefficient -0.41).

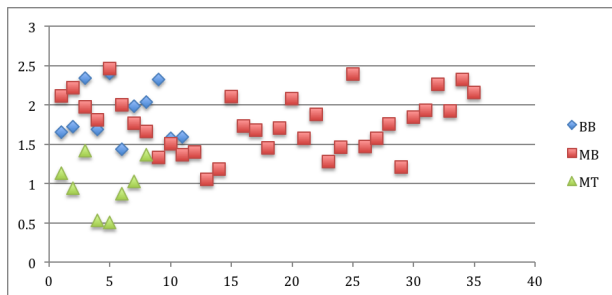


Fig. 1. LINE-1 methylation levels (ODs) in blood of patients with benign tumors (BB), blood of patients with malignant tumors (MB), tumor tissues of patients with malignant tumors (MT)

LINE-1 methylation levels in WBCs of cancer patients VS controls

On average LINE-1 methylation was found to be slightly lower in WBCs obtained from breast cancer patients (1.76 ± 0.37) rather than patients with benign lesions of breast (1.89 ± 0.35), but it was not statistically significant ($p=0.32$).

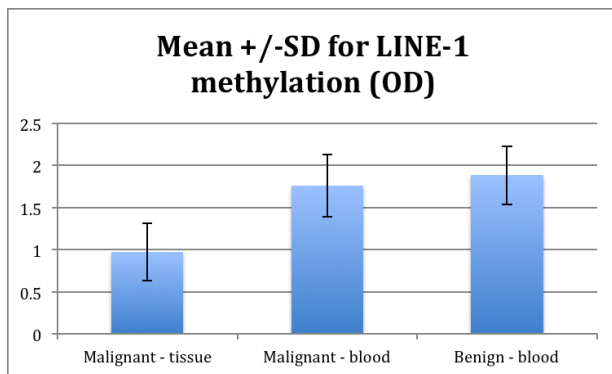


Fig. 2. Mean $\pm$ SD of measured ODs (representing LINE-1 methylation level) in tissue and blood samples from patients with malignant tumors and blood samples from patients with benign lesions

LINE-1 methylation levels in WBCs of patients with different tumor characteristics

We failed to find any correlation of LINE-1 methylation level and tumor size (Pearson's correlation coefficient - 0.18), metastatic lymph node count (Pearson's coefficient - 0.24), TNM parameters (Pearson's coefficient for T-category - 0.08; for N-category - 0.05), tumor stage (Pearson's coefficient - 0.19), tumor grade (Pearson's coefficient - 0.06). Presence of lymphovascular invasion was a bit more negatively correlated with methylation level, but it didn't reach the significant score (Pearson's coefficient - 0.45). Correlation of LINE-1 hypomethylation level with ER and PR positivity status (positive or negative) was rather low (Pearson's coefficient - 0.22 and -0.39 respectively), including the exact scoring results (H-score) into analysis did not improve the results (Pearson's coefficient - 0.36 and -0.22 respectively). Neither were Her2neu amplifica-

tion or proliferation index significantly correlated with LINE-1 methylation (Pearson's coefficient - 0.09 and -0.004 respectively). LINE-1 methylation measured in blood of patients with different molecular subtypes of tumors showed slight difference, but no significant association of LINE-1 hypomethylation with aggressiveness and didn't confirm preexisting data of LINE-1 hypomethylation in Her-2 enriched tumors with statistical significance (Fig. 3).

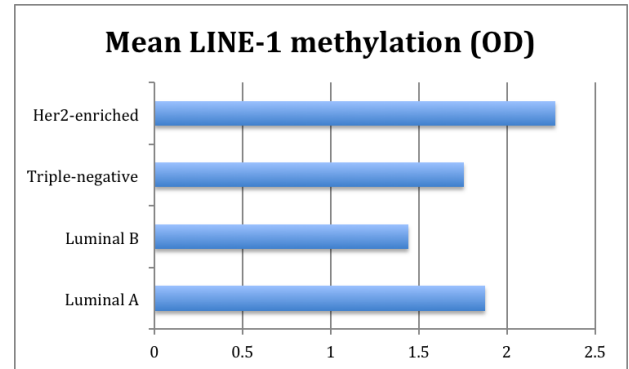


Fig. 3. LINE-1 methylation levels (ODs) in blood samples of patients with different molecular subtypes of breast cancer

It should be noted that since no correlations were proved to be significant, almost all aggressiveness determining factors tended to have weak negative (not positive) correlation with methylation level, meaning that overall blood samples of patients with aggressive tumors could still be slightly less methylated than those received from patients with more indolent tumors due to overlapping of several parameters.

Conclusion. One most important conclusion that could be driven from the results is that we could once again confirm, that DNA in regions of repetitive sequences is hypomethylated in cancer tissue. We assume that this cannot be explained by difference in blood and tissue DNA methylation level generally, as it is not a reported issue. The input DNA amount was equalibrated for all samples, so LINE-1 hypomethylation couldn't be explained by low DNA concentration. Still, we consider testing the breast tissue not affected by tumor from cancer patients and tissues from benign lesions for more precise analysis. But even in these proposed settings some potential discrepancies are awaited as are field effect of cancer-causing hypomethylation and epigenetic alterations in benign lesions [19].

The relatively homogenous picture of LINE-1 methylation levels in WBCs of patients with benign and malignant breast lesions question the possibility of using blood DNA global methylation level as a marker for cancer risk. At the same time, some lesions described in benign conditions of the patients from selected group can bear some level of potential for malignant transformation. This idea is supported by the fact that the tissue of benign phyllodes tumor showed the lowest level of methylation among controls. Therefore analysis of reduction mamoplasty specimen could be more reliable for making this conclusion.

Small difference in LINE-1 methylation levels in DNA

extracted from blood of patients with malignant and benign lesions could potentially reflect the impact of circulating tumor cells (CTCs) and cell-free tumor DNA which based on the technique used in this study were not separated from DNA, extracted from WBCs. This small amount of “contaminating” DNA could lead to the described small and nonsignificant difference in blood DNA methylation levels. Hence, targeted DNA extraction from peripheral blood mononuclear cells (PMBCs) should be considered.

The correlation of tumor tissue LINE-1 methylation with histological and phenotypic parameters of the tumor need to be tested further with a bigger study group, as technical difficulties related with working with DNA extracted from FFPE tissues lead to low number of investigated cases.

In our study LINE-1 hypomethylation in blood was not found to significantly correlate with aggressiveness-determining characteristics of the tumor. We suggest a long term follow up of patients to rule out epigenetic alterations in global DNA (and LINE-1) being an independent prognostic factor for breast cancer patients [2].

Acknowledgments. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation Of Georgia (SRNSFG) [Grant Number - PhDF2016_85, Project Title - Epigenetic Aspects of Breast Cancer in Georgian Female Population].

REFERENCES

1. Bae JM et al. ALU and LINE-1 hypomethylations in multistep gastric carcinogenesis and their prognostic implications. *Int J Cancer* 2012; 131: 1323–1331.
2. Bernardino J et al. DNA Hypomethylation in Breast Cancer: An Independent Parameter of Tumor Progression? *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1997; 83-9.
3. Cao X et al. Investigation of Global Methylation in Peripheral Blood from Breast Cancer Patients. *J Mol Biomark Diagn*, 2017; S:2
4. Choi JY et al. Association between global DNA hypomethylation in leukocytes and risk of breast cancer. *Carcinogenesis* 2009; 30(11):1889–1897.
5. Chopra-Tandon N et al. Relationships between Global DNA Methylation in Circulating White Blood Cells and Breast Cancer Risk Factors. *Journal of Cancer Epidemiology* 2017; 2705860.
6. Garth H et al. Exploring DNA methylation changes in promoter, intragenic, and intergenic regions as early and late events in breast cancer formation. *BMC Cancer* 2015; 15:816.
7. Ikeda K et al. Long Interspersed Nucleotide Element 1 Hypomethylation Is Associated With Poor Prognosis of Lung Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1790–1794.
8. Iwagami S et al. LINE-1 hypomethylation is associated with a poor prognosis among patients with curatively resected esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg.* 2013; 257: 449–455.
9. Lander et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409(6822):860-921.
10. Lengauer C et al. DNA methylation and genetic instability in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2545–2550.
11. Naiara GB et al. DNA methylation epigenotypes in breast cancer molecular subtypes. *Breast Cancer Research.* 2010; 12:R77.
12. Park SY et al. Alu and LINE-1 Hypomethylation Is Associ-

ated with HER2 Enriched Subtype of Breast Cancer. *PLoS ONE* 2014; 9(6): e100429.

13. Qiuqiong T et al. Blood-based DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. *Clinical Epigenetics.* 2016; 8:115.
14. Rodriguez J et al. Chromosomal instability correlates with genome-wide DNA demethylation in human primary colorectal cancers. *Cancer Res.* 2006; 66: 8462–9468.
15. Sturgeon SR et al. DNA methylation in paired breast epithelial and white blood cells from women undergoing reduction mammoplasty. *Anticancer Res.* 2014; 34(6):2985-90.
16. Sunami E et al. LINE-1 hypomethylation during primary colon cancer progression. *PLoS One* 2011; 6: e18884.
17. Tang Q et al. DNA methylation as biomarker for breast cancer: a systematic review. *Clinical Epigenetics.* 2016; 8(1, article 115).
18. van Hoesel AQ et al. Hypomethylation of LINE-1 in primary tumor has poor prognosis in young breast cancer patients: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 1103–1114.
19. Wilson AS et al. DNA hypomethylation and human diseases - Review. *Biochimica et Biophysica Acta* 2007; 1775 138–162.
20. Yasuo A. Guardian of the Human Genome: Host Defense Mechanisms against LINE-1 Retrotransposition. *Front Chem.* 2016; 4: 28.

SUMMARY

LINE-1 METHYLATION IN BLOOD AND TISSUES OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

¹Kankava K., ¹Kvaratskhelia E., ²Burkadze G.,
³Kokhreidze I., ⁴Gogokhia N., ¹Abzianidze E.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Molecular and Medical Genetics; ²Department of Molecular Pathology; ³The First University Clinic; ⁴Department of Laboratory Medicine, Georgia

Methylation is an epigenetic alteration proved to be involved in many disease processes including cancer. This change affects mainly gene promoters and repetitive sequences in genome. Long Interspersed Nuclear Element-1 (LINE-1) is a family of retrotransposons - repetitive elements that modify gene activity and can themselves be targeted by epigenetic mechanisms. LINE-1 methylation level is a surrogate marker for global methylation. In many conditions this parameter is found to be altered not only in affected cell groups, but also throughout other tissues. The aim of our study was to compare LINE-1 methylation pattern in DNA extracted from blood of the patients with benign and malignant breast tissue. In addition, we investigated correlation of LINE-1 methylation in blood and tissues of same patients and relationship of all variables with histopathologic and phenotypic characteristics of tumors.

Patients with biopsy-proved ductal invasive carcinoma of breast and no preoperative chemo/radiotherapy were chosen for the study group. Another pool of patients with various benign breast lesions represented controls. Blood samples from both group members were collected preoperatively. Tumor tissue sections were processed for pathology report and part of remaining tissue was used for methylation study. LINE-1 methylation level was quantified using

ELISA-based assay. It was analyzed in combination with histologic and phenotypic tumor parameters and compared between different tissues and different study groups.

LINE-1 was found to be significantly hypomethylated in breast cancer tissue compared to blood. Blood samples of patients with malignant tumors showed slightly lower methylation level, than samples obtained from control group members. Lymphovascular invasion was the only aggressiveness-determining factor that was found to be at least weakly correlated with LINE-1 hypomethylation in blood.

We can conclude, that global hypomethylation measured by LINE-1 methylation level is significant in tumor tissue. But there is no significant difference between LINE-1 methylation levels in blood of patients with benign and malignant breast tumors; therefore LINE-1 hypomethylation in blood cannot be used as a marker for early tumor detection. Neither is it valid for determination of tumor behavior.

Keywords: LINE-1, methylation, global methylation, breast cancer, blood.

РЕЗЮМЕ

МЕТИЛИРОВАНИЕ LINE-1 В КРОВИ И ТКАНЯХ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Канкава К.М., ¹Кварацхелия Е.Б., ²Буркадзе Г.М., ³Кохреидзе И., ⁴Тогохия Н.А., ¹Абзианидзе Е.В.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, ¹департамент молекулярной и медицинской генетики; ²департамент молекулярной патологии; ³Первая Университетская Клиника; ⁴департамент лабораторной медицины, Грузия

Метилирование является эпигенетическим изменением, участие которого доказано во многих болезненных процессах, включая рак. Это изменение затрагивает преимущественно промоторы генов и повторяющиеся последовательности в геноме. Длинные диспергированные повторы (Long Interspersed Nuclear Element-1 - LINE-1) является семейством ретротранспозонов - повторяющихся элементов, которые изменяют активность генов и могут подвергаться изменениям посредством эпигенетических механизмов. Уровень метилирования LINE-1 является суррогатным маркером глобального метилирования. По-видимому, во многих случаях этот параметр изменяется не только в группах пораженных клеток, но и в других тканях. Целью проведенного исследования явилось сравнение модели метилирования LINE-1 в ДНК, извлеченной из крови пациентов с доброкачественной и злокачественной опухолью груди, а также изучение корреляции метилирования LINE-1 в крови и тканях у тех же пациентов и взаимосвязь всех переменных с гистопатологическими и фенотипическими характеристиками опухолей.

Исследуемую группу составили пациенты с протоковой инвазивной карциномой молочной железы, подтвержденной биопсией, и без предоперационной химиотерапии/лучевой терапии. Группа пациентов с различными доброкачественными поражениями груди составила контрольную группу. Образцы крови у представителей обеих групп забраны до операции. Образцы опухолевой ткани использовались для исследования метилирования. Уровень метилирования LINE-1 определяли количественно методом ELISA. Он анализировался в сочетании с гистологическими и фенотипическими параметрами опухоли и сравнивался между различными тканями и различными исследованными группами.

Установлено, что LINE-1 значительно гипометилируется в ткани рака молочной железы по сравнению с кровью. Образцы крови пациентов со злокачественными опухолями показали несколько меньший уровень метилирования, чем полученные от членов контрольной группы. Однако эта разница не была статистически значимой. Лимфососудистая инвазия была единственным фактором, определяющим агрессивность, который, по-видимому, был, по меньшей мере, слабо коррелирован с гипометилированием LINE-1 в крови.

Таким образом, следует заключить, что глобальное гипометилирование, измеренное метилированием LINE-1, является значительным в опухолевой ткани. Тем не менее, нет существенной разницы между уровнями метилирования LINE-1 в крови пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями молочной железы. Гипометилирование LINE-1 в крови нельзя использовать в качестве маркера раннего выявления опухоли. А также этот параметр не позволяет определить поведения опухоли.

რეზიუმე

LINE-1 თანმიმდევრობების მეთილირება ძუძუს კიბოთი დაავადებული პაციენტების სისხლსა და ქსოვილში

¹ქ. კანკავა, ¹ე. კვარაცხელია, ²გ. ბურკაძე, ³ი. კოხრეიძე, ⁴ნ. თოგოხია, ¹ე. აბზიანიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი; ²მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტი; ³პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა; ⁴ლაბორატორიული მედიცინის დეპარტამენტი, საქართველო

მეთილირება ეპიგენეტიკური ცვლილებაა, რომლის მონაწილეობა არაერთი დაავადების პროცესში ეჭვს აღარ იწვევს. ეს მოდიფიკაცია ძირითადად გენების პრომოტორებსა და გენომის განმეორებად თანმიმდევრობებს მოიცავს. გრძელი

ინტერსპერსული ბირთვული ელემენტი-1 (LINE-1) არის რეტროტრანსპოზონების ოჯახი - ერთ-ერთი განმეორებადი თანმიმდევრობის ტიპი, რომელიც ცვლის გენების აქტივობას. თავად ამ ტიპის ელემენტები ეპიგენეტიკური ცვლილებების ხშირი სამიზნეა. LINE-1 მეთილირების დონე გენომის გლობალური მეთილირების შესაფასებელი მარკერია. მრავალი მდგომარეობის დროს ეს პარამეტრი იცვლება არა მხოლოდ დაზიანებულ უჯრედთა ჯგუფებში, არამედ სხვა ქსოვილებშიც. კვლევის მიზანი იყო LINE-1 მეთილირების სურათის შედარება ძუძუს კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი დაზიანებების მქონე პაციენტების სისხლიდან გამოყოფილ დნმ-ში. დამატებით, შესწავლილია LINE-1 მეთილირების კორელაცია პაციენტთა სისხლში და ქსოვილებში და ყველა პარამეტრი განხილულია სიმსივნის პისტოპათოლოგიურ და ფენოტიპურ მახასიათებლებთან კავშირში.

კვლევისათვის შეირჩა პაციენტები, რომელთაც ბიოფსიით დაუდგინდათ ძუძუს ინვაზიური დუქტური კარცინომა და ოპერაციამდე ქიმიოთერაპია ან რადიაციული თერაპია არ ჩატარებიათ. საკონტროლო ჯგუფი დაკომპლექტდა პაციენტებით, რომელთაც დაუდგინდათ ძუძუს სხვადასხვა ტიპის კეთილთვისებიანი დაზიანება. ოპერაციამდე შეგროვდა პაციენტებისა და საკონტროლო ჯგუფის წევრების სისხლის ნიმუშები. სიმსივნის ქსოვილი დამუშავდა პისტოპათოლოგიური შეფასებისათვის და დარჩენილი ქსოვილის ნაწილი

გამოყენებულ იყო მეთილირების კვლევისათვის. LINE-1 თანმიმდევრობების მეთილირება შევისწავლეთ ELISA-დაფუძნებული მეთოდით. ეს ცვლადი შეფასდა სიმსივნის პისტომორფოლოგიურ და ფენოტიპურ მახასიათებლებთან კომბინაციაში, შედარდა სხვადასხვა ქსოვილებისა და სხვადასხვა საკვლევი ჯგუფების გამოკვლევით მიღებული მონაცემები.

შედეგებმა გამოავლინა LINE-1-ის სარწმუნო პიპომეთილირება ძუძუს კიბოს ქსოვილში სისხლთან შედარებით. ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტების სისხლის ნიმუშებში მეთილირების დონე მცირედ ჩამოუვარდებოდა საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიურ მონაცემს. ლიმფოვასკულური ინვაზია იყო აგრესიულობის განმსაზღვრელი ერთადერთი ფაქტორი, რომელიც სუსტად კორელირებდა სისხლში LINE-1-ის პიპომეთილირებასთან.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე ავტორები დაასკვნიან, რომ პიპომეთილირება, შეფასებული LINE-1-ის მეთილირების დონის მიხედვით, მნიშვნელოვნად არის გამოხატული სიმსივნურ ქსოვილში. თუმცა, არ არსებობს სარწმუნო განსხვავება ძუძუს კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი დაზიანებების მქონე პაციენტების სისხლში მეთილირების დონეებს შორის. შესაბამისად, სისხლში LINE-1-ის პიპომეთილირება არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას სიმსივნის ადრეული დეტექციისათვის და არც სიმსივნის მოსალოდნელი ქცევის შეფასებისთვის.

POLYMORPHISM PREVALENCE OF TLR 9 TYPE GENE IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS-INFECTION

¹Lyadova T., ¹Ognivenko O., ^{1,2}Rzhevskaya O., ¹Zagorodneva O., ¹Volobueva O.

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Kharkov; ²Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Kharkov, Ukraine

Today it is known that immune reply at infectious agent presence in a human organism depends on congenital immunity factors of hereditary defense system from pathogens [1-3]. Toll-like receptors (TLR) are the main signal receptors expressing in the middle of the cells and on cells surface: neutrophils, macrophages, endothelial and epithelial cells, dendritic cells as well as natural killer [2-4]. In mammals 11 TLR are described, 10 from which are met in human organism. Effector cells of congenital immunity express all 10 types of TLR each of which is connected with specific ligand [3]. Numerous experimental researches as well as accumulated results from clinical practice testify convincingly to the key role of Toll-like receptors in pathogenesis of immunopathological diseases [4-6].

Recognition of bacterial structures (polysaccharides, lipoprotein, flagellin, etc.) takes place through the activation of TLR-1, 2, 4, 5 and 6 [3]. Four TLR receptors are able to recognize nucleic acids, meaning TLR-3, 7, 8 and 9, TLR-7 and TLR 8 recognize their own and virus single stranded RNA while TLR-9 connects unmethylated DNA of bacteria. TLR 3 is able to recognize double stranded RNA of viruses that is why the given receptor plays a key role in anti-virus immune reply [3,5,7].

All genes of TLR 9 subfamily are encoded by two exons. Amino-acid sequences TLR-7 and TLR-8 have 72.7% of similarity, while they are encoded by the genes similar in 42,3% and located on X-chromosome (Xp22). The gene TLR-9 on 3 chromosomes short shoulder (3p21.3) and co-

herent with such genes as MYD88 and CAMP are in the region containing genes of tumor growth [2]. Protein products of all mentioned above genes play a great role in congenital immunity reactions both in direct defense (LL-37) and in the process of signal transfer into cells (MyD88, NF- κ B).

Lately the works on TLR-2 and TLR-9 genes polymorphism association with infectious diseases appeared. Such TLR-2 gene polymorphism as Arg753Gln, T597C are evidently associated with the infection caused by *Candida albicans*, *M. tuberculosis*, and other pathogens [8, 9, 10, 11, 12]. The TLR-9 G1174A, G1635A, A2848G genes polymorphism are associated with system lupus erythematosus, infection caused by AIDS virus and other diseases [8]. The mentioned above polymorphisms are located both in LRR-domain of TLRs, which recognizes the pathogen, and in TIR-domain which takes part in signaling into the cell.

A number of studies demonstrated the role of TLR in pathogenesis of Lyme disease. *Borrelia* lipoproteins, OspA in particular, are potential activators of inflammatory reaction due to their connection with CD14 and TLR-2 macrophages. At the result of this process the induction of macrophage mediated anti-inflammatory cytokines secretion by TLR-2, TLR-6, TLR-1/2, TLR-5, TLR-9 receptors takes place. Dimers of TLR-2/TLR-6, TLR-2/TLR-1 receptors through the recognition of triacylated lipoproteins such as *Borrelia burgdorferi* OspA, flagelin, peptidoglycans and zymosan, take part in activation of Nf κ B nuclear transcriptional factor [2,3,8,9].

Edyta Paradowska with co-authors, 2016, studies the genes (-1237T/C, rs5743836; -1486T/C, rs187084, 1174G/A, rs352139; and 2848C/T, rs352140) polymorphism among 72 children with CMV-infection in their work. The authors proved the increased frequency of TLR-9 -1486 T/C and 2848 C/T heterozygote genotypes among babies with CMV-infection in comparison with non-infected cases. Heterozygote variants of these two SNP exceeded the risk of CMV morbidity among children. The received data prove that TLR-9 -1486 T/C and 2848 C/T polymorphisms can be the genetic risk factor of the infection caused by CMV development [14].

But the studies concerning prevalence of various types of TLR genes polymorphism in patients with EBV-infection were carried out inadequately in modern literature.

Aim of the study - investigate -1486T/C polymorphism frequency of the gene TLR-9 in patients with chronic forms of EBV-infection.

Material and methods. The work was carried out at the department of general and clinical immunology and allergology of the medical faculty of V.N.Karazin Kharkiv National University and clinical bases of the department in 2009-2016 within the framework of scientific-research theme "The study of immune, autoimmune and metabolic violations role in pathogenesis and consequences of the infectious process caused by herpes-viruses", the № of state registration is №0112U005911.

All the patients were done accepted and special biochemical studies: blood and urine clinical analysis, bio-

chemical studies in disease dynamics.

The serum of the patients with EBV-infection, received at the pick of the disease, served the material for the study.

For EBV DNA excretion by PCR method with the reverse transcription with hybridization-fluorescent detection of amplification products reagent kit «Amplisense» (Russia) was used. DNA excretion from the samples was carried out with the help of the kit for DNA revealing of the «Miniprep» (Silex M, Russia) firm using DNA sorption method on the sorbent according to Boom R. and co-authors., 1990. DNA amplification was carried out using the kit «DNA amplification» (Silex-M, Moscow) on the BIC amplifier.

5'-GAGGACAACGAAATCCTGTTGGGCA-3',
5'-GTCGACGGTGGAGATACTGCTGAGG-3'.

DNA primers to genes-targets were selected using the GeneRunner v.3.0 program and synthesized by the firm «Litex» (Russia).

Electrophoresis separation of amplicons was carried out by the method of horizontal electrophoresis in the direction from cathode (-) to anode (+) in 3% agarose gel under 10-15 V tension on 1 sm of gel. 1x tris-acetate (TAE) buffer was used for electrophoresis which was prepared from 50x TAE buffer (0,04M tris-acetate, 0,002M EDTA, pH=8,3). Gels were stained by 1% ethidium bromide solution. DNA fragments analyzed came out in the way of red strips upon irradiation by UV-light with 310 nm wavelength.

The results of the study were processed by the method of variation and correlation statistics using «Statistica 10.0 for Windows» program. Arithmetic averages (M), mean square deviation (σ), mean error of the arithmetic mean (m) were calculated for each variation series. Methods of parametric and non-parametric statistics were also used. Quantitative and qualitative analysis of intrasystem and intersystem correlation connections were carried out with the use of correlation structures method and Vald sequential analysis. The allotment of the genotypes was defined using Hardy-Vineberg law, the law of population genetics, allowing to estimate the population risk of genetically-determined diseases as each population had its own set of allele fund and, consequently, different frequency of unfavorable alleles. The allotment of polymorphic genotypes under study was verified on the conformity to Hardy-Vainberg balance with the help of χ^2 criterion.

Results and their discussion. Chronic Epstein-Barr virus infection (CEBV) diagnosing was carried out on the basis of clinical manifestations, complaints and results of the laboratory studies. The study included 183 patients with CEBV. Clinical symptoms proving the activity of virus infection were taken into account: fever, lymphadenopathy, presence of chronic inflammatory hearths in oropharynx and nasopharynx, asthenization symptoms. Besides expressiveness and peculiarities of mononucleosis-like syndrome were estimated as well as concomitant pathology manifestations were considered. The choice criteria of the patients in the group with CEBV

Table 1. Allotment of the examined according to the age and sex, absolute number, (%)

Age, years	Patients with CEBV (n=44)				Control (n=40)			
	men		women		men		women	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
18-24	4	21,1	7	28	10	45,4	9	50
25-34	10	52,6	10	40	6	27,3	5	27,8
35-44	5	26,3	8	32	6	27,3	4	22,2
Total	19	43,2	25	56,8	22	55	18	45

was the presence of the following complaints: fast fatigability, general weakness, emotional lability, depression states, insomnia, headache, algidity, discomfort in throat, muscle pain. In clinical examination much attention was paid on magnification of lymphatic nodes, low-grade fever, hyperemia of the oropharynx. Hepatosplenomegaly was marked in separate patients.

The most frequent clinical syndrome among the patients with CEBV was the asthenovegetative one which manifested in complaints of general weakness in 69%, fast fatigability – in 73%, headache – in 85%, insomnia - in 45% and airway damage in the way of tonsillitis and pharyngitis more than 4 times a year - in 72%. Lymphadenopathy syndrome was met in 121 patients with CEBV. Lymphadenopathy is mainly characterized by anterior and exterior cervical lymphatic nodes magnification. Clinical symptoms of arthralgia, myalgia, neuralgia and meningeal symptoms were diagnosed in 49,7% of the patients with CEBV. The syndrome of long subfebrile condition was characterized by temperature fluctuation during a day from 37,2°C to 37,5°C and was found in 90 patients with CEBV. And only in about 10% of cases the hepatolienal syndrome was proved in the given category of patients. In most of the patients the data of clinical examination proved the polymorphism and non-specific character of clinical manifestations, though they were characterized by durability and continuance.

Valacyclovir in 1000 mg 3 times a day in various groups and immunomodulator allokina-α in 1,0 ml subcutaneously once in two days (6 injection for the course) were used as etiologic therapy. The effectiveness

of the carried out therapy in patients with EBV-infection was estimated on the basis of clinical data, achievement of biochemical, laboratory and virology remission (disappearance of EBV DNA or decrease of viremia level).

The indices in clinical blood analysis were characterized by normal content of leukocytes which comprised in average $5,7 \pm 1,9 \times 10^9/l$. In more than 2/3 of the patients with CEBV lymphocytosis were found in 64,7% and monocytosis (62,4%, consequently). The percentage content of lymphocytes in average comprised $39,5 \pm 2,1\%$, monocytes – $11,3 \pm 0,9\%$ consequently.

The study in definition of polymorphism of -1486T/C polymorphism of the gene TLR-9 was carried out in 44 patients with CEBV. Among them women – 25 (56,8%), men – 19 (43,2%) at the age from 18 to 44 years old. Average age comprised $24,2 \pm 2,4$ years old at a range from 18 to 44.

Allotment of the patients and healthy persons according to the age and sex are presented in Table 1.

The following genotypes – 1486T/C of the gene TLR-9 - TT, TC, CC were received as a result of molecular-genetic examination of 33 patients with CEBV and the patients of the control group.

Allotment frequency of the revealed genotypes -1486T/C SNP of the gene TLR-9 in patients with CEBV was the following: TT genotype – 11% (5 patients), TC – 73% (32 patients) and CC – 16% (7 patients). In patients of the control group the wild type of TT genotype was found in 40,0% (16 patients), TC heterozygous genotype - in 45,7% (18 patients), while homozygous CC genotype was found in 14,3% (6 patients).

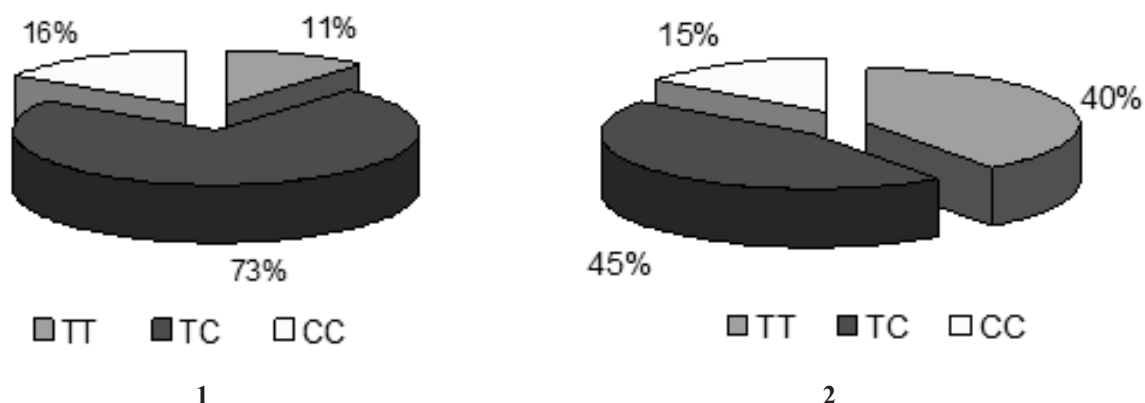


Fig. 1. Frequency of separate genotypes -1486 T/C of the gene TLR-9 in patients with CEBV (1) and control group (2)

Table 2. 1486 T/C genotype of the gene TLR-9 – TT, TC, CC, P (%) $\pm \sigma$ occurrence frequency

TLR-9 rs187084 C/T	Patients with CEBV (n=44)	Control (n=40)
TT	11 $\pm$ 31*	40 $\pm$ 49
TC	73 $\pm$ 44 *	45 $\pm$ 50
CC	16 $\pm$ 37	15 $\pm$ 36

note: * Reliable probability from the control group is on the level $p < 0,05$

Table 3. Allotment of the genotypes frequencies -1486 T/C of the gene TLR-9 in patients with CEBV

TLR-9 rs187084 C/T	Patients with CEBV (n=44)	Control (n=40)	Fisher criterion	OR (odds ratio)	95% CI
TT	5 (11%)	16 (40%)	$p < 0,05$	0,19	0,06-0,59
TC	32 (73%)	18 (45%)	$p < 0,05$	3,26	1,3-8,1
CC	7 (16%)	6 (15%)	$p > 0,1$	1,07	0,33-3,5

It should be mentioned that CC homozygote genotype was verified with almost the same frequency among the groups of the patients under study – 16 and 15%, consequently, while TT homozygote type, on the contrary, was more frequently registered among the patient of the control group– 40% versus 11%. Verification frequency of TC heterozygote genotype was more frequently verified in the group of patients with CEBV – 73% versus 45%.

The occurrence frequency of -1486T/C genotype of the gene TLR-9 - TT, TC, CC in percentage (P) $\pm \sigma$ and the results of Student t-test are presented in Table 2.

As it is clear from the table the occurrence frequency of TT genotype -1486T/C of the gene TLR-9 differed by statistical probability in comparison with analogue data of the control group and comprised 11 $\pm$ 31 versus 40 $\pm$ 49 ($p < 0,05$). The occurrence frequency of TC genotype – 1486T/C of the gene TLR-9 did not differ by statistical probability from the control group indices – 73 $\pm$ 44 versus 45 $\pm$ 50 ($p > 0,05$). Frequency occurrence of CC genotype -1486T/C of the gene TLR-9 did not differ by statistical probability from the control group indices - 16 $\pm$ 37 versus 15 $\pm$ 36 ($p < 0,05$).

The allotment of occurrence frequencies of the genotypes for the patients with CEBV and the patients of the control group according to the results of the statistical analysis are presented in Table 3.

Analyzing the occurrence frequencies allotment of -1486 T/C genotypes of the gene TLR-9 in patients with IM statistically significant differences of the level $p < 0,05$ were stated for TT and TC genotypes in the group of the patients with CEBV and the control group. Thus, for homozygous TT genotype this index comprised 11% versus 40% ($p < 0,05$), for TC genotype - 73% versus 45% ($p < 0,05$), while for CC genotype the allotment of frequencies had no statistically significant difference in comparison with the control group indices and was found with the same frequency in the groups of the patients under study - 16% versus 15% ($p > 0,1$).

According to the calculated index of the odds ratio chance of the presence of heterozygous TC genotype in the genome of the patients with CEBV is specific for the patients with CEBV (CI:1,3-8,1 i OR=3,26, consequently) allowing to estimate it as a positive association

in comparison with the received indices for homozygous TT types (CI:0,06-0,59 and OR=0,19, consequently) and CC genotype (CI:0,33-3,5 and OR=1,07, consequently), which are estimated as a negative genotypes association with chronic forms of EBV-infection.

The analysis of the received results of -1486T/C polymorphism of the gene TLR-9 allowed the detection of three main genotypes – TT, TC, CC. The study of the occurrence frequency of separate genotypes revealed the dominance of TC genotype in comparison with homozygous TT and CC genotypes. The study of occurrence frequency allotment of -1486T/C polymorphism of the gene TLR-9 for various genotypes demonstrated the specificity of changes for TC genotype in patients with CEBV and absence of such ones for TT and CC genotypes.

Our research as for 1486 T/C TLR-9 polymorphism detection associated with chronic forms of EBV-infection confirms an important role of TLR-mediated signal in pathogenesis of the given disease which is necessary for genetic background detection connected with the disease course and possible CEBV consequences. Just these very aspects will make the detection of risk groups possible among the patients and to conduct apropos therapy.

Conclusions. The following conclusions allowed the statement of the following:

1. It was proved that -1486T/C polymorphism of the gene TLR-9 is found more often in patients with CEBV.
2. The allotment of occurrence frequencies of -1486T/C polymorphism of the gene TLR-9 allowed the establishment of TC genotype association with chronic forms of EBV-infection.

REFERENCES

1. Друцкая М.С. Врожденное распознавание вирусов / М. С. Друцкая, П. В. Белоусов, С.А. Недоспасов // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 7–19.
2. Kawai, T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [Text] / T. Kawai, S. Akira // Nature Immunology. – 2010. – Vol. 11, Issue 5. – P. 373–384.
3. Torres, S. Differential Expression of Toll-like Receptors in Dendritic Cells of Patients with Dengue during Early and Late Acute

Phases of the Disease [Text] / S. Torres, J. C. Hernández, D. Giraldo, M. Arboleda, M. Rojas, J. M. Smit, S. Urcuqui-Inchima // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2013. – Vol. 7, Issue 2. – P. e2060.

4. Gibson, J. Expression and Functions of Innate Pattern Recognition Receptors in T and B Cells [Text] / J. Gibson, N. Gow, S. Y. C. Wong // Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 10, Issue 1. – P. 11–20.

5. Iskra, S. Toll-Like Receptor Agonists Synergistically Increase Proliferation and Activation of B Cells by Epstein-Barr Virus [Text] / S. Iskra, M. Kalla, H.-J. Delecluse, W. Hammerschmidt, A. Moosmann // Journal of Virology. – 2010. – Vol. 84, Issue 7. – P. 3612–3623.

6. Chijioke, O. Innate immune responses against Epstein Barr virus infection [Text] / O. Chijioke, T. Azzi, D. Nadal, C. Münz // Journal of Leukocyte Biology. – 2013. – Vol. 94, – N6. – P. 1185–1190.

7. Carvalho, A. The rs5743836 polymorphism in TLR9 confers a population-based increased risk of non-Hodgkin lymphoma [Text] / A. Carvalho, C. Cunha, A. J. Almeida, N. S. Osório, M. Saraiva, M. Teixeira-Coelho et. al. // Genes and Immunity. – 2011. – Vol. 13, Issue 2. – P. 197–201.

8. Gaudreault, E. Epstein-Barr Virus Induces MCP-1 Secretion by Human Monocytes via TLR2 [Text] / E. Gaudreault, S. Fiola, M. Olivier, J. Gosselin // Journal of Virology. – 2007. – Vol. 81, Issue 15. – P. 8016–8024.

9. Fathallah, I. EBV Latent Membrane Protein 1 Is a Negative Regulator of TLR9 [Text] / I. Fathallah, P. Parroche, H. Gruffat,

C. Zannetti, H. Johansson, J. Yue et. al. // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, Issue 11. – P. 6439–6447.

10. Fiola, S. TLR9 Contributes to the Recognition of EBV by Primary Monocytes and Plasmacytoid Dendritic Cells [Text] / S. Fiola, D. Gosselin, K. Takada, J. Gosselin // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, Issue 6. – P. 3620–3631.

11. Omar, A. H. Toll-like receptor 9 (TLR9) polymorphism associated with symptomatic malaria: a cohort study / A. H. Omar, M. Yasunami, A. Yamazaki, H. Shibata, M. F. Ofori, B.D. Akanmori, M. Nasir Shuaibu, M. Kikuchi, K. Hirayama // Malar J. – 2012. – Vol. 17, № 11. – P. 168.

12. Sanders, M. S. Toll-like receptor 9 polymorphisms are associated with severity variables in a cohort of meningococcal meningitis survivors / M. S. Sanders, G.T.J. van Well, S. Ouburg, S.A. Morre, A. Marceline van Furth // BMC Inf. Dis. – 2012. – Vol. 12. – P. 112.

13. Kim, T. H. TLR9 gene polymorphism (rs 187084, rs352140): association with acute rejection and estimated glomerular filtration rate in renal transplant recipients / T. H. Kim, W.S. Mula-Abed, Kh. Rasadi, D. Al-Riyami // Int. J. Immunogenet. – 2013. – Vol. 40, Issue 6. – P. 502–508.

14. Paradowska, E. TLR9 -1486T/C and 2848C/T SNPs Are Associated with Human Cytomegalovirus Infection in Infants [Text] / E. Paradowska, A. Jabłońska, M. Studzińska, K. Skowrońska, P. Suski, M. Wiśniewska-Ligier et. al. // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, Issue 4. – P. e0154100.

SUMMARY

POLYMORPHISM PREVALENCE OF TLR 9 TYPE GENE IN PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF EPSTEIN-BARR VIRUS-INFECTION

¹Lyadova T., ¹Ognivenko O., ^{1,2}Rzhevskaya O., ¹Zagorodneva O., ¹Volobueva O.

¹V.N. Karazin Kharkov National University; ²Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Ukraine

The aim of the study - to determine the TLR-914 T/C gene polymorphism in patients with CVEB caused by Epstein-Barr virus.

Research for the determination of polymorphism - 1486 T/C TLR-9 gene was performed in 44 patients with chronic forms of the VEB infection. DNA isolation from the specimens was performed using a kit for DNA extraction by the Miniprep Company (Siles M, Russia), using the sorption assay technique of the sorbent. Polymorphic region -1486 T/C, rs187084 of the TLR9 gene was studied by real-time PCR amplification by determining the length of the restriction fragment-PCR using restriction enzymes NcoI and oligonucleotide primers.

The analysis of the results of the 1486 T/C polymorphism of the TLR-9 gene revealed three main genotypes - TT, TC, CC. Investigation of the frequency of occurrence of individual genotypes revealed the dominance of the genotype TC, compared with the homozygous genotypes of TT and CC. The study of frequency distribution of the TLR-1486 T/C gene polymorphism for different genotypes demonstrated the specificity of changes in the TC genotype in patients with HEBV and the absence of such for the genotypes of TT and CC.

Keywords: chronic Epstein-Barr virus, Toll-like receptors, polymorphism, prevalence.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TLR 9 ТИПА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

¹Лядова Т.И., ¹Огнивенко Е.В., ^{1,2}Ржевская О.А., ¹Загороднева О.В., ¹Волобуева О.В.

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина;

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Цель исследования - определение частоты полиморфизма -1486 Т/С гена TLR-9 у пациентов с хроническим вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ).

Исследование по определению полиморфизма -1486 Т/С гена TLR-9 проведено 44 пациентам с хроническими формами ВЭБ-инфекции. Выделе-

ნის ДНК из образцов проводили с помощью набора фирмы «Минипреп» (Силекс М, Россия), используя методику сорбции ДНК на сорбенте. Полиморфный регион -1486 T/C, rs187084 гена TLR9 изучался путем амплификации ПЦР в реальном времени методом определения длины фрагментов рестрикции ПЦР с использованием рестрикционного энзима NcoI и олигонуклеотидных праймеров.

Анализ полученных результатов полиморфизма
რეზიუმე

გენის TLR 9 ტიპის პოლიმორფიზმის გავრცელება ავადმყოფებში
ეპსტეინ-ბარის ინფექციის ქრონიკული ფორმებით

¹ტ. ლიადოვა, ¹ო. ოგნივენკო, ¹ო. რუევსკაია, ^{1,2}ო. ზაგოროდნევა, ¹ო. ვოლობუევა

¹ხარკოვის ე. კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი;
²ხარკოვის პოსტდიპლომური განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა 1486 T/C TLR-9 გენის პოლიმორფიზმის სისხრის გამოვლენა პაციენტებში ეპსტეინ-ბარის ვირუსით გამოწვეული ინფექციის ქრონიკული ფორმებით.

ჩატარებულია 1486 T/C TLR-9 გენის პოლიმორფიზმის კვლევა აღნიშნული დაავადების მქონე 44 პაციენტში. დნმ-ის გამოყოფა წარმოებდა ფირმა «Минипреп»-ის (რუსეთი) ნაკრების საშუალებით, სორბენტზე დნმ-ის სორბციის მეთოდის გამოყენებით. TLR-9-გენის პოლიმორფული რეგიონი 1486 T/C, rs187084 შეისწავლბოდა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (პჯრ) ამპლიფიკაციის საშუალებით, რეალურ დროში, პჯრ-ის რესტრიქციის ფრაგმენტების სიგრძის განსაზღვრით, რე-

-1486 T/C გენის TLR-9-ის გენის ტიპის პოლიმორფიზმის გავრცელება ავადმყოფებში
სტრუქტურული ფერმენტის NcoI-ის და ოლიგონუკლეოტიდური პრაიმერების გამოყენებით.

ჩატარებული კვლევის შედეგების საფუძველზე გამოვლენილია სამი ძირითადი გენოტიპი – TT, TC, CC. ცალკეული გენოტიპის სისხრის შესწავლით დადგენილია გენოტიპ TC-ის დომინირება, პომოზიგოტურ TT და CC გენოტიპებთან შედარებით. სხვადასხვა გენოტიპისათვის 1486 T/C TLR-9 გენის პოლიმორფიზმის გავრცელების სისხრის განაწილების კვლევამ ავადმყოფებში, ეპსტეინ-ბარის ვირუსით გამოწვეული ინფექციის ქრონიკული ფორმებით, გამოავლინა TC-გენოტიპის ცვლილებების სპეციფიკურობა და ასეთების არარსებობა TT და CC გენოტიპებში.

SPECIFICITIES OF ENDOMETRIAL PROLIFERATION/STEM CELL INDEX DISTRIBUTION IN ENDOMETRIOID CARCINOMA OF DIFFERENT GRADE OF MALIGNANCY

Kikalishvili N., Beriashvili R., Muzashvili T., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Endometrial neoplasia is the most common malignant tumor of female genital system in developed countries, being estrogen-dependent in 80-85% of cases. The incidence of endometrial cancer has increased in the last years and despite advances in diagnosis and treatment, the death rates have steadily been increasing over the past 20 years. Therefore aspects of endometrial cancer development, pathogenesis and effective treatment is especially urgent to this day, especially as much of the risk for endometrial cancer development is influenced by the environment and lifestyle [1,2]. Despite wide scientific interest several aspects of the mechanism of carcinogenesis in the endometrium remains unclear. Associations with genetic variation and mutations

of cancer-related genes have been shown, but these do not provide a complete explanation [19].

Endometrial changes are in correlation with cyclic changes of estrogen and progesterone in reproductive age and gradual reduction/cessation of production of these hormones accounts for proliferative or atrophic changes in perimenopause and postmenopause age. Therefore, most of the risk factors for the development of endometrial tumor are directly or indirectly related with estrogen, which is particularly actual in females with overweight and the females taking estrogen replacement therapy for treatment of infertility or other pathological conditions [4,5].

At one time, a classic phenotypic characteristic was thought

to exist for a woman who would develop endometrial cancer. This phenotype included patients who were obese, nulliparous, and anovulatory in many instances. More recently, the existence of two different clinicopathological types of endometrial cancer was appreciated in Endometrial cancer (EC). Estrogen-related EC (type I) develop in both pre- and postmenopausal women, and include endometrioid type and low cellular grade. In type I EC, estrogen receptor (ER) is expressed. This type of EC is frequently preceded by endometrial hyperplasia and carries a good prognosis. The first type occurs in women who fall into the classic category. These women are obese and have hyperlipidemia, signs of hyperestrogenism, uterine bleeding, infertility, and late onset of menopause. These patients tend to be obese, nulliparous, and have well-differentiated superficially invasive cancers that are sensitive to progesterone. They have a very favorable prognosis, and extrauterine disease is unusual in this group of patients. Fortunately, most women with endometrial cancer are in this category. Type II non-estrogen-related ECs occur more in postmenopausal women. They are non-endometrioid types (mainly papillary serous or clear cell carcinomas), without associated hyperplasia. Type II ECs are negative for ER and progesterone receptor (PR) and have high cellular grade and poor prognosis [17,19]. Endometrial stem cells take the special place among somatic stem cells of female reproductive system, since their essence and nature still remains unclear – cellular complexity of endometrium, its hormone-dependence and cycling remodeling makes the study of endometrial stem cells exclusively complicated [3]. It was found out that namely endometrial stem cells have especially high proliferative capacity and can preserve totally stable karyotype even after 40-times division, whereas the mean time for their division is 20 hours, being two times lower than the division time index for bone marrow stem cells [10,11]. Their retrieval is much less invasive and therefore, they carry the potential for becoming powerful instrument both in clinical-diagnostic as well as therapeutic tools, in addition they can play important role in tissue regeneration and reconstructive therapy [20].

Consequently, the detection of endometrial stem cells and identification of their location in the complex cellular hierarchy still remains challenging. Further study of endometrial stem cells will clarify their role in gynecologic pathologies associated with hyper-proliferative states of endometrium [9]. This will not only improve the understanding of pathogenesis of such conditions as endometrial hyperplasia, endometriosis/adenomyosis, endometrial carcinoma, but also will greatly support to the development of new treatment approaches and strategies for these conditions, using the direct targeted therapeutic agents [12,16]. Endometrial neoplasia by itself, the different grades of endometrial carcinomas tend to have different behavior and therefore, different outcomes, which, in addition to histoarchitectonic criteria, should include the stem cell and proliferative characteristics of endometrial tissue.

Taking into account all of the above mentioned, we think

it would be interesting to detect the relationship between stem cell distribution specificities and proliferative activity in endometrial carcinoma, which could become one of the possible assisting diagnostic criterion in morphology diagnostic algorithm. The study of proliferative/stem cell index will allow the adequate assessment of hyperplastic and neoplastic processes ongoing in endometrium, also to identify the role of proliferative/stem cell index in the progression of neoplastic processes in endometrium.

The aim of our study was to explore the specificities of endometrial proliferative/stem cell index distribution under endometrioid carcinoma of different grade of malignancy.

Material and methods. The study represents a retrospective research. The coded and depersonalized material data from Acad. N. Kipshidze Central University Clinic was used in the study. 3 study groups (49 cases): 1st “Endometrioid Carcinoma Grade 1” (14 cases - 1.1 Reproductive age 15-44 years [WHO Women Health, Fact Sheet №3346 Updated September 2013]; 1.2 Menopause age 45-55 years; 1.3 Post menopause age 56 and more years), 2nd “Endometrioid Carcinoma Grade 2” condition (23 cases - 2.1 Reproductive age 15-44 years; 2.2 Menopause age 45-55 years; 2.3 Post menopause age 56 and more years); 3rd “Endometrioid Carcinoma Grade 3” condition (12 cases - 3.1 Reproductive age 15-44 years; 3.2 Menopause age 45-55 years; 3.3 Post menopause age 56 and more years) were selected from routine histopathologic tissue specimens of uterus. Hematoxylin-eosin technology and immunohistochemistry with proliferation marker ki67 (K2 bond RTU primary, Novocastra) and stem cell marker CD146 (rabbit polyclonal antibody, MUC18, Zytomed Systems GmbH) was performed in the study on 4µm sections of formalin fixed, paraffin embedded tissue samples. Following deparaffinization and rehydration of the tissues sections, antigen retrieval was performed at 100°C for 20 minutes with Tris-EDTA buffer, pH 6.0. Endogenous peroxidase was blocked with 3% peroxide for 5 minutes. Primary antibody detection was carried out using a polymer system (Bond Polymer Refine Detection, Leica). Staining development was achieved by incubation with DAB Enhancer (Leica).

The results of immunohistochemistry studies were evaluated by standard scheme, namely, by counting percentage of positive cell numbers in 20 randomly selected big magnification visual fields. Proliferative/stem cell index was calculated by the ratio of Ki67-positive cell percentage value divided by CD146-positive cell percentage value.

Quantitative data retrieved in the study was treated by Pearson's correlation and X2 test. Statistical analysis of acquired quantitative data was performed by use of SPSS V.19.0 program. The confidence interval of 95% was considered as statistically significant.

Results and their discussion. The study showed that in the 1st study group labeled as “Endometrioid Carcinoma Grade 1”, the proliferative/stem cell index ranges between 21.7 and 25.5. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 1.1) reproductive age – 22.4; 1.2) menopause – 23.5; 1.3) post-menopause – 24.8.

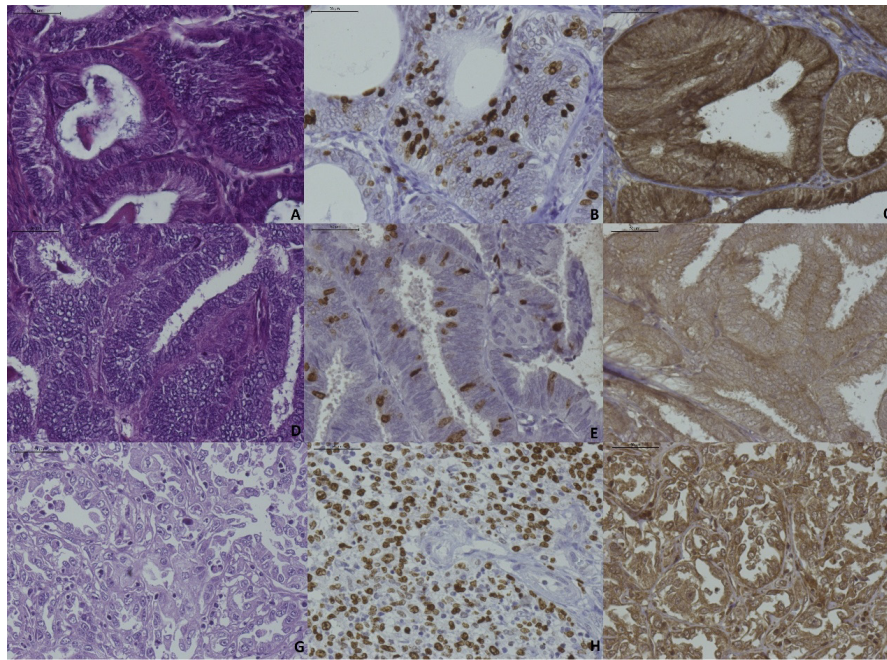


Fig. A,D,G-HEX400, B,E,H-IHC(ki67)X400, C,F,I-IHC(CD146)X400; A,B,C-1st study group, PR/ST IND-22.8; D,E,F-2nd study group, PR/ST IND-23.4; G,H,I- 3rd study group, PR/ST IND-28.5

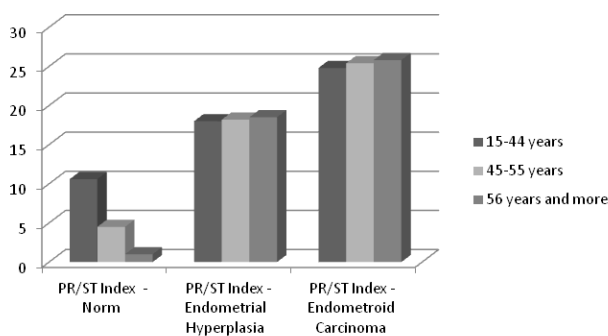


Diagram 1. Endometrial proliferative/stem cell index distribution under normal, hyperplasia and endometrioid carcinoma conditions (EC Grade 1/2)

Proliferative/stem cell index reaches its maximum in the samples retrieved from post-menopause age, and decreases significantly in reproductive age individuals.

In the 2nd study group labeled as “Endometrioid Carcinoma Grade 2”, the proliferative/stem cell index increases and ranges within the interval 23.2-27.8. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 2.1) reproductive age – 23.7; 2.2) menopause – 24.2; 2.3) post-menopause – 25.8.

In the 3rd study group labeled as “Endometrioid Carcinoma Grade 3”, the proliferative/stem cell index markedly increases and ranges within the interval 25.8-29.4. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 3.1) reproductive age – 28.4; 3.2) menopause – 28.5; 3.3) post-menopause – 28.5.

It was found that average value of proliferative/stem cell index in endometrioid carcinoma cases (EC Grade

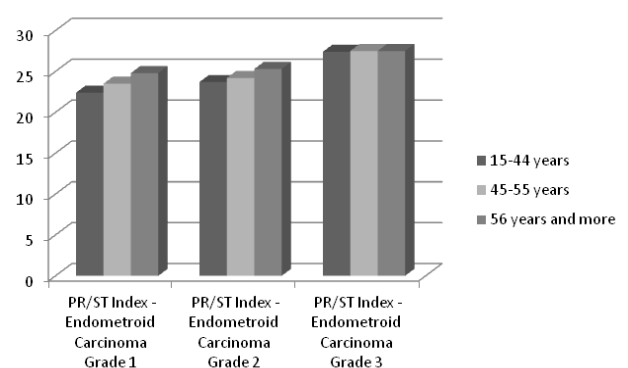


Diagram 2. Endometrial proliferative/stem cell index distribution under endometrioid carcinoma of different grade of malignancy

1/2) tends to increase with age like endometrial hyperplasia conditions, where its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 2.1) reproductive age – 18; 2.2) menopause – 18.2; 2.3) post-menopause – 18.5. [8] So increase in value of the proliferative/stem cell index in age subgroups makes about 1% (0,98%). Our study showed that average value of proliferative/stem cell index in the 1st and 2nd study groups (EC Grade 1/2) keeps the same tendencies of increase in age subgroups as well as at endometrial hyperplasia conditions - in particular in both study groups increase in value of the proliferative/stem cell index in age subgroups also makes about 1% (1st study group-0,97%, 2nd study group-0,96%). What about 3rd study group (EC Grade 3) average value of proliferative/stem cell index in age subgroups is almost the same.

Conclusions. It was found that average value of proliferative/stem cell index in endometrioid carcinoma cases

(EC Grade 1/2) tends to increase with age like endometrial hyperplasia conditions, in contrast with the norm, where it is observed to progressively decrease with aging and most markedly differs from the norm in post-menopause period.

The high attention should be given to the fact that the mean average value of proliferative/stem cell index in endometrioid carcinoma Grade 1 and Grade 2 cases increases with age, while in the endometrioid carcinoma Grade 3 cases average value of proliferative/stem cell index is almost constant.

Acknowledgement. Project was supported by scientific grant PhDF2016_42 for PhD scholarships of Shota Rustaveli National Science Foundation.

REFERENCES

1. Burke WM, Orr J, Leitaio M, Salom E, Gehrig P, et al. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, [Guideline] Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol.* 2014 Aug. 134 (2):393-402.
2. Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. *Semin Oncol.* 1997 Feb. 24(1 Suppl 1):S1-140-S1-50.
3. Götte, L. Kiesel J Endocrine Aspects of Endometrial Stem Cell Function in Reproductive-Age Women. *Reproduktionsmed Endokrinol* 2013; 10 (Special Issue 1)
4. Haydu C, Black JD, Schwab CL, English DP, Santin AD. An update on the current pharmacotherapy for endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Dec 2.
5. Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, Bae-Jump VL, Gehrig PA. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol.* 2013 Jun. 121(6):1172-80.
6. Janzen DM1, Cheng D, Schafenacker AM, Paik DY, Goldstein AS, Witte ON, Jaroszewicz A, Pellegrini M, Memarzadeh S. Estrogen and progesterone together expand murine endometrial epithelial progenitor cells. *Stem Cells.* 2013 Apr;31(4):808-22.
7. Kato Kiyoko Stem cells in human normal endometrium and endometrial cancer cells: Characterization of side population cells. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, January 25, 2012 Vol. 28, Issue 2, p63-71
8. Kikalishvili N., Beriashvili R, Muzashvili T, Burkadze G. Age-related Specificities of Endometrial Proliferation/Stem Cell Index Distribution, *Georgian Medical News* No 9 (270) P. 95-100, 2017
9. López A¹, Valdez-Morales FJ², Benítez- Bribiesca L³, Cerbón M² and García Carrancá A⁴. Normal and cancer stem cells of the human female reproductive system. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013, 11:53 doi:10.1186/1477-7827-11-53
10. Masuda H1, Anwar SS, Bühring HJ, Rao JR, Gargett CE. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant.* 2012;21(10):2201-14.
11. Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, Arase T, Oda H, Uchida H, Asada H, et al.: Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration. *PLoS One* 2010, 5:e10387.
12. Mirantes C¹, Espinosa I, Ferrer I, Dolcet X, Prat J, Matias-Guiu X. Epithelial-to-mesenchymal transition and stem cells in endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2013 Oct;44(10):1973-81
13. Papadia A, Bellati F, Ditto A, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial cancer: time for a paradigm shift. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec. 22 (13):4204-10.
14. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 May. 105(2):103-4.
15. Seagle BL, Gilchrist-Scott D, Graves S, et al. Association of Lymph Node Count and Overall Survival in Node-Negative Endometrial Cancers. *JCO Clinical Cancer Informatics.* 2017. 1:1-15.
16. Schuring AN, Schulte N, Kelsch R, Ropke A, Kiesel L, Gotte M: Characterization of endometrial mesenchymal stem-like cells obtained by endometrial biopsy during routine diagnostics. *Fertil Steril* 2011, 95:423-426.
17. Smith RA, Andrews K, Brooks D, DeSantis CE, Fedewa SA, Lortet-Tieulent J, et al. [Guideline] Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2016 Mar-Apr. 66 (2):96-114.
18. Trovik J, Wik E, Werner HM, et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *Eur J Cancer.* 2013 Nov. 49(16):3431-41.
19. William T Creasman, Francisco Talavera, Jori S Carter, Warner K Huh, John J Kavanagh. Endometrial Carcinoma. *Obstetrics & Gynecology, Medscape*, 2017
20. Yanping Xu, Huiting Zhu, Dongni Zhao, and Jichun Tan. Endometrial stem cells: clinical application and pathological roles. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(12)

SUMMARY

SPECIFICITIES OF ENDOMETRIAL PROLIFERATION/STEM CELL INDEX DISTRIBUTION IN ENDOMETRIOID CARCINOMA OF DIFFERENT GRADE OF MALIGNANCY

Kikalishvili N., Beriashvili R., Muzashvili T., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Endometrial neoplasia is the most common malignant tumor of female genital system in developed countries. The incidence of endometrial cancer has increased in the last years and despite advances in diagnosis and treatment, the death rates have steadily been increasing over the past 20 years. Therefore aspects of endometrial cancer development, pathogenesis and effective treatment is especially urgent to this day, as much of the risk for endometrial cancer development is influenced by the environment and lifestyle. Endometrial stem cells take the special place among somatic stem cells of female reproductive system-the detection of them and identification of their location in the complex cellular hierarchy still remains challenging. Further study of endometrial stem cells will clarify their role in gynecologic pathologies associated with hyperproliferative states of endometrium.

The aim of our study was to explore the specificities of endometrial proliferative/stem cell index distribution under endometrioid carcinoma of different grade of malignancy.

The study represents a retrospective research. The coded and depersonalized material data from Acad. N. Kipshidze Central University Clinic was used in the study. 3 study groups - 1st study group "Endometrioid Carcinoma Grade

1" (14 cases), 2nd study group "Endometrioid Carcinoma Grade 2" (23 cases) and 3rd study group "Endometrioid Carcinoma Grade 3" were selected from routine histopathology tissue specimens of uterus. Hematoxylin-eosin technology and immunohistochemistry with proliferation marker ki67 and stem cell marker CD146 was performed. The proliferative/stem cell index was calculated by the ratio of Ki67-positive cell percentage value divided by CD146-positive cell percentage value. The study showed that in the 1st study group labeled as "Endometrioid Carcinoma Grade 1", the proliferative/stem cell index ranges between 21.7 and 25.5. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 1.1) reproductive age – 22.4; 1.2) menopause – 23.5; 1.3) post-menopause – 24.8. Proliferative/stem cell index reaches its maximum in the samples retrieved from post-menopause age, and decreases significantly in reproductive age individuals. In the 2nd study group labeled as "Endometrioid Carcinoma Grade 2", the proliferative/stem cell index increases and ranges within the interval 23.2-27.8. Its mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 2.1) reproductive age – 23.7; 2.2) menopause – 24.2; 2.3) post-menopause – 25.8. In the 3rd study group labeled as "Endometrioid Carcinoma Grade 3", the proliferative/stem cell index markedly increases and ranges within the interval 25.8-29.4. Its

mean average value in the age distribution subgroups accounts for: 3.1) reproductive age – 28.4; 3.2) menopause – 28.5; 3.3) post-menopause – 28.5. It was found that average value of proliferative/stem cell index in the 1st and 2nd study groups (EC Grade 1/2) keeps the same tendencies of increase in age subgroups as well as at endometrial hyperplasia conditions - in particular in both study groups increase in value of the proliferative/stem cell index in age subgroups makes about 1% (1st study group-0,97%, 2nd study group-0,96%). What about 3rd study group (EC Grade 3) average value of proliferative/stem cell index in age subgroups is almost the same. It was found that average value of proliferative/stem cell index in endometrioid carcinoma most markedly differs from the norm in post-menopause period. The study showed that average value of proliferative/stem cell index in endometrioid carcinoma cases (EC Grade 1/2) tends to increase with age like endometrial hyperplasia conditions, in contrast with the norm, where it is observed to progressively decrease with aging. The attention should be given to the fact that the mean average value of proliferative/stem cell index in endometrioid carcinoma Grade 3 is almost constant.

Keywords: stem cells, endometrioid carcinoma, proliferative/stem cell index.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНО/СТВОЛОВОКЛЕТОЧНОГО ИНДЕКСА ПРИ ЭНДОМЕТРОИДНОЙ КАРЦИНОМЕ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Кикалишвили Н.О., Бериашвили Р.В., Музашвили Т.З, Буркадзе Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Неоплазия эндометрия самая распространенная злокачественная опухоль женской генитальной системы в развитых странах. Количество ее случаев ежегодно возрастает с тенденцией омоложения, а показатель смертности постоянно увеличивается последние 20 лет, несмотря на современные подходы лечения и диагностики. Следовательно, изучение причин ее развития, патогенеза и вопросов эффективности лечения по сей день весьма актуально, так как стиль жизни и воздействие агрессивной внешней среды значительно увеличивает риск развития опухолей эндометрия. В соматических стволовых клетках женской репродуктивной системы особенное место занимают эндометриальные стволовые клетки, выявление которых и определение их места в сложной клеточной иерархии эндометрия также актуально.

Целью исследования явилось определение особенностей распределения пролиферативно/стволовоклеточного индекса эндометрия в условиях эндометриодной карциномы различной степени злокачественности.

На базе архивных материалов Центральной университетской клиники им. Н. Кипшидзе проведено ретро-

спективное, неперсонифицированное исследование и из рутинных гистопатологических исследований матки составлены 3 группы с тремя подгруппами (-.1 репродуктивный возраст, -.2 менопауза, -.3 постменопауза): I группа "Эндометриодная карцинома Grade 1" (n=14), II группа "Эндометриодная карцинома Grade 2" (n=23) и "Эндометриодная карцинома Grade 3" (n=12). Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием пролиферативного маркера ki67 и маркера стволовых клеток CD146. Пролиферативно/стволовоклеточный индекс эндометрия высчитывался делением процентного показателя ki67-позитивных клеток на процентный показатель CD146-позитивных клеток.

Пролиферативно/стволовоклеточный индекс эндометрия в I группе "Эндометриодная карцинома Grade 1" колебался в пределах от 21.7 до 25.5, среднее его значение по подгруппам составило – 1.1 репродуктивный возраст – 22.4; 1.2 менопауза – 23.5, 1.3 постменопауза – 24.8. Пролиферативно/стволовоклеточный индекс эндометрия во II группе "Эндометриодная карцинома Grade 2" увеличивался в пределах от 23.2 до 27.8,

среднее его значение по подгруппам составило – 2.1 репродуктивный возраст – 23.7; 2.2 менопауза – 24.2, 2.3 постменопауза – 25.8. Проллиферативно/стволово-клеточный индекс эндометрия в III группе "Эндометри-идная карцинома Grade 3" увеличился в пределах от 25.8 до 29.4, среднее его значение по подгруппам составило – 2.1 репродуктивный возраст – 28.4; 2.2 менопауза – 28.5, 2.3 постменопауза – 28.5. Оказалось, что средний показатель пролиферативно/стволово-клеточного индекса в I и II группах (EC Grade 1/2) характеризуется такой же тенденцией увеличения в возрастных подгруппах, как при гиперплазии эндометрия – приблизительно на 1%, а в III группе (EC Grade 3) средний показатель пролиферативно/стволово-клеточного индекса практически неизменен. Установлено, что значение пролиферативно/стволово-клеточного индекса эндометрия максимально отличается от нормы в периоде постменопаузы. Проллиферативно/стволово-клеточный индекс при эндометриодной карци- номе (EC Grade 1/2) увеличивается в возрастных подгруппах подобно гиперплазии эндометрия в отличие от нормы, где значение пролиферативно/стволово-клеточного индекса прогрессивно уменьшается с возрастом. Значимым кажется тот факт, что при эндометриодной карциноме Grade 3 это закономерность не наблюдается.

რეზიუმე

ენდომეტრიუმის პროლიფერაციულ/დეროვანუ- ჯრედოვანი ინდექსის განაწილების თავისებურე- ბანი სხვადასხვა ხარისხის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოდული კარცინომის დროს

ნ. კიკალიშვილი, რ. ბერიაშვილი, თ. მუზაშვილი, გ. ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერ- სიტეტი, საქართველო

ენდომეტრიუმის ნეოპლაზია არის ქალის გენიტალური სისტემის ყველაზე გავრცელებული ავთვისებიანი სიმსივნე განვითარებულ ქვეყნებში. მისი შემთხვევების რაოდენობა ყოველწლიურად იზრდება გაახალგაზრდავების ტენდენციით, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ბოლო 20 წლის განმავლობაში მაინც მუდმივად ზრდადია. შესა- ბამისად, მისი პათოგენეზის, განვითარების მიზე- ზების და ეფექტური მკურნალობის საკითხების გარკვევა დღემდე უადრესად აქტუალურია, მით უმეტეს, რომ ენდომეტრიუმის სიმსივნეების გან- ვითარების რისკს მეკეთრად ზრდის გარემო ფაქტორების ზეგავლენა და ცხოვრების სტილი. ქალის რეპროდუქციულ სისტემის სომატურ დეროვან უჯრედებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უჭირავს ენდომეტრულ დეროვან უჯრე- დებს, რომელთა გამოვლენა და მათი ადგილმდებ- ბარეობის დადგენა რთულ უჯრედულ იერარქიაში დღემდე მეტად აქტუალურია. კვლევის მიზანს

წარმოადგენდა ენდომეტრიუმის პროლიფერაცი- ულ/დეროვანუჯრედოვანი ინდექსის განაწილების თავისებურებების შესწავლა სხვადასხვა ხარისხ- ის ავთვისებიანობის ენდომეტრიოდული კარცი- ნომის დროს. განხორციელდა რეტროსპექტული, არაპერსონიფიცირებული კვლევა. შესწავლილია აკადემიკოს ნ. ყიფშიძის სახ. ცენტრალური საუნი- ვერსიტეტო კლინიკის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ბოლო წლების საარქივო მასალა და საშვილოსნოს რუტინული ჰისტოპათოლოგი- ური გამოკვლევებიდან შერჩეულ იქნა 3 საკვლევი ჯგუფი (n=49): 1) "ენდომეტრიოდული კარცინომა Grade 1" (n=14 შემთხვევა), 2) "ენდომეტრიოდული კარცინომა Grade 2" (n=23) და 3) ენდომეტრიოდული კარცინომა Grade 3" (n=12). იმუნოჰისტოქიმიური კვ- ლევისათვის გამოყენებული იყო პროლიფერაციის მარკერი ki67 და დეროვანი უჯრედების მარკერი CD146. პროლიფერაციულ/დეროვანუჯრედოვანი ინდექსი გამოითვალა ki67–პოზიტიური უჯრე- დების პროცენტული მაჩვენებლის შეფარდებით CD146–პოზიტიური უჯრედების პროცენტულ მაჩვენებელთან.

პროლიფერაციულ/დეროვანუჯრედოვანი ინდ- ექსის მაჩვენებელი I საკვლევი ჯგუფში "ენდომე- ტრიოდული კარცინომა Grade 1" მერყეობდა 21.7- დან 25.5-მდე ფარგლებში. მისი საშუალო მნიშვნ- ელობა ასაკობრივი განაწილების მიხედვით ქვე- ჯგუფებში შეადგენს – 1.1 რეპროდუქციული ასაკი – 22.4; 1.2 მენოპაუზა – 23.5; 1.3 პოსტმენოპაუზა – 24.8. პროლიფერაციულ/დეროვანუჯრედოვანი ინდექსის მაჩვენებელი II საკვლევი ჯგუფში "ენ- დომეტრიოდული კარცინომა Grade 2" მატულობს და მერყეობს 23.2-27.8 ინტერვალში. მისი საშუალო მნიშვნელობა ასაკობრივი განაწილების მიხედვით ქვეჯგუფებში შეადგენს – 2.1 რეპროდუქციული ასაკი – 23.7; 2.2 მენოპაუზა – 24.2; 2.3 პოსტ- მენოპაუზა – 25.8. პროლიფერაციულ/დეროვანუ- ჯრედოვანი ინდექსის მაჩვენებელი III საკვლევი ჯგუფში "ენდომეტრიოდული კარცინომა Grade 3" მნიშვნელოვნად მატულობს და მერყეობს 25.8- 29.4 ინტერვალში. მისი საშუალო მნიშვნელობა ასაკობრივი განაწილების მიხედვით ქვეჯგუფებში შეადგენს – 2.1 რეპროდუქციული ასაკი – 28.4; 2.2 მენოპაუზა – 28.5; 2.3 პოსტმენოპაუზა – 28.5. აღმოჩნდა, რომ პროლიფერაციულ/დეროვანუჯრე- დოვანი ინდექსის მაჩვენებელი I და II საკვლევი ჯგუფებში (EC Grade 1/2) ხასიათდება ასაკობრივ ქვეჯგუფებში იგივე ზრდის ტენდენციით, როგორც ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის დროს – დაახ- ლოებით 1%, ხოლო III საკვლევი ჯგუფში (EC Grade 3) პროლიფერაციულ/დეროვანუჯრედოვანი ინდექსის მაჩვენებელი თითქმის უცვლელია.

დადგინდა, რომ პროლიფერაციულ/დეროვან- უჯრედოვანი ინდექსის მაჩვენებელი ნორმისგან ყველაზე მეკეთრად განსხვავდება პოსტმენო- პაუზის პერიოდში. გამოვლინდა, რომ პროლიფ- ერაციულ/დეროვანუჯრედოვანი ინდექსის მაჩვენე-

ბელი ენდომეტრიოიდული კარცინომის პირობებში (EC Grade 1/2), ისევე, როგორც ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზიის დროს ასაკის მატებასთან ერთად მატულობს, განსხვავებით ნორმისაგან, რომელიც

ასაკის მატებასთან ერთად პროგრესულად მცირდება. საყურადღებოა, რომ Grade 3 ავთვისებიანობის ხარისხის ენდომეტრიოიდული კარცინომების შემთხვევებში ეს კანონზომიერება არ შეინიშნება.

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC ASTHMA AND RHINITIS

Telia A.A., Telia A.Z., Machavariani K., Telia Z.

Tbilisi State Medical University, Department of Allergology and Clinical Immunology, Georgia

Respiratory allergy is nowadays considered a single condition which affects both upper and lower airways, integrated in the “one-airway” concept. Approximately 300 million people worldwide have asthma and 10-40% allergic rhinitis [10]. The association of allergic rhinitis (AR) and allergic asthma (AA) has been extensively established and it is well known that rhinitis frequently precedes the onset of asthma [5,13].

Allergen immunotherapy (AIT) to treat AR have been introduced in medical practice since 1911 and nowadays, we understand that one of the inherent potential benefits of AIT is the simultaneous treatment of all clinical expressions of respiratory allergy [5]; current data support the effectiveness of subcutaneous and sublingual immunotherapy in rhinitis and asthma [1,14,25].

Though proven to be efficacious, the subcutaneous route can be uncomfortable and time-consuming. Local adverse events such as injection site itch or swelling are fairly common and, although rare, systemic reactions can be severe. For this reason alternative routes for the delivery of immunotherapy, with a better safety profile, were sought. In the last two decades attention has focused on the sublingual route (SLIT). Data from recent large studies on SLIT have provided promising and more robust results both for rhinitis and asthma. A recent Cochrane review on SLIT for asthma was unable to reach conclusions on the efficacy, due to the lack of data for important outcomes such as exacerbations and quality of life and use of different nonvalidated symptom and medication’s scores according to the authors [1,6,21,25].

To evaluate the efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and allergic asthma in adults and children we assessed the evidence on the use of sublingual immunotherapy (SLIT) for people with asthma compared with placebo or with normal treatment.

Material and methods. A comprehensive search of the MEDLINE, EMBASE, LILACS and SCOPUS databases was performed to identify all randomized double blinded placebo controlled clinical trials of SLIT (sublingual immunotherapy) with dust mite and pollen extracts, published up to January 1, 2017. The search was conducted using the

following keywords: sublingual immunotherapy, allergic rhinitis, allergic asthma, desensitization, house dust mites, pollen allergy, randomized clinical trials, and meta-analysis. Reference lists of recent reviews and published trials were researched as well as abstracts of relevant meetings.

Patients: Patients of any age [14], with a history of AA alone, AR with or without allergic conjunctivitis and/or asthma, in whom the causal allergen was identified, and IgE sensitization was ascertained by prick test and/or specific IgE assays. **Interventions:** SLIT with HDM and other pollen extract, whether or not the allergen was subsequently swallowed. Allergen was considered at all doses and for all durations of the treatment.

Outcome measures:

Primary outcomes: 1) Reductions in symptoms of AR and/or AA (e.g. daily or weekly symptom diaries, Visual Analogue Scores, overall assessments).

2) Reductions of medication intake in patients with AR and AA.

Secondary outcomes: 1) All adverse events (We extracted data for all adverse events, not just those deemed to be treatment-related).

3) Serious adverse events (Exacerbation requiring emergency department visit or hospitalization participants with at least one) [5].

Study selection, quality assessment and data synthesis.

Clinical trials were included if they were randomized, placebo controlled, and double-blind (DBRPC). Trial eligibility was determined on full-text format by author (A.A. Telia, Z.A. Telia and K. Machavariani) and subsequently checked by the investigator (A.Z. Telia). Trials were rated for their methodological quality in duplicate using the A. Jadad scale and scored out of a maximum of 5 [14,21]. The quality assessment was based on study type and methodology; number and description of subjects; details of type, dosage and time schedule/duration of intervention; type, timing and measurement method of outcomes.

Concealment of allocation and blinding of study participants and investigators (detection bias) was assessed according to the guidelines of the Cochrane Collaboration [1]. Outcome data analyzed was quantitative and continuous.

ous (symptom scores, medication use). Since the authors of the original studies used a wide variety of scoring systems and scales we calculated the standardized mean difference (SMD). This measure provides the effect size of the intervention in SD units, and its value does not depend on the measurement scale.

Heterogeneity was calculated with the χ^2 and I^2 test. All results are reported with 95% confidence intervals (CIs) and all P values are two-tailed [7,11]. For the significant inter-study heterogeneity we used the random-effects model (REM). Analysis was performed with the Excell-10 program [31]. Methodological quality of included studies all of the trials were DBRPC. Informed consent was required by all authors. Each trial reported dropouts and withdrawals and analyzed patients who completed the trial; methodological quality of a clinical trial was evaluated according to the Jadad scale (all studies received a score more than 3/5). The score for inter-rater agreement on methodological quality scores was 0.90 (95% CI 0.80–1.0).

Results and their discussion. The initial search identified 58 out of which 38 potentially relevant articles were selected (randomized studies on SLIT with HDM and pollen extracts). 30 of these refer to immunotherapy for allergic rhinitis [27,29,36] and 8 allergic asthma [18,19,22,23,26–30]. The trials globally enrolled 347/332 patients/placebo for AA and 1888/1795 for AR. The age range of participants was 6–63 years. 35 studies used an extract in drops and 23 in tablets. The treatments were administered for a median of 18 months (range, 6–24 months).

All the articles we extracted were divided into 8 groups depending on the comparison of groups:

I - group (comparison –I) included articles that concerned the efficacy of SLIT (with HDM extracts) versus placebo in patients with bronchial asthma (AA), based on primary outcome - total symptoms score.

II – group (comparison –II) included articles that concerned the efficacy of SLIT (with HDM extracts) versus placebo in patients with bronchial asthma (AA), based on primary outcome - medication requirement.

III – group (comparison –III) included articles that concerned the efficacy of SLIT (with HDM extracts) versus placebo in patients with allergic rhinitis (AR), based on primary outcome - total symptoms score.

IV – group (comparison –IV) included articles that

concerned the efficacy of SLIT (with HDM extracts) versus placebo in patients with allergic rhinitis (AR), based on primary outcome - medication requirement.

V - group (comparison –V) included articles that concerned the efficacy of SLIT (with all allergen extracts) versus placebo in patients with allergic rhinitis (AR), based on primary outcome - total symptoms score.

VI - group (comparison –VI) included articles that concerned the all adverse events of SLIT (with all allergen extracts) versus control in patients with allergic asthma (AA), based on secondary outcome - all adverse events.

VII - group (comparison –VII) included articles that concerned the serious adverse events of SLIT (with all allergen extracts) versus control in patients with allergic asthma (AA), based on secondary outcome - serious adverse events.

Comparisons data:

I - comparison: 8 trials were included in this analysis, involving 379 patients (194 SLIT and 185 placebos). The results showed a significant reduction in symptom scores of AA (SMD = 0.95; CI 95% -1.83, -0.08; P = 0.03). A relevant heterogeneity was detected ($I^2 = 93.0\%$) (Table 1).

II - comparison: 6 trials for AA reported valid data on medication requirements, including 300 patients (153 SLIT and 147 placebos). The results showed a significant reduction of rescue drug use (SMD) 1.88; CI 95% -3.65 to 0.26; P = 0.02; A significant inter-study heterogeneity was found ($I^2 = 96\%$) (Table 2).

Nasal symptoms scores and medication requirements were (primary outcome) analyzed in AR versus placebo groups and for this analysis 3 comparisons were performed:

III - comparison: It was established, that SLIT induces significant reduction in nasal symptoms scores compared with placebo (SMD -0.93; CI 95% (-1.83 to -0.03); P = 0.04; this study include 7 trials (SLIT, HDM vs. placebo, symptoms scores) 361 patients (184 SLIT and 177 placebo) and a significant inter-study heterogeneity was found ($I^2 = 93\%$) (Table 3).

IV - comparison included 4 trials - SLIT, HDM vs. placebo, medication requirements 175 patients (89 SLIT and 86 placebo) and also SLIT can cause significant reduction medication requirements compared with placebo (SMD -1.88; CI 95% -3.65 to -0.12; P = 0.04; A relevant heterogeneity was detected $I^2 = 95\%$) (Table 4).

Table 1. Efficacy of HDM SLIT in Allergic asthma. Effect on total symptoms score

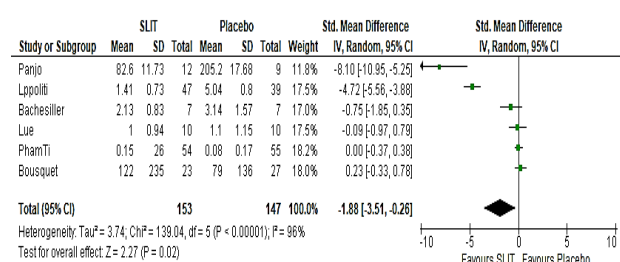


Table 2. Efficacy of HDM SLIT in Allergic asthma. Effect on medication requirement

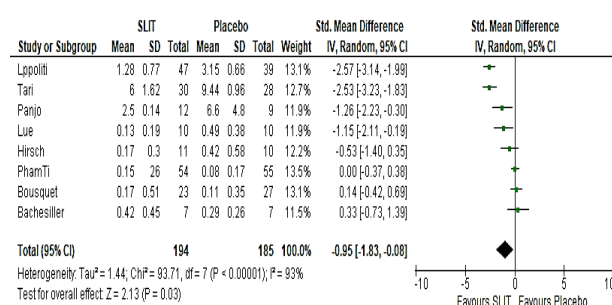


Table 3. Efficacy of HDM SLIT in Allergic Rhinitis. Effect on total symptoms score

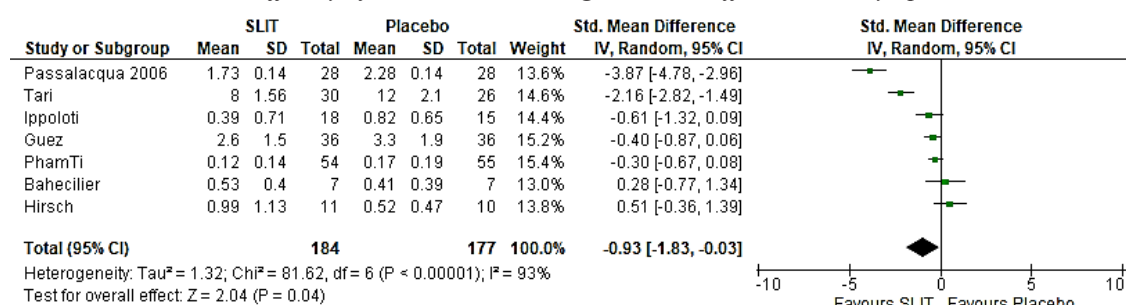


Table 4. Efficacy of HDM SLIT in Allergic Rhinitis. Effect on and medication requirement

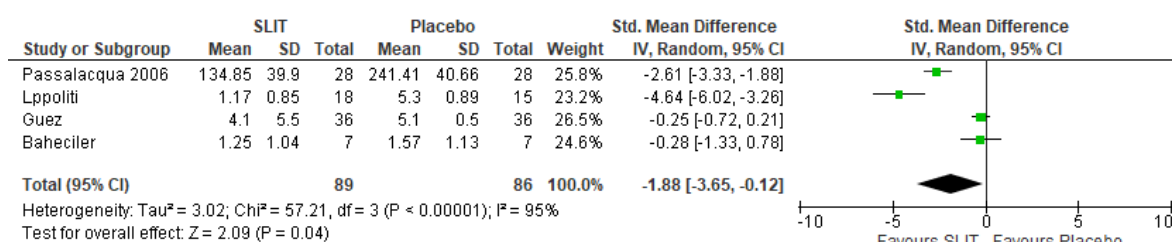
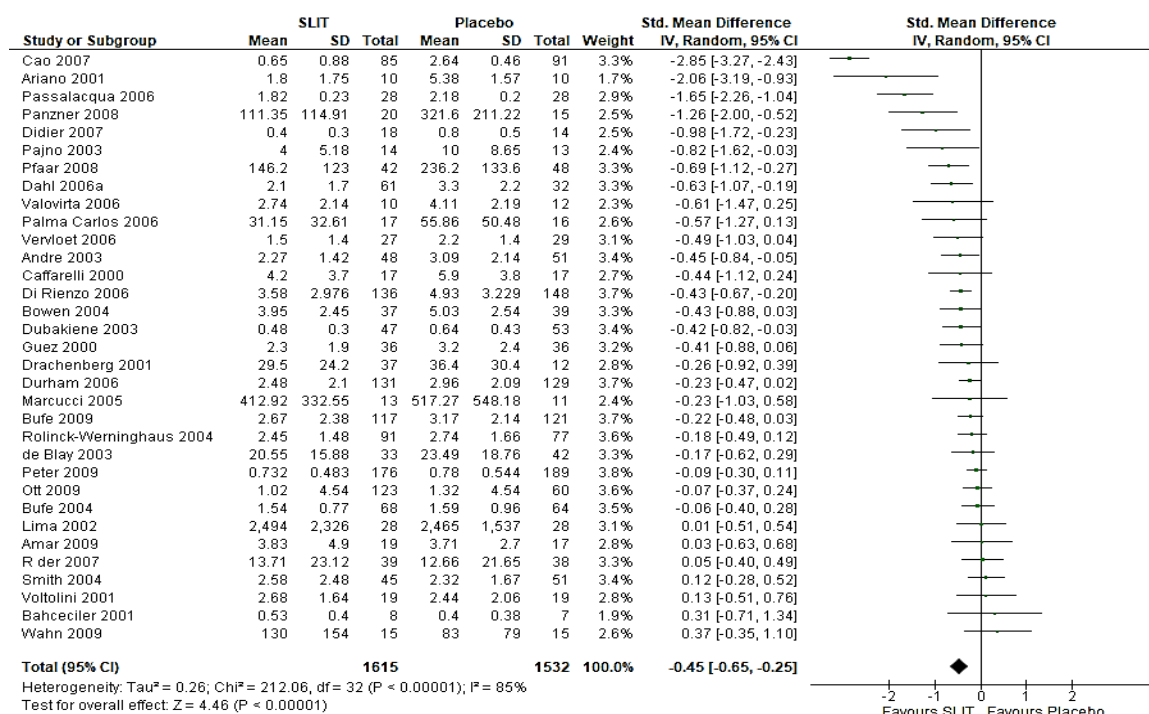


Table 5. Efficacy of allergens SLIT in Allergic rhinitis. Effect on total symptoms score



V-comparison: included 33 trials (SLIT, all allergens vs. placebo, symptoms scores) 3147 patients (1615 SLIT and 1532 placebo); this comparison also show SLIT induced reduction in nasal symptoms scores compared with placebo (SMD -0.45; CI 95% (-0.65 to -0.25); $P = 0.00001$; A also relevant heterogeneity was detected $I^2=85\%$) (Table 5).

Secondary outcome measurement was performed by two comparisons.

VI-comparison. In a change to the protocol and as a result of the infrequency of SAEs, we chose to include

an analysis of all adverse events. We extracted data for all adverse events, not just those deemed to be treatment-related. Pooled results demonstrated increased risk of experiencing an adverse event in the SLIT group compared with the control group; this finding was statistically significant; odds ratio (OR) 2.01, 95% CI (1.13 to 3.57); low quality, with a low level of heterogeneity ($I^2=37\%$). However, most adverse events were reported to be mild and transient and rarely led to withdrawal from the trial.

Table 6. Forest plot comparison: SLIT vs. control, outcome: All adverse events

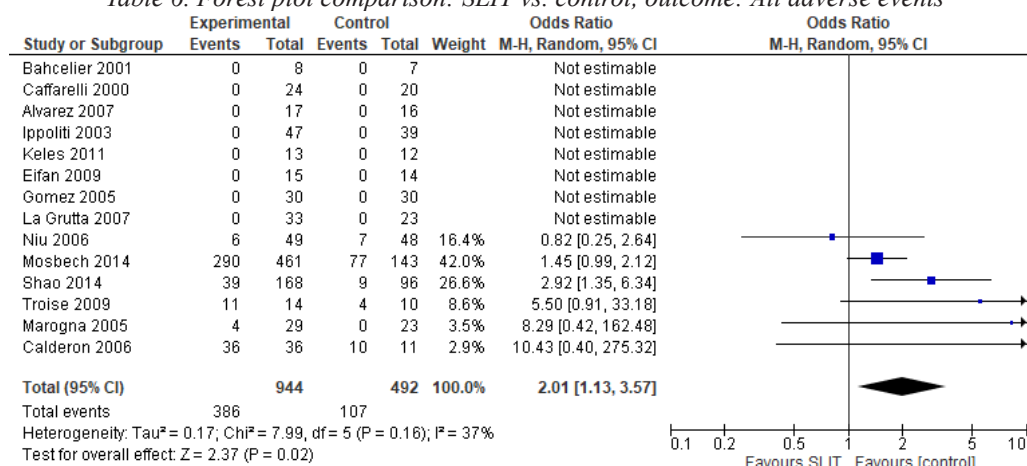
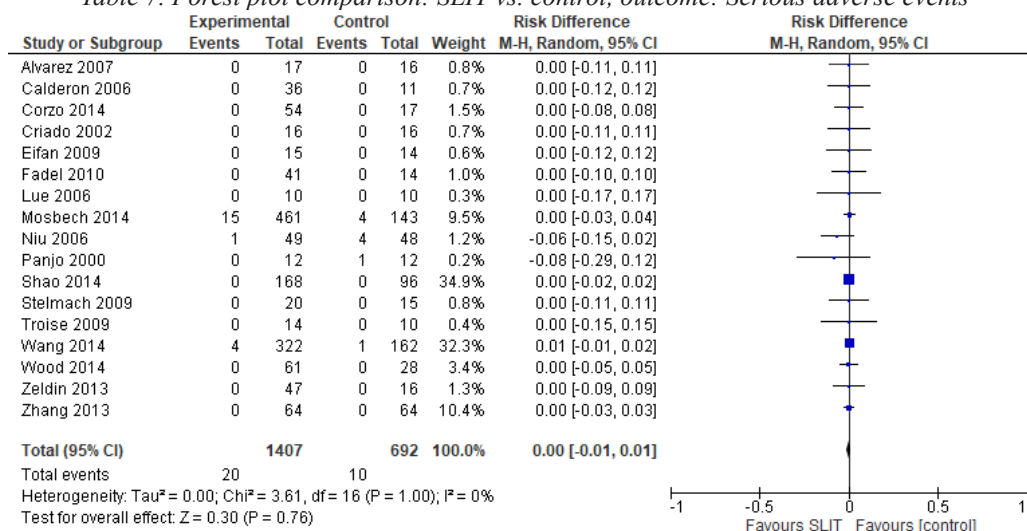


Table 7. Forest plot comparison: SLIT vs. control, outcome: Serious adverse events



VII - comparison. Occurrence of serious adverse events (SAEs) was a reported outcome for 17 included studies involving 1436 participants, but only 4 studies [20,24,30,38] observed any events. Although events were infrequent, analysis using risk differences (RDs) suggests that no more than one in 100 are likely to suffer an SAE as a result of treatment with SLIT (Table 6; RD 0.00; 95% confidence interval (CI) -0.001 to 0.01; ($I^2=0\%$); moderate-quality evidence).

Conclusion. The results of meta-analyses on SLIT are overall in agreement and suggest that this treatment is effective in relieving symptoms and in reducing the need for medications. SLIT does appear to be relatively free from serious adverse events, although participants receiving SLIT are more likely to experience any adverse event than those in the control group mild to moderate asthma.

This results are inconclusive that is likely due to the few studies included, with small number of patients that increases the probability of underestimating the treatment efficacy. The effect size of a meta-analysis represents a conservative measure, weighed on individual study features, that does not reach statistical significance until a

sufficient sample size and grade of confidence are reached. As meta-analyses allow to assign an high grade of evidence to a certain phenomenon, these findings highlight the importance of investigating a large population.

It is also very important to make uniform the kind of allergen extract and reduce the inter-study heterogeneity. In order to control inter-study heterogeneity, we adopted the SMD, used in meta-analysis for combining in a uniform scale the continuous data, and REM, a conservative approach that elaborates data considering a large grade of variability. The possible sources of bias of the present evaluations should potentially be due to selection biases (delayed publication bias, location biases, selective outcome reporting), poor methodological quality leading to spuriously inflated effects in smaller studies, poor methodological design, inadequate analysis, true heterogeneity, statistical artifact [23].

Thus we can assume that the modest level of methodological quality, together with the publication bias, the high inter-study heterogeneity, the different doses administered (sometimes not reaching the recommended amount) and the small sample size, represent the main influencing fac-

tors in this evaluation. In this regard, publication bias is an important drawback of systematic reviews, difficult to avoid. Although, we searched for articles in the most important electronic databases available, it is possible that not all the studies have been included.

Therefore, some of the observed variability in treatment effects may be explained by variable responses to treatment, according to the type of extract used, the age of studied subjects or the dose and duration of treatment.

For all these reasons, the results of this analysis should be interpreted with great caution in different selected subgroups of population, following specific recommendations addressed to uniform outcomes, endpoints, time-points, scales of measurement and dosages but also to optimize strategies in patient's selection, treatment allocation and power calculation. Despite our results, we think that there are arguments indicating that SLIT can be a promising direction in the treatment of allergic rhinitis and asthma, but it should not be prescribed routinely to all patients.

REFERENCES

1. Alderson P, Green S. Cochrane Collaboration open learning material for reviewers. Version 1.1, 2002. Available at: <http://www.cochrane.org>. Accessed September 10, 2005. Allergen specific immunotherapy. *Clin. Transl. Allergy* 2012; 2:20.
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: S147–S334.
3. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran N. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo controlled study. *Pediatric Pulmonology* 2001;32:49–55.
4. Bousquet J, Scheinmann P, Guinnee MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 1999; 54:249–260.
5. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2: 20.
6. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;1:CD001936. *Clinical and Experimental Allergy* 2003; 33(12):1641–7.
7. Deeks JJ, Altman D, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care*. London, UK: BMJ Publishing, 2001:285–312.
8. Ereksom N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic asthma: a systematic review. *JAMA* 2013; 309:1278–1288.
9. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2000;55:369–375.
10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org/> (accessed 15 June 2014).
11. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557–560.
12. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double blind placebo controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extracts in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997; 8:21–27.
13. Ippoliti F, De Sanctis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 14: 216–221.
14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
15. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131:1155–1167.
16. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 128(4): 808–15.
17. Lin SY, Ereksom N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013; 309:1278–1288.
18. LueKH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17: 408–415.
19. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Prieto Andres L, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:568–575.
20. Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess* 1999;3:12.
21. NiuCK, Chen WY, Huang JL, LueKH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006; 100:1374–1383.
22. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1.
23. Normansell R, Kew KM, Bridgman A. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD011293.
24. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, MelaGS et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351.
25. Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R, Lombardi C, Baiardini I, Majani G et al. Randomized double-blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. *Allergy* 2006;61: 849–854.
26. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunological effects of longterm sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite: a double blind study. *Allergy* 2000;55:842–849.

27. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and miteavoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:47–57.
28. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33:1641–1647.
29. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740–752.
30. RevMan 4.2.7 program (computer program). Oxford, England: Cochrane Collaboration, 2004.
31. Stelmach I., Kaczmarek-Woniak J., Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clinical and Experimental Allergy* 2009;39 (3):401–8.
32. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double blind study. *Allergo Immunopathol* 1990; 18: 277–284.
33. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2004;59:491–497.
34. Wang L, Yin J, Fadel R, Montagut A, de Beaumont O, Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy* 2014; 69(9): 1181–8.

SUMMARY

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC ASTHMA AND RHINITIS

Telia A.A., Telia A.Z., Machavariani K., Telia Z.

Tbilisi State Medical University, Department of Allergology and Clinical Immunology, Georgia

The purpose of our study was to perform a meta-analysis and thus, based on original randomized placebo-controlled studies, evaluate the effectiveness and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children and adults suffering from allergic bronchial asthma and rhinitis.

On the MEDLINE, EMBASE, LILACS and SCOPUS web pages, the corresponding experimental works were searched. After an expert evaluation, 58 case-studies were selected 38. Of these, 30 concerned the efficacy and safety of sublingual immunotherapy of allergic rhinitis, and 8 of bronchial asthma. In active groups, 347 patients with asthma and 1888 rhinitis were involved, and in the control groups, respectively, 332 and 1795 subjects studied. There were 7 different meta-analytical comparisons based on the purpose of our study.

Our Meta-analytic study on the selected publications have been shown that sublingual immunotherapy in chil-

dren and adults suffering from allergic bronchial asthma and rhinitis is effective and safe. However, based on the low evidentiary level and high heterogeneity of the publication that we used in the meta-analysis, unambiguous recommendations regarding the advisability of using the sublingual immunotherapy method in patients with allergic rhinitis and asthma are premature.

For all these reasons, the results of this analysis should be interpreted by the various selected population subgroups, following specific recommendations addressed to unified results, endpoints, time points, measurement scales and dosages, treatment distribution and power calculation. Despite our results, we believe that there are arguments indicating that SLIT may be a promising direction in the treatment of allergic rhinitis and asthma, but it should not be prescribed regularly to all patients.

Keywords: sublingual immunotherapy, allergic rhinitis, allergic asthma, desensitization, home dust mites, pollen allergy, randomized clinical trials and meta-analysis.

РЕЗЮМЕ

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АСТМЕ И РИНИТЕ

Телиа А.А., Телиа А.З., Мачавариани К., Телиа З.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент аллергологии и клинической иммунологии, Грузия

Целью исследования явилось посредством системного мета-анализа оценить эффективность и безопасность применения сублингвальной иммунотерапии у детей и взрослых с аллергической бронхиальной астмой и ринитом.

Проведен анализ ретроспективной и текущей научной медицинской литературы. После экспертной оценки 58 тематических источников отобрано 38, из них 30 - об эффективности и безопасности сублингвальной иммунотерапии аллергического ринита, 8 - бронхиальной астмы. Активные группы составили 347 больных астмой и 1888 ринитом, контрольные группы соответственно - 332 и 1795 исследуемых субъектов. Исходя из цели исследования, проведено 7 различных мета-аналитических сравнений.

Мета-анализ выбранных нами литературных источников выявил, эффективность и безопасность метода лечения сублингвальной иммунотерапией у детей и взрослых, страдающих аллергической бронхиальной астмой и ринитом. Однако, исходя из низкого доказательного уровня и высокой гетерогенности этих публикаций, выше упомянутые рекомендации по поводу целесообразности применения метода сублингвальной иммунотерапии у больных аллергическим ринитом и астмой преждевременны.

В результате проведенного мета-анализа авторы

заклучают, что эффективность и безопасность сублин-
гальной иммунотерапии следует считать недоказанной,
перспективность ее рутинного применения в лечении

больных бронхиальной астмой и аллергического ри-
нитита требует дальнейших исследований.

რეზიუმე

ალერგიული ასთმისა და რინიტის სუბლინგუური იმუნოთერაპია

ა. თელია, ა. თელია, ქ. მაჭავარიანი, ზ. თელია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალერგოლოგიისა
და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანის წარმოდგენდა სისტემური მეტა-ანალიზის მეშვეობით სუბლინგუური იმუნოთერაპიის მეთოდის ეფექტურობის და უსაფრთხოების შეფასება ალერგიული ბრონქული ასთმით და ალერგიული რინიტით დაავადებულ ბავშვებში და მოზრდილებში.

შესწავლილია რეტროსპექტული და მიმდინარე სამეცნიერო ორიგინალური რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები ალერგიული რინიტითა და ასთმით დაავადებული პაციენტების (ბავშვები და მოზრდილები) სუბლინგუური იმუნოთერაპიის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ. ინდენტიფიცირებულია პირველადი (ასთმისა და რინიტის სიმპტომები და სიმპტომური მედიკამენტების მიღების საჭიროება) და მეორადი (გვერდითი ეფექტები) შედეგობრივი ცვლადები. განხორციელდა შერჩეული კვლევების ხარისხის შეფასება ა. ჯადადის 5-ქულიანი სისტემით. მასკირების და პაციენტების საკვლევ ჯგუფებში განაწილების დამასკირების სტანდარტული პროტოკოლების გამოყენება განხორციელდა კოხრეინის კოლაბორაციის მიერ მოწოდებული კრიტერიუმებით. შედეგობრივი ცვლადების შედარება განხორციელდა სტანდარტიზებული საშუალო მნიშვნელობებით (SMD), ხოლო კვლევების ჰეტეროგენურობა შეფასდა Chi^2 და I^2 ინდიკატორებით. მოძიებული 58 რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევიდან შერჩეულ იქნა 38. აქედან 30 კვლევა ეხებოდა სუბლინგვალურ იმუნოთერაპიას ალერგიული რინიტის დროს, ხოლო 8 - ალერგიულ ასთმას.

ალერგიული ასთმით დაავადებულ პაციენტებში აქტიური პლაცებო ჯგუფები შეადგინა 347-მა და 332-მა, ხოლო რინიტით დაავადებულ პაციენტებში – შესაბამისად, 1888 და 1795-მა პირმა. პაციენტების ასაკი მერყეობდა 6-დან 63-წლამდე; მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 6-24 თვე. მეტა-ანალიზის ჩასატარებლად შერჩეული კვლევები განაწილდა 7 ჯგუფში და ჩატარდა 7 სახის შედარება სხვადასხვა ზემოქმედებების და შედეგობრივი ცვლადების გათვალისწინებით.

შერჩეული კვლევების მეტა-ანალიზმა გამოავლინა, რომ სუბლინგუური იმუნოთერაპია ალერგიული რინიტითა და ასთმით დაავადებულ ბავშვებსა და მოზრდილებში ეფექტური და უსაფრთხოა. პაციენტებს მნიშვნელოვნად უმცირდებათ დაავადების სიმპტომები, კლებულობს მედიკამენტების მიღების აუცილებელობა და არ ვლინდება მძიმე გვერდითი ეფექტები. ამავე დროს, განხილული რეპლიკაციული კვლევების დაბალი ხარისხი და მაღალი ჰეტეროგენურობა მიგვანიშნებს იმაზე, რომ საჭიროა დამატებითი კვლევების განხორციელება.

მიუხედავად იმისა, რომ სადღეისოდ სუბლინგუური იმუნოთერაპიის კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენების მიზანშეწონილობა საკამათოა, ის შეიძლება განხილულ იქნას ბრონქული ასთმით და ალერგიული რინიტით დაავადებული პაციენტების არარუტინული მკურნალობის პერსპექტიულ მეთოდად, რაც საჭიროებს შემდგომ მეცნიერულ დადასტურებას.

INFLUENCE OF TRICALCIUM SILICATE ON COURSE OF TRAUMATIC PULPITIS

¹Kovach I., ¹Buniatian K., ¹Makarevych A., ¹Verbyts'ka A., ²Gargin V.

¹State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy", ²Kharkiv National Medical University, Ukraine

Constantly search of new materials and improvement of technology for their application is important for patients who need endodontic care and its management. Calcium silicate-based materials are one of groups which have been widely studied and used in such purpose. Among such materials, Tricalcium Silicate (TS) as Biodentine™ (BD, Septodont, Saint Maur des Fossés, France), was specifically designed as a "dentin replacement" material for applications such as root perforations, apexification, treatment of resorptive lesions, as well as a retrograde filling material in endodontic surgery [6,16], as considered as one of the main physical characteristics of hydraulic cements [7].

BD is composed of a mixed powder and liquid system. The powder contains tricalcium silicate which is main component, calcium carbonate which is used as filling material, zirconium oxide which works as radiopacifier, with traces of dicalcium silicate, calcium oxide, and iron oxide. The liquid phase of BD consists of a water-soluble polymer solution (water-reducing agent), using calcium chloride to decrease the setting time [4,14,16].

Biodentin has been reported to have better biological properties than other tricalcium silicate cements, such as trioxide mineral aggregate (MTA). Previous research has shown that the dynamic interaction of BD with the surface of dentin and pulp tissue stimulates the recruitment and

differentiation of pulp cells, upregulates transformation factors (gene expression), and promotes dentinogenesis [3,16]. Other studies have shown that BD is not cytotoxic and not genotoxic for pulp and gingival fibroblasts [13], but with were higher up regulation of mineralization and odontoblastic differentiation-associated gene expressions as compared to MTA group [6,19].

Described property could be useful for various treatment options and management of closing defect due to named above character by direct pulp capping [18], but with unclear consequences of such measurement for pulp tissue on case of development of pulpitis. Clinical trials have reported that these materials reduce the frequency and severity of major complications. Despite these treatment options, there is still a need for other cost-effective modalities to prevent future disorders.

The aim of this study was to determine the effects of Tricalcium Silicate (BD) on course of traumatic pulpitis by detection of morpho-functional peculiarities of changes in pulp tissue.

Material and methods. We performed experimental investigation for study of the morpho-functional changes of the pulp tissues tissue with modeling of traumatic pulpitis (on rabbits, males, aging three-month) and direct pulp capping by next steps (Fig. 1).



Fig. 1. Modeling of traumatic pulpitis with the preparation of hard tissues of the teeth; bleeding stopping; performing medical proceeding of the cavity and dry the cavity after that; direct pulp capping and filling the tooth with glass ionomer cement

After a general anesthesia (5% ketamine, of 0.4 ml per 1 kg of body weight, intramuscularly) we made the preparation of hard tissues of the teeth with a micromotor tip with opening of the tooth pulp horn. Bleeding was stopped with 5% aminocaproic acid. We performed medical proceeding of the cavity with a 3% solution of sodium hypochlorite and dry the cavity after that. After direct pulp capping with a tricalcium silicate (BD) preparation (8 animals, investigated group) and calcium hydroxide (Calasept, NORDISKA DENTAL) preparation (8 animals, comparison group), filling the tooth has been performed with glass ionomer cement.

After excretion of animals from the experiment on the 2nd and 6th weeks tissues of tooth were fixed in 10% formalin. Fixed in formalin tissue has been routine proceeding after decalcification in acetic acid with making histological slides which were stained with hematoxylin and eosin (H&E), according to van Gieson, Mallory, PAS-reaction was performed [1]. The slides were studied with the microscope "Olympus BX-41" and followed interpretation by "Olympus DP-software version 3.2", which was used for morphometric study. Morphometric studies were performed by superimposing of grid with square cell (side 10^{-4} m) and detection of cellular density for pulpary cells and inflammatory elements. Number of vessel cross-sections per 1 mm², odontoblasts, $\times 10^3$ per 1 mm², fibroblasts, $\times 10^2$ per 1 mm², neutrophils, $\times 10^2$ per 1 mm², has been detected. All values are expressed as means and standard error of the mean for statistical analysis. Statistical comparison was performed using Mann-Whitney test for statistical analysis. The accepted level of significance was $p < 0.05$.

The procedure was done strictly in compliance with the Helsinki Declaration, European Convention for the protection of vertebrate animals (18.03.1986), European Economic Society Council Directive on the Protection of Vertebrate Animals (24.11.1986) after approval from the Regional Ethical Review Board at State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy" protocol №2 (01.04.2016).

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

Results and their discussion. Acute damage of the pulp with the formation of traumatic pulpitis (Fig. 2) has been revealed in histological investigation of specimen

obtained after two weeks of direct pulp capping in group with calcium hydroxide. Pronounced vascular disturbance and inflammatory infiltration have been detected. Microfocal hemorrhages and necrobiotic changes have been revealed with background of hyperemia and edema. There is a pronounced PAS-reaction of the thickening vascular membranes with defibrination that is especially expressed around the walls of capillaries; PAS-positive hyaline membranes are indicated. Cellular reaction of traumatic changes is manifested with infiltration of the zone of damage by inflammatory cells (neutrophils, macrophages) surround dentinal fragments mainly. Morphometric data are presented in table 1 for that and other groups.

Necrobiosis and necrosis have been revealed in area of the trauma with cellular reducing density accompanied by the decomposition of reticulin fibers, homogenization of the basic substance and the accumulation of PAS-positive material. There are dystrophic changes of fibroblasts in the area of neutrophil appearance; nuclei of fibroblasts are pale. The cytoplasm of odontoblasts is vacuolated. There is destruction of the vascular membranes in the inflammation zone. Thus serous-purulent pulpitis with foci of necrosis or purulent fusion has been described in group with calcium hydroxide direct pulp capping after two weeks.

The histological examination of the obtained microspecimens after direct pulp capping with a tricalcium silicate preparation shows other picture of pulp tissue condition. Cellular elements of the pulp are represented by odontoblasts in the peripheral layer, and by subodontoblasts in the subodontoblastic and central layers; fibroblasts and sedentary macrophages have been revealed in the subodontoblastic and central layers also. Hyperemia is less pronounced without hemorrhages; necrobiotic changes have not been revealed. PAS-reaction is evenly positive in connective tissue fibers and vascular membrane of pulp.

The tissue is abundantly vascularized with numerous new formed microcirculatory bed and lymphatic vessels with pronounced crimp and anastomosis. Cellular composition of the pulp is represented mainly by undifferentiated cells of the fibroblastic lines, fibroblasts, odontoblasts, macrophages; neutrophils are isolate. The layered type of the structure of the pulp is preserved with exception of trauma area.

The histological examination of the obtained microspecimens after direct pulp capping with a calcium hydroxide preparation shows signs of proliferative inflammatory

Table 1. Morphometric data of pulp for investigated groups

Investigated parametr	Intact group	Group of calcium hydroxide		Group of tricalcium silicate	
		2 weeks	6 weeks	2 weeks	6 weeks
Number of vessel cross-sections per 1 mm ²	49.2±3.47	95.3±6.58*	79.24±9.41*#	69.31±4.76*	47.38±4.12#
Odontoblasts, $\times 10^3$ per 1 mm ²	8.3±1.02	1.73±0.44*	3.41±0.92*#	3.92±1.03*	7.49±1.51#
Fibroblasts, $\times 10^2$ per 1 mm ²	17.92±4.42	5.31±2.18*	11.47±2.16#	10.71±2.36	16.04±3.11
Neutrophils, $\times 10^2$ per 1 mm ²	0.34±0.03	41.32±5.73*	6.01±1.47*#	6.39±2.61*	1.39±0.72#

* - $p < 0.05$ compared to the intact animals; # - $p < 0.05$ compared to 2 weeks group

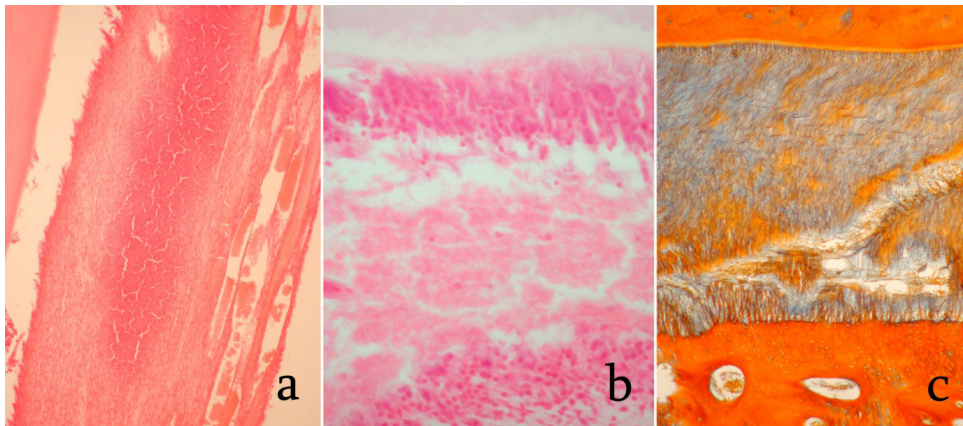


Fig. 2. Tissue changes in modeling of traumatic pulpitis and consequences of direct pulp capping with a tricalcium silicate preparation. Necrobiotic changes of pulp tissue, formation of inflammatory infiltration, uneven congestion of microcirculatory bed vessels with overfilled lumens, H&E stain, magnification x100 (a); proliferative activity of odontoblastic layer; H&E stain, magnification x400 (b); sclerotic changes pulp, staining according to Mallory, magnification x100, (c)

process after six weeks. There are no pronounced signs of osteodentin formation which has been noted around dentinal fragments. The processes of organization are accompanied by active neoplasm of fibrous structures (encapsulation, formation of osteodentin, etc.). There are false intrapulpary cysts which appeared on the spot of hematomas, after elimination of vascular disorders in the pulp; a protective reaction is developed with form of deposits of substitute dentin on the walls of the tooth cavity without pronounced migration of the odontoblast nuclei.

Cloak dentin has been detected in solid tissues of large defects with penetration into the pulp with conglomerates of cellular detritus. The zone of the crown dentin undergoes severe destruction: it is represented by a softened dentin with formation of a zone of transparent dentin. Simultaneously there are foci of neutrophil accumulation till formation of microabscess around which fibrous tissue is developed, which characterizes the proliferative type of inflammation (productive tissue reaction). There is developed sclerosis and net atrophy with the formation of macrophage granulomas and the active formation of osteoclasts in that group.

Use as the odontotropic preparation of tricalcium silicate is realized after six weeks in proliferative type of cellular reaction without sign of acute inflammatory process that is allowed by creation of a hermetic crown restoration with a high degree of adhesion to the dentin of the bottom. There are numerous fibroblasts in pulp which indicate active stimulation of the formation of a hard tissue bridge under the influence of the angio- and dentinogenesis processes, the main structural element of which are coarse collagen fibers. Cells of connective tissue are presented by mature cells predominantly. Lymphoid elements are dispersed evenly between the connective tissue fibers, without the formation of focal accumulations; signs of accumulation of inflammatory exudate have not been demonstrated.

Search of new methods and materials is extremely important for treatment of dental pathology [2, 9] especially

with understanding of pathogenetical background [11,12]. So after becoming calcium silicate material “Biodentine” that was commercially available from 2009 as a “dentine replacement” material it has been applied wide and one of suggested way as pulp capping started to be discussed in restorative dentistry [14]. However methodology is specifically useful and preferred when the coronal pulp tissue is inflamed and a direct pulp capping is not a suitable option according to some works [17].

But described interactions between pulp capping materials and the injured pulp tissue with signalling of reparative dentinogenesis of Biodentine as well as the ability to modulate TGF secretion by pulp cells which has previously shown to be released from dentine by calcium hydroxide [13] make direct pulp capping interesting for BD using in traumatic pulpitis as perforation consequences for example.

It has been established that pulp tissue possesses high reactive capabilities, while direct coating of the pulp promotes active regeneration processes with active formation of capillary net and new connective tissue elements [5,15]. Two weeks after injury, manifestations of protective adaptive mechanisms in the form of an inflammatory process with its resolution were found in it, encapsulation of dentinal fragments and foci of necrosis with their delimitation from viable pulp tissue with background of intensive angiogenesis. Vascular disturbance could be recognized as one of most important factors in inflammatory processes of oral cavity [5,8,10].

Creation of hermetic contact with high degree of adhesion to the dentin of the bottom promotes development of aseptic inflammatory process with transformation in proliferative and formation of dense connective tissue bridge. It was established that processes of rheology disturbance with disorders of lymph circulation are replaced by restoration cellular component. The main goal of endodontic treatment should be clinical success but experimental trials with long term follow up (in our research 6 weeks) with

next step in clinical pathogenetical based using for different selection of material accordingly to clinical necessity and success. Suggested direct pulp capping was investigated for traumatic pulpitis and found out similar clinical and pathologic effectiveness with positive regenerative process with formation of hard tissue bridge which consists of rode collagen fibers as carcass, so our results could be helpful for BD in comparison with calcium hydroxide.

Conclusion. Manifestations of protective adaptive mechanisms have been revealed in the form of inflammatory process two weeks after the injury in the pulp tissue with its resolution six weeks after performing of direct pulp capping with Tricalcium Silicate (Biodentine) with replacement of necrotic area by connective tissue with their delimitation from viable pulp tissue against a background of intensive neoplasm of capillaries. Morphometric study proved dynamical changes of vascular number cross-sections per 1 mm² from 69.31±4.76 (2 weeks) to 47.38±4.12 (6 weeks) with 49.2±3.47 vascular density in intact group. Cellular density of odontoblasts as changed from 3.92±1.03 x10³ per 1 mm² (2 weeks) to 7.49±1.51 x10³ per 1 mm² (2 weeks) with 8.3±1.02 x10³ per 1 mm² cellular density in intact group.

REFERENCE

1. Avwioro G. Histochemical Uses Of Haematoxylin - A Review. JPCS, (2011) 1, 24-34.
2. Bezruk V., Krivenko S., Kryvenko L. The Pareto chart of caries intensity evaluation for children with allergic diseases. In Problems of Infocommunications Science and Technology (PIC S&T); Second International ScientificPractical Conference. 2015; 110-111.
3. Bogen G, Chandler N. Pulp preservation in immature permanent teeth. Endod Topics. 2010;23(1):131-52.
4. Camilleri J, Sorrentino F, Damidot D. Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. Dent Mater. 2013 May;29(5):580-93.
5. Denga O, Pyndus T, Gargin V, Schneider S. Influence of metabolic syndrome on condition of microcirculatory bed of oral cavity. Georgian Med News. 2017 Dec;(273):99-104.
6. Jafari F, Jafari S, Etesamnia P. Genotoxicity, Bioactivity and Clinical Properties of Calcium Silicate Based Sealers: A Literature Review. Iran Endod J. 2017 Fall;12(4):407-413.
7. Kayahan MB, Nekoofar MH, McCann A, Sunay H, Kaptan RF, Meraji N, Dummer PM. Effect of acid etching procedures on the compressive strength of 4 calcium silicate-basedendodontic cements. J Endod. 2013 Dec;39(12):1646-8.
8. Kovac I.V., Kravchenko L.I., Gargin V.V. Morphofunctional peculiarities of tissue of oral cavity in chronic recurrent aphthous stomatitis with therapeutical correction. Inter Collegas. (2016) 4: 201-205.
9. Kovach I, Kravchenko L, Khotimska Y, Nazaryan R, Gargin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis. Georgian Med News. 2017 Mar;(264):115-119.
10. Krivenko LS, Nazaryan RS. Influence of maternal pathology and atopic diseases on development of oral cavity pathology in children. Inter Collegas. 2015; 3(4): 386-391.
11. Kuzenko EV, Romaniuk AN, Politun AM, Moskalenko RA. Pathogenesis of periodontal cell DNA damage during periodon-

titis. Georgian Med News. 2013; Apr;(217):57-61. [Article in Russian]

12. Kuzenko Y, Romanyuk A, Politun A, Karpenko L. S100, bcl2 and myeloperoxid protein expressions during periodontal inflammation. BMC Oral Health. 2015; Aug 7;15:93.
13. Laurent P, Camps J, About I. Biodentine (TM) induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. Int Endod J. 2012;45(5):439-48.
14. Malkondu O, Karapinar Kazandag M, Kazazoglu E. A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. Biomed Res Int. 2014;2014:160951.
15. Nazaryan R, Kryvenko L, Gargin V. The role of nitric oxide synthase in the modulation of the immune response in atopic disease. The New Armenian Medical Journal. 2017; 11(2): 52-57
16. Scelza MZ, Nascimento JC, Silva LED, Gameiro VS, DE Deus G, Alves G. Biodentine™ is cytocompatible with human primary osteoblasts. Braz Oral Res. 2017 Sep 28;31:e81.
17. Shayegan A, Jurysta C, Atash R, Petein M, Abbeele AV. Biodentine used as a pulp-capping agent in primary pig teeth. Pediatr Dent. 2012 Nov-Dec;34(7):e202-8.
18. Stefaneli Marques JH, Silva-Sousa YTC, Rached-Junior FJA, Macedo LMD, Mazzi-Chaves JF, Camilleri J, Sousa-Neto MD. Push-out bond strength of different tricalcium silicate-based filling materials to root dentin. Braz Oral Res. 2018 Mar 8;32:e18.
19. Zhang S, Yang X, Fan M. BioAggregate and iRoot BP Plus optimize the proliferation and mineralization ability of human dental pulp cells. Int Endod J. 2013;46(10):923-9.

SUMMARY

INFLUENCE OF TRICALCIUM SILICATE ON COURSE OF TRAUMATIC PULPITIS

¹Kovach I., ¹Buniatian K., ¹Makarevych A.,
¹Verbyts'ka A., ²Gargin V.

¹State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy",
²Kharkiv National Medical University, Ukraine

The use of Tricalcium Silicate (TS) as an odontotropic preparation makes it possible to create a hermetic crown restoration with a high degree of adhesion. However, the use of TS silicate by direct pulp capping remains disputable. The aim of this study was to determine the effects of TS on course of traumatic pulpitis by detection of morpho-functional peculiarities of changes in pulp tissue.

We performed experimental investigation (on rabbits, males, aging three-month) for study of the morpho-functional changes of the pulp tissues with modeling of traumatic pulpitis and direct pulp capping with TS preparation (8 animals, investigated group) and calcium hydroxide (Calasept, NORDISKA DENTAL) preparation (8 animals, comparison group). After 2nd and 6th weeks tissues of tooth were fixed in 10% formalin with performing routine proceeding after decalcification and making histological slides which were investigated.

Manifestations of protective adaptive mechanisms have been revealed in the form of inflammatory process two weeks after the injury in the pulp tissue with its resolution six weeks after performing of direct pulp capping

with TS with replacement of necrotic area by connective tissue with their delimitation from viable pulp tissue against a background of intensive formation of capillaries. Morphometric study proved dynamical changes of vascular number cross-sections per 1 mm² from 69.31±4.76 (2 weeks) to 47.38±4.12 (6 weeks) with 49.2±3.47 vascular density in intact group. Cellular density of odontoblasts as changed from 3.92±1.03 x10³ per 1 mm² (2 weeks) to 7.49±1.51 x10³ per 1 mm² (6 weeks) with 8.3±1.02 x10³ per 1 mm² cellular density in intact group.

Thus it can be argued that the use of TS as a material for direct pulp capping promotes more active regeneration processes.

Keywords: pulpitis, tricalcium silicate, calcium hydroxide, histology, experiment.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ТРИКАЛЬЦИЙСИЛИКАТА НА ТЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПУЛЬПИТА

¹Ковач И.В., ¹Бунтян К.А., ¹Макаревич А.Ю.,
¹Вербицкая А.В., ²Таргин В.В.

¹Днепропетровская медицинская академия; ²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось определение влияния трикальцийсиликата на течение травматического пульпита.

Поставлен эксперимент на 3-месячных кроликах-самцах для изучения морфофункциональных изменений ткани пульпы с моделированием травматического пульпита и прямым покрытием пульпы трикальцийсиликатом (8 животных, исследуемая группа) и гидроксидом кальция (Calasept, NORDISKA DENTAL) (8 животных, группа сравнения). Спустя 2 и 6 недели ткани зуба фиксировали в 10% формалине и после декальцификации и рутинной проводки исследовали гистологические препараты.

Спустя 2 недели после нанесения травмы в ткани пульпы обнаружены проявления защитно-приспособительных механизмов в виде воспалительного процесса с его разрешением, при котором наблюдается замещение зоны некроза соединительной тканью на фоне интенсивного новообразования капилляров, что характеризуется изменением плотности сосудов микроциркуляторного русла. Морфометрическое исследование показало динамические изменения количества сосудистых сечений с 69,31±4,76/мм² (2 недели) до 47,38±4,12/мм² (6 недель) при 49,2±3,47/мм² в интактной группе. Плотность одонтобластов изменилась

с 3,92±1,03×10³/мм² (2 недели) до 7,49±1,51×10³/мм² (6 недель) при 8,3±1,02×10³/мм² клеточной плотности в интактной группе.

Таким образом, следует предположить, что использование трикальцийсиликата в качестве материала для прямого покрытия пульпы способствует более активным процессам регенерации.

რეზიუმე

ტრიკალციისილიკატის გაგლემა ტრავმული პულპიტის მიმდინარეობაზე

¹ი. კოვაჩი, ¹კ. ბუნტიანი, ¹ა. მაკარევიჩი, ¹ა. ვერბიცაია, ²ვ. ტარგინი

¹დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია; ²ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ტრიკალციისილიკატის გაგლემაზე შეფასება ტრავმული პულპიტის მიმდინარეობაზე.

პულპის ქსოვილის მორფოფუნქციური ცვლილებების ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარებულია 3 თვის ასაკის მამრ ბოცვერებზე ტრავმული პულპიტის მოდელირებით და პულპის პირდაპირი დაფარვით ტრიკალციისილიკატით (8 ცხოველი, საკვლევი ჯგუფი) და კალციუმის ჰიდროქსიდით (Calasept, NORDISKA DENTAL) (8 ცხოველი, საცდელი ჯგუფი). 2 და 6 კვირის შემდეგ კბილის ქსოვილები ფიქსირდებოდა 10%-იან ფორმალინში, დეკალციფიკაციის შემდეგ შეისწავლებოდა ჰისტოლოგიური პრეპარატები.

ტრავმის მიყენებიდან 2 კვირის შემდეგ პულპის ქსოვილში გამოვლინდა დაცვით-შემგუებლობითი მექანიზმები ანთებითი პროცესის სახით, სახეზეა ნეკროზული ზონის ჩანაცვლება შემაერთებული ქსოვილით კაპილარების ინტენსიური წარმოქმნის და მიკროცირკულაციური კალაპოტის სისხლძარღვების სიმჭიდროვის ცვლილების ფონზე.

მორფომეტრულმა კვლევამ გამოავლინა სისხლძარღვოვანი კვებების რაოდენობის დინამიური ცვლილებები 69,31±4,76/მმ²-დან (2 კვირა) 47,38±4,12/მმ²-მდე (6 კვირა); ეს მაჩვენებელი ინტაქტურ ჯგუფში შეადგენს 49,2±3,47/მმ²-ს. ოდონტობლასტების სიმჭიდროვე შეიცვალა 3,92±1,03×10³/მმ²-დან (2 კვირა) 7,49±1,51×10³/მმ²-მდე (6 კვირა); ეს მაჩვენებელი ინტაქტურ ჯგუფში შეადგენს 8,3±1,02×10³/მმ²-ს.

ავტორები დაასკვნიან, რომ ტრიკალციისილიკატის გამოყენება მასალად პულპის პირდაპირი დაფარვისათვის ხელს უწყობს რეგენერაციის პროცესების აქტივიზებას.

PATHOMORPHOLOGY OF THE MYOCARDIUM, KIDNEY AND LIVER IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS TREATED WITH SHORT AND LONG-TERM USE RAMIPRIL AND CANDESARTAN

Maruschak A., Shorikov E., Timofichuk I., Davydenko I., Slobodyan K.

Higher State Educational Establishment of Ukraine Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Hypertension is one of the essential problems all over the world. Approximately half of the all death-cases caused by cardio-vascular diseases are connected with hypertension and also with its illnesses and complication such as stroke. Coronary heart disease heart failure, reduction of the blood pressure to normal level is the main factor of prevention from cardio-vascular diseases. When treating hypertension one should use not only those medicines when have drastic impact on hypertension, but also those when can renew the structure of the tissues which are vulnerable to changes in blood pressure. However the influence on morphology of cardiac muscle, kidney and liver is not studied enough.

Chronic hypertension can be the reason for heart failure which causes pathological alterations of structure and function of the heart. There are cascades of pathomorphological changes which can be irreversible at some definite moment: hypertrophy of muscular layer, elastic structures of arterioles and small arteries, spasm of arterioles. The penetration of plasma through the arterioles is increased, which results in hyalinosis and sclerosis of the walls. The arterioles and small arteries of the kidney, brain, pancreas, intestine, retina and capsules of adrenal glands are more inclined to plasmatic permeability and hyalinosis [3,6].

Kidneys are of great importance as far hypertension is concerned, because of excretion of sodium and water, secretion of renin. Renins and prostaglandins are all responsible for mechanisms of blood regulation. The phenomenon of "renal translation" is escorted by contraction of afferent system of kidneys, increased reabsorption in distal tubules that all reflects morphological changes [3,5].

The inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE), ramipril and antagonist of angiotension receptors candesartan are considered to be effective in treatment of hypertension.

The recent researches have settled that candesartan and ramipril were effective in reduction of hypertrophy in the left ventricle. Comparing with ramipril and candesartan had better impact on the diastolic function of the left ventricle.

One takes great interest in mechanisms of hypertension and connection of complications at an early stage of pathological changes. Hypertension in spontaneously hypertensive rats is considered to be the model of corresponding processes in human [5,9].

Material and methods. The research was done due to 20 spontaneously hypertensive rats with weight of 248,0 – 431,0 h (breeding-gram of laboratory animals "Biomodel-service", Kiev).

The animals were kept in vivarium at the temperature of 20-25°C, natural light, in standard plastic cages, fed on standard diet [8]. The group of SHR series were injected the inhibitors of angiotensin connecting enzyme. The dosis of Ramipril 5 mg/kg (Germany) and Candesartan 4 mg/kg (Ranbaxy Laboratories Limited) was in conformance with daily doses of the human.

Medications which were compared, were given 1 time a day in food throughout the week (short-term therapy) and throughout 21 days (long-term therapy). The control group of SHR series animals were given 0,9% solution of NaCl in the equivalent volume (0,2 ml/200g) through the stomach. 10 m frozen transverse cuts of the heart, kidneys and liver of Romanovsky-Gymza were staining with hematoxylin and eosin and studied in electro microscope JEOL 100CX (Japan).

Experimental data and euthanasia were made according to international principles of European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 1985). The processing of result was carried out with using of generally accepted variation statistics methods. Quantity indicators were due to the test of Kolmogorov – Smirnov, deviations from normal data distribution were not observed ($p < 0,05$) [2]. For estimation of statistic indicators one used Student t criterium.

Results and their discussion. The dynamics of morphological changes is presented in the table (Table 1).

Control group of SHR series animals had atrophy of $8,4 \pm 0,14\%$ glomeruli that used expressed in diminution of their series, because of decrease in cells and compact arrangement, in other glomeruli one can notice hypertrophy and increase in cells amount (Fig. 1).

Arteries and arterioles are usually hypertrophied at the expense of increase in smooth muscl cells with thickened media (Fig. 2). $24,2 \pm 0,22\%$ of them with signs of vacuolar dystrophy. The endotheliocytes of these vessels are in condition of desquamation at different stages. The damage to epithelium of convoluted tubules is concluded due to the regions of regeneration with polygonal cells which have dark cytoplasm and dark nuclei (Fig. 3).

One can observe hypertrophy in the walls of the left ventricle and particularly in intraventricular septum with increase in size of cardiomyocytes and deformation of muscle fiber bunches in myocardium of control group of animals. In $14,1 \pm 0,19\%$ of cardiomyocytes one points out hydropic swelling, when in $5,3 \pm 0,12\%$ - basophilic degeneration (Fig. 4).

Table 1. The dynamics of morphological changes in the tissues of the kidneys, heart and liver of SHR rats and also with short and long-term treatment with ramipril and candesartan ($M \pm m$)

Renal cortex				
	Control group of SHR series	Ramipril treatment (short-term) group of SHR series.	Ramipril treatment (long-term) group of SHR series.	Candesartan treatment (short-term) group of SHR series.
Atrophied glomeruli	8,4±0,14 %	8,3±0,18 %	8,6±0,17 %	8,2±0,15 %
Hypertrophied walls of the vessels	24,2±0,22 %	24,5±0,28 %	8,1±0,20 % p≤0,05	0,6±0,03 % p≤0,05
Left myocardium ventricle				
Hydropic swelling	14,1±0,19 %	4,1±0,10 % p≤0,05	0% p≤0,05	0% p≤0,05
Basophilic degeneration	5,3±0,12 %	0,8±0,04 % p≤0,05	0,9±0,03 % p≤0,05	0,7±0,04 % p≤0,05
Liver				
Hydropic swelling of hepatocytes	94±0,34 %	93±0,38 %,	42±0,30 % p≤0,05	4,1±0,11 % p≤0,05

Note: p — level of significance

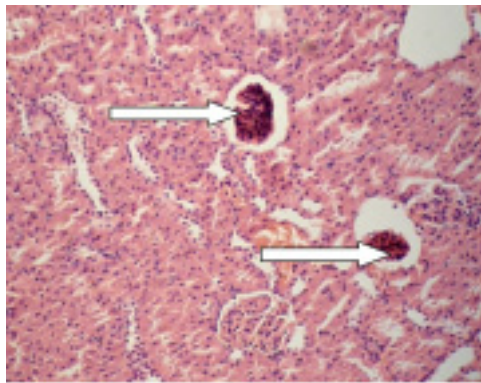


Fig 1. Renal cortex. Control group of SHR series. Arrows indicate atrophied glomeruli, other glomeruli in a state of hypertrophy. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

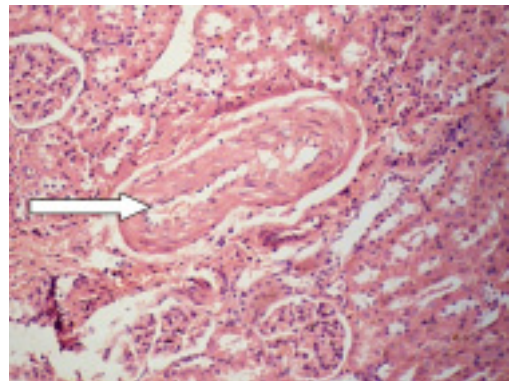


Fig 2. Renal cortex. Control group of SHR series. Arrows indicate the hypertrophied walls of the vessels. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

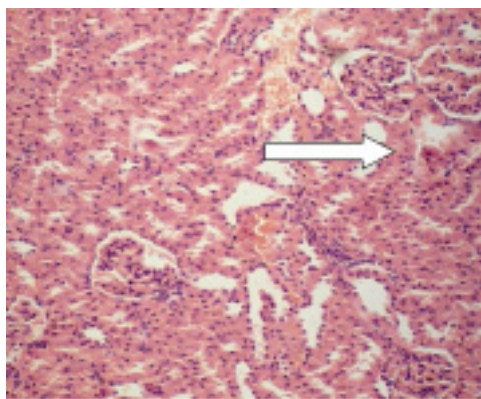


Fig 3. Renal cortex. Control group of SHR series. Arrows indicate incomplete renal tubules. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

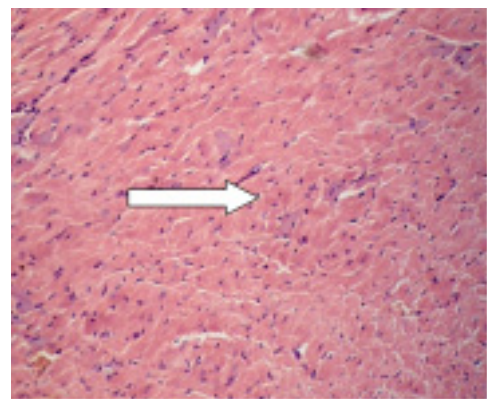


Fig 4. Left myocardium ventricle of the rat. Control group of SHR series. Arrows indicate hypertrophy of the wall. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

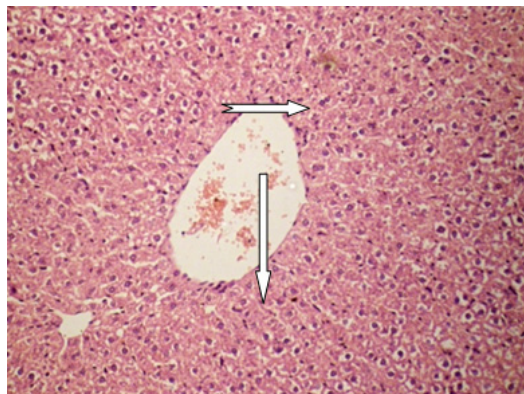


Fig 5. Rat's liver. Control group of SHR series. The arrows indicate the hydropic swelling of hepatocytes and hydro-oven vacuolation. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

In liver one observes reverse swelling $94 \pm 0,34\%$ of hepatocytes. Under this condition hydropic swelling is observed in III zone of acinus, and in I zone acinus (Fig. 5).

The ramipril treatment (short-term) has lead to the slight reduction in square of atrophy to $8,3 \pm 0,18\%$ (Fig. 1a), hypertrophy of arteries and arterioles walls saved it's tendency and increased under the influence of ramipril to $24,5 \pm 0,28\%$ (Fig. 2a).

Considerable impact on myocardium was made by ramipril through out short-term treatment. The degree of hydropic swelling has decreased 3,5 times to $4,1 \pm 0,10\%$ (fig. 4a), when basophilic degeneration is observed in $0,8 \pm 0,04\%$ of cardiomyocytes, that is 6,25 times less than in control group.

Positive impact was made by modification liver, the degree of hydropic swelling of hepatocytes decreased to $93 \pm 0,38\%$, but the indices weren't cogent (Fig. 5a).

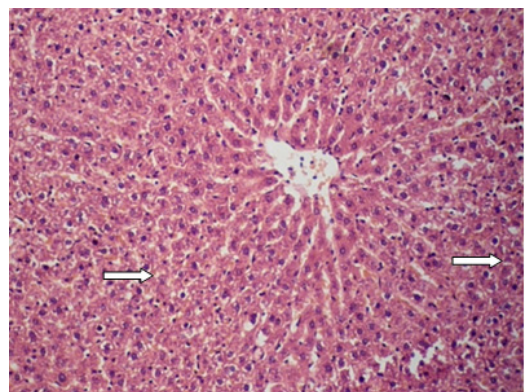


Fig. 5a. Rat's liver. Ramipiril treatment (short-term) group of SHR series. The arrows indicate the hydropic swelling of hepatocytes and hydro-oven vacuolation. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

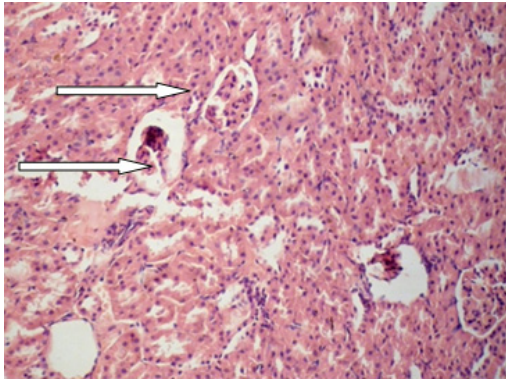


Fig. 1a. Renal cortex. Ramipril treatment (short-term) group of SHR series. Arrows indicate atrophied glomeruli, other glomeruli in a state of hypertrophy. Stained H&E. Oc 10x, Ob. 10x

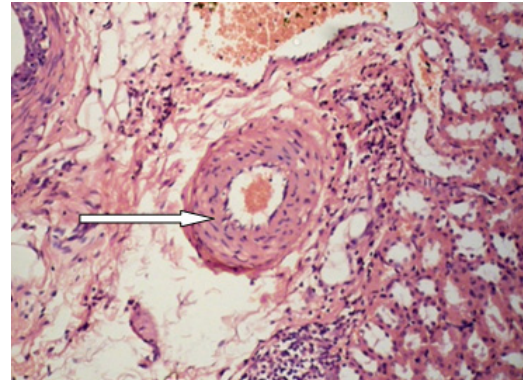


Fig. 2a. Renal cortex. Ramipril treatment (short-term) group of SHR series. The arrows indicate the hypertrophied walls of the vessels. Stained H&E. Oc 10x, Ob. 10x

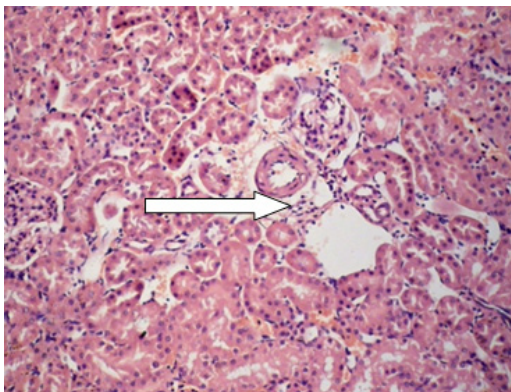


Fig 3a. Renal cortex. Ramipril treatment (short-term) group of SHR series. The arrows indicate incomplete renal tubules. Stained H&E. Oc 10x, Ob. 10x

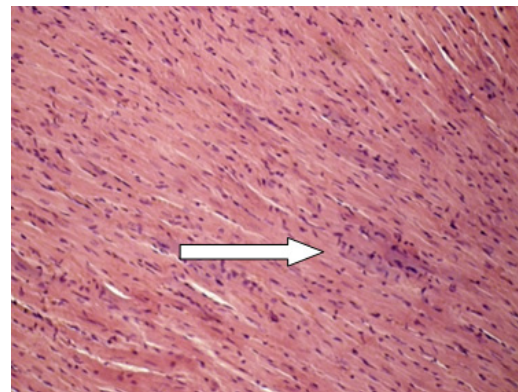


Fig 4a. Myocardial ventricles of the rat. Ramipril treatment (short-term) group of SHR series. Arrows indicate hypertrophy of the wall. Stained H&E. Oc 10x, Ob. 10x

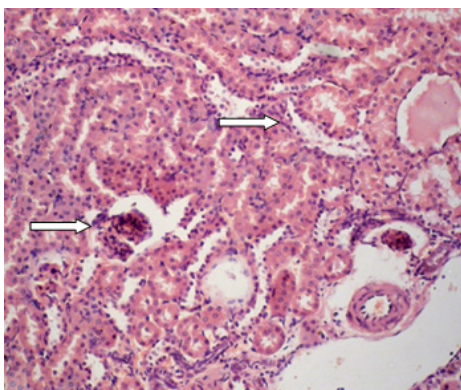


Fig 1b. Renal cortex. Ramipril treatment (long-term) group of SHR series. Arrows indicate atrophied glomeruli, other glomeruli in a state of hypertrophy. Stained H&E. Oc 10x, Ob. 10x

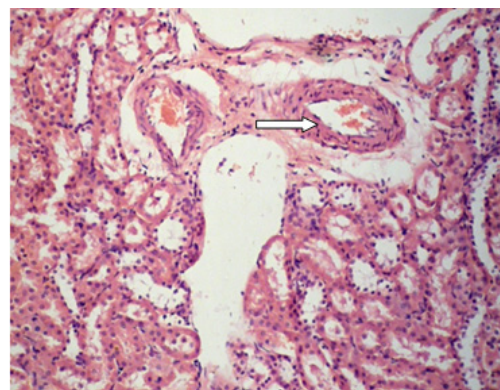


Fig 2b. Renal cortex. Ramipril treatment (long-term) group of SHR series. The arrows indicate the hypertrophied walls of the vessels. Stained H&E. Oc 10x, Ob. 10x

In group of animals which were treated with Ramipril during 21 days one points out severe atrophy $8,6 \pm 0,17\%$ of renal tubules (Fig. 1b). The hypertrophy of arteries and arterioles walls decreased significantly to $8,1 \pm 0,20\%$ (to 3 times) in comparison with indices of control group of animals (Fig. 2b).

Only in $0,9 \pm 0,03\%$ of cardiomyocytes one observes reversible cell injury without signs of basophilic degeneration (Fig. 4b).

The square of hydropic swelling decreased 2,3 times to $42 \pm 0,30\%$ in the liver (Fig. 5b).

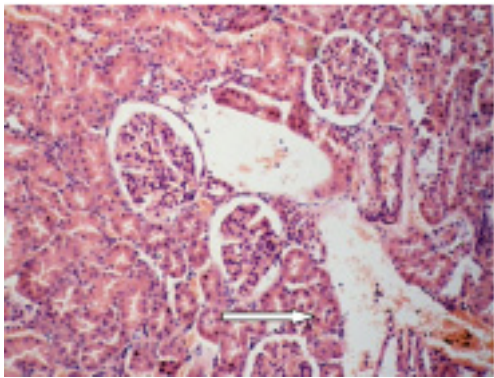


Fig 3b. Renal cortex. Ramipril treatment (long-term) group of SHR series. The arrows indicate incomplete renal tubules. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

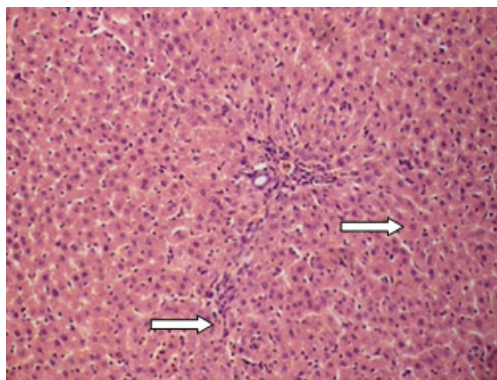


Fig 5b. Rat's liver. Ramipril treatment (long-term) group of SHR series. The arrows indicate the hydroptic swelling of hepatocytes and hydro-oven vacuolation. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

One observes atrophy in kidneys practically at the same level as in the control group $8,2 \pm 0,15\%$ under the short term treatment with candesartan (Fig. 1v). The zone of hypertrophy of arteries and arterioles media is considered to be smaller (Fig. 2v).

The same results were obtained in myocardiac under the short-term treatment with medication as were obtained due to long-term treatment with ramipril (Fig. 4v).

The short-term consumption of candesartan had no effect on hydroptic swelling of the liver, as the indices had been at the

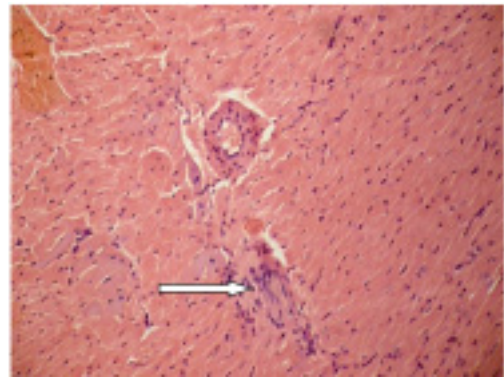


Fig 4b. Myocardial ventricles of the rat. Ramipril treatment (long-term) group of SHR series. Arrows indicate hypertrophy of the musculature wall. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

same liver with control group of animals (Fig. 5v).

The long-term treatment with candesartan didn't reduce the degree of renal tubules atrophy, but greatly influenced the degree of arteries and arterioles walls (Fig. 2g). According to the literature losartan and ramipril provided effective BP control and demonstrated that despite the increase in renal volume, losartan and ramipril may have regressed renal progression via other factors. These two groups of antihypertensive drugs may also have beneficial effects on the retardation of renal progression.

The data obtained by us indicate a significant difference in the action of candesartan, namely its long-term use caused positive changes, and ramipril, respectively, to our studies exacerbated the dystrophic changes in the renal tubules, especially with its long-term use [1]. There is no hydroptic swelling in myocardium and basophilic degeneration is decreased 7,57 times (Fig. 4g).

Positive dynamics of morphology was observed in the liver, the reverse swelling was registered $4,1 \pm 0,11\%$ of hepatocytes, that was expressed in the mild form-hydroptic swelling (Fig. 5g) [7,8].

The data obtained by us showed the positive effect of ramipril already with its short-term use, which points to the prospects for further studies in a more detailed study of this issue.

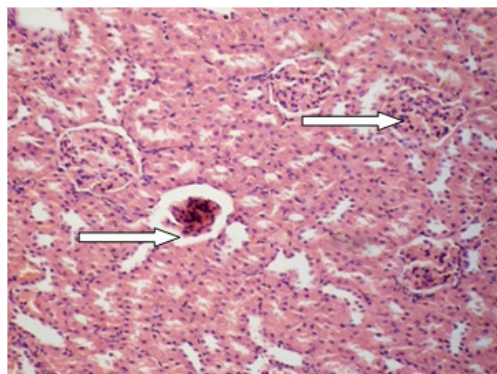


Fig 1v. Renal cortex. Candesartan treatment (short-term) group of SHR series. Arrows indicate atrophied glomeruli, other glomeruli in a state of hypertrophy. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

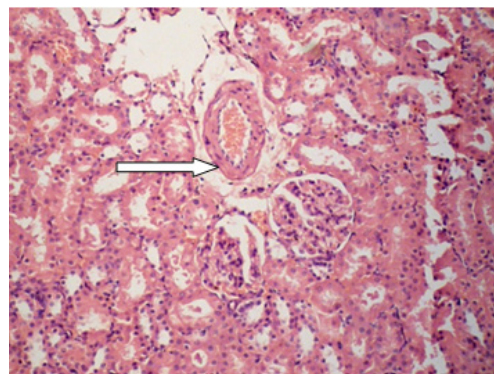


Fig 2v. Renal cortex. Candesartan treatment (short-term) group of SHR series. The arrows indicate the hypertrophied walls of the vessels. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

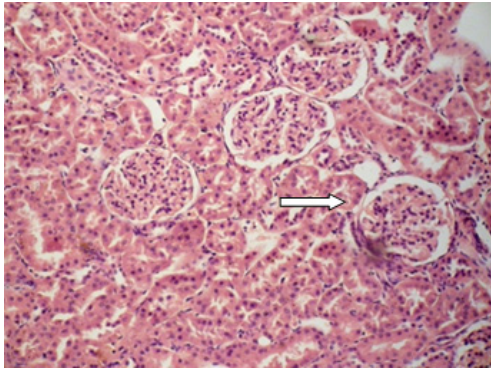


Fig. 3v. Renal cortex. Candesartan treatment (short-term) group of SHR series. Arrows indicate incomplete renal tubules. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

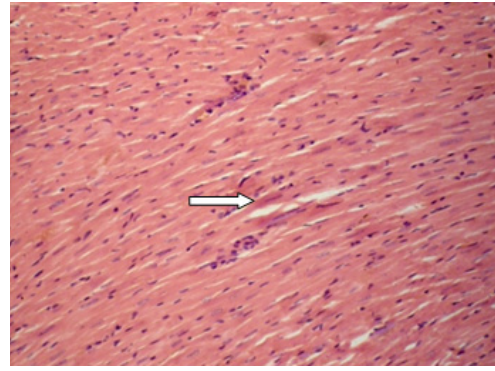


Fig. 4v. Myocardial ventricles of the rat. Candesartan treatment (short-term) group of SHR series. Arrows indicate hypertrophy of the wall. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

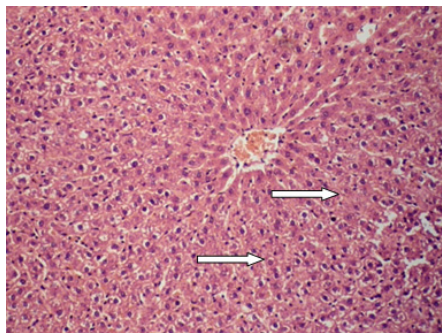


Fig 5v. Rat's liver. Candesartan treatment (short-term) group of SHR series. Arrows indicate the hydropic swelling of hepatocytes and hydro-oven vacuolation. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

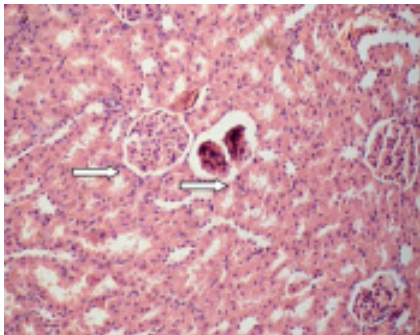


Fig 1g. Renal cortex. Candesartan treatment (long-term) group of SHR series. Arrows indicate atrophied glomeruli, other glomeruli in a state of hypertrophy. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

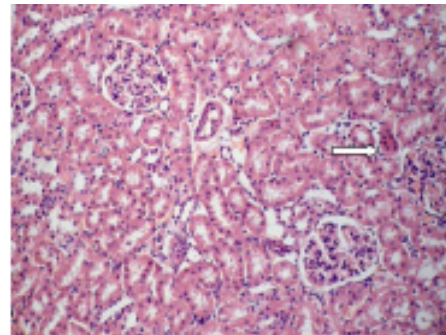


Fig 2g. Renal cortex. Candesartan treatment (long-term) group of SHR series. Arrows indicate the hypertrophied walls of the vessels. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

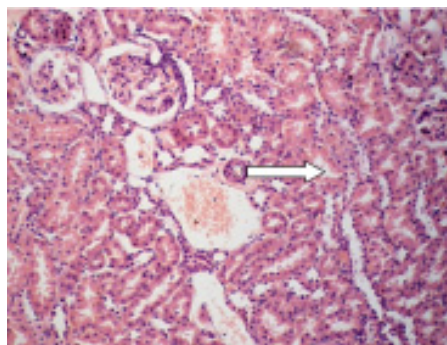


Fig 3g. Renal cortex. Ramipril treatment (long-term) group of SHR series. Arrows indicate incomplete renal tubules. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x.

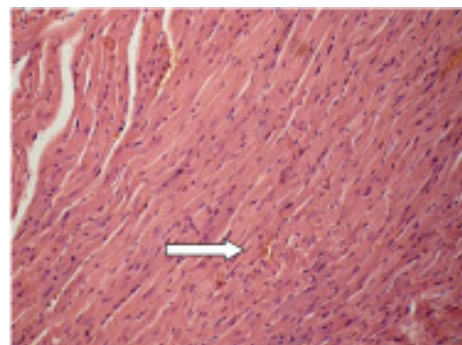


Fig 4g. Myocardial ventricles of the rat. Ramipril treatment (long-term) group of SHR series. Arrows indicate hypertrophy of the wall. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

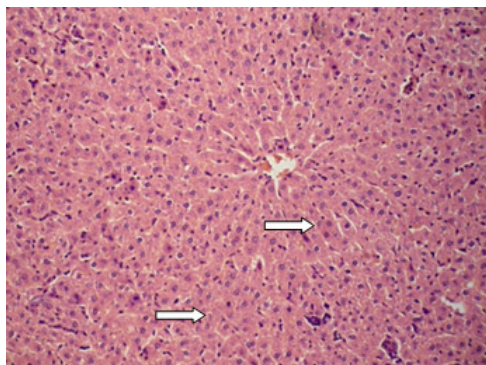


Fig. 5g. Rat's liver. Candesartan treatment (long-term) group of SHR series. Arrows indicate the hydropic swelling of hepatocytes and hydro-oven vacuolation. Stained H&E. Oc 10^x, Ob. 10^x

According to the literature, ramipril may be hepatotoxic and should be prescribed with extreme caution to patients [14,15]. The data obtained by us showed the positive effect of ramipril with its short-term use, which points to the prospects for further studies in a more detailed study of this issue. Long-term therapy with candesartan was more effective on liver tissue and almost restored the structure of the organ.

Increased blood pressure causes hypertrophy of the left ventricle. The positive effect of ramipril is explained by the fact that the preparation stimulates the endothelial production of nitrogen oxide at the expense of the production of bradykinin and by suppressing the oxidative stress caused by the activity of renin-angiotensin-aldosterone system. Nitric oxide production by the endothelium plays a key role in providing a vascular homeostasis, regulating the magnitude of the lumen of the vessels and the fluidity of the blood. Ramipril helps normalize systemic blood pressure and increase blood flow in the kidneys, in other organs and tissues. Treatment with ramipril leads to regression of left ventricular hypertrophy. The literature shows that both candesartan and ramipril have a positive effect on the processes of early postmyocardial remodeling of the right ventricle. [5, 16, 17]. Cardiac hypertrophy, which occurred in a group of spontaneously hypertensive animals, was decreased with both drugs, but candesartan, even with short-term treatment, helped to reduce the zone of cardiac fibrosis, and increased the number of proliferating cardiomyocytes [10, 11]. SHR rats show increased intracellular angiotensinogen production, which leads to increased levels of AT II, hypertension and kidney damage. Olmesartan reduced the excretion of total protein in the urine, prevented glomerular sclerosis and expansion of interstitium, and also reduced the monocyte / macrophage content in the interstitium and glomeruli of SHR rats. In most studies, it has been shown that the beneficial effect of angiotensin blockers is associated not only with a decrease in blood pressure, but more due to pleiotropic effects. It is assumed that they are realized due to the blockade of angiotensin receptors AT1, which are represented in different tissues, in particular in smooth muscle cells, myocytes and adipocytes [6].

In this way, one can conclude: both drugs contributed to the regression of reversible cell injury as cellular swelling of cardiomyocytes. Short-term treatment with ramipril 3.4 times reduced the degree of hydropic swelling, and long-term therapy with this drug and treatment with candesartan helped restore the structure of the organ.

Significant changes in the kidneys caused the use of ramipril and for a long and short-term use, and they were of a negative nature. The deeper atrophy of the renal tubules was marked. Long-term therapy with ramipril reduced in 2.99 times the hypertrophy of the walls of the arteries and arterioles of the renal glomeruli. Short-term therapy with candesartan reduced the hypertrophy of the walls of the arteries and arterioles of the renal glomeruli by of 40 times, and long-term therapy led to the complete restoration of these changes, but candesartan had almost no effect on the atrophy of the renal glomeruli.

Ramipril with its long-term use reduced the degree of the hydropic swelling of hepatocytes by 2.24 times, and candesartan led to similar changes with prolonged use of 22.93 times led to such changes.

REFERENCES

1. Baumhäkel M, Böhm M. Telmisartan prevents cardiovascular events in a broad group of at-risk patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(18):3113-7.
2. Боровиков. В. Statistica: Искусство данных на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001. 656с.
3. de Denu S, Lavoie J, Ducharme A, O'Meara E, Racine N, Sirois MG, et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2012;28(1):62-8.
4. Douros A, Kauffmann W, Bronder E, Klimpel A, Garbe E, Kreutz R. Ramipril-induced liver injury: case report and review of the literature. *Am J Hypertens*. 2013;26(9):1070-5.
5. Forner D, Kulai T, Arnason T, E Gruchy S, MacLeod M. Ramipril-associated cholestasis in the setting of recurrent drug-induced liver injury. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(2):143-6.
6. Ferrarot T. Effect of Angiotensin Receptor Blockade on Endothelium Function: Focus on Olmesartan Medoxomil Russian Cardiology Journal. 2010. № 6 (86). Pp. 94-106.
7. Khanal MK, Dhungana RR, Bhandari P, Gurung Y, Paudel KN. Prevalence, associated factors, awareness, treatment, and control of hypertension: Findings from a cross sectional study conducted as a part of a community based intervention trial in Surkhet, Mid-western region of Nepal. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185806.
8. Kovalenko VM, Stefanov AV, Maksymov YuM, Trakhtenberh IM. Eksperimental'ne vyvchennya toksychnoyi diyi potentsiynykh likars'kykh zasobiv. V: Stefanov OV, redaktor. Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metod. rekom. Kyiv; 2001, s. 74-97.
9. Lapikova-Bryhins'ka TYu, Honcharov SV, Portnichenko HV, Tumanov'ska LV, Portnychenko AH, Dosenko VYe, ta in. Vikovi zminy struktury i funktsiyi sertsya u spontanno hipertenzynykh shchuriv. *Visnyk morfolohiyi*. 2014;20(2):383-8.
10. Lupanov VP. Ynhybitory anhyotenzynprevrashchayushcheho fermenta v lecheny y prohnoze zhyzny bol'nykh YBS y khronycheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. *Fokus na ramypriyl. Arteryal'naya hipertenzyya*. 2010;1:12-5.
11. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic

Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2012;33(14):1787–1847.

12. Müller P, Kazakov A, Semenov A, Jagoda P, Friedrich EB, Böhm M, et al. Ramipril and telmisartan exhibit differential effects in cardiac pressure overload-induced hypertrophy without an additional benefit of the combination of both drugs. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013;18(1):87–93.

13. Струков А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия: Учебник. 5-е изд., М.: Медицина, 2010. 880 с.

14. Ulusoy S, Ozkan G, Kosucu P, Kaynar K, Eyuboglu I. A comparison of the effects of losartan and ramipril on blood pressure, renal volume and progression in polycystic kidney disease: A 5-Year follow-up. Hippokratia. 2012;16(2):143–8.

15. Zemlyany YaV. Dynamika strukturno-funktsional'nykh zmin sertsya ta rivniv GDF 15 i NTproBNP na tli terapiyi kandesartanom i ramiprylom u khvorykh na sertsevu nedostatnist' zi zberzhenoyu fraktsiyeyu vykydu, yaki perenesly infarkt miokarda na tli arterial'noyi hipertenziyi. Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal. 2014;2:13–7.

SUMMARY

PATHOMORPHOLOGY OF THE MYOCARDIUM, KIDNEY AND LIVER IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS TREATED WITH SHORT AND LONG-TERM USE RAMIPRIL AND CANDESARTAN

Maruschak A., Shorikov E., Timofichuk I., Davydenko I., Slobodyan K.

Higher State Educational Establishment of Ukraine Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Choosing a method of treating arterial hypertension remains an urgent problem today. For effective therapy, it is necessary to select hypotensive drugs that not only effectively reduce the pressure, but also contribute to the restoration of the structure of tissues sensitive to oscillations of arterial pressure.

The purpose of this study was to conduct a comparative analysis of the effect of angiotensin 2-candesartan receptor antagonist and angiotensin converting factor ramipril on pathomorphological changes in the myocardium, kidney, and liver in SHR lines that received treatment for 7 days (short) and 21 days (prolonged therapy)

The study was conducted on 20 spontaneously hypertensive rats with a mass of 248.0–441.0 g. The rabbit was administered at a dose of 5 mg / kg and candesartan

4 mg / kg, respectively. The period of short-term therapy was 7 days and long-term-21 days. For the evaluation of morphological changes in the heart, kidney, liver, frozen cross sections were stained using Ramonovsky-Giemsa method (H and E).

The data obtained indicate a more significant effect of candesartan on myocardium and kidney. Ramipril had a negative effect on the renal tubules, increasing the degree of atrophy. Treatment with ramipril and candesartan, especially with long-term use, reduced the hydropic swelling of hepatocytes.

Keywords: hypotensive drugs, candesartan, ramipril, arterial hypertension.

РЕЗЮМЕ

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОЧЕК, МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ У СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИРОВАННЫХ КРЫС ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАМИПРИЛОМ И КАНДЕСАРТАНОМ КОРОТКОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Марущак А.В., Шориков .Е.И., Тимофийчук И.Р., Давыденко И.С., Слободян К.В.

Государственное высшее учебное заведение «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Выбор способа лечения артериальной гипертензии на сегодняшний день остается актуальной проблемой. Для эффективной терапии необходимо подобрать гипотензивные препараты, которые не только эффективно снижают давление, но и способствуют восстановлению структуры тканей, чувствительных к колебаниям артериального давления.

Целью данного исследования явился сравнительный анализ влияния антагониста рецепторов ангиотензина 2 – кандесартана, и ангиотензинконвертирующего фактора – рамиприла на патоморфологические изменений миокарда, почек, печени у крыс линии SHR, которые получали лечение препаратами на протяжении 7 дней (коротко) и 21 дня (длительная терапия).

Исследование проведено на 20 спонтанно-ги-

пертензированных крысах линии SHR массой 248,0–441,0 г. Исследуемой группе животных вводили рамиприл в дозе 5 мг/кг и кандесартан - 4 мг/кг. Период кратковременной терапии составлял 7 дней, длительной - 21 день. Для оценки морфологических изменений сердца, почек, печени использовали замороженные поперечные срезы окрашенные по методу Рамоновского-Гимзы.

Полученные данные указывают на более существенное влияние кандесартана на миокард и почки. Рамиприл имел негативное влияние на эпителий почечных канальцев, увеличивая степень атрофии. Лечение рамиприлом и кандесартаном, особенно при длительном их применении уменьшало гидропическую дистрофию гепатоцитов.

რეზიუმე

თირკმლის, მიოკარდიუმის და ღვიძლის პათო-
მორფოლოგია სპონტანურად ჰიპერტონიზირე-
ბულ ვირთაგვებში რამიპრილით და მოკლე- და
გრძელვადიანი გამოყენების კანდესარტანით
მკურნალობის დროს

ა. მარუშაკი, ე. შორიკოვი, ი. ტიმოფიჩუკი,
ი. დავიდენკო, კ. სლობოდიანი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერ-
სიტეტი, უკრაინა

არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის მეთო-
დის შერჩევა წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას.
ეფექტური თერაპიისათვის აუცილებელია ჰიპო-
ტენზიური პრეპარატების შერჩევა, რომელიც არა
მხოლოდ ამცირებს წნევას, არამედ ხელს უწყობს
არტერიული წნევის ცვალებადობისადმი მგრძნო-
ბიარე ქსოვილების სტრუქტურის აღდგენას.

კვლევის მიზანს შეადგენდა ანგიოტენზინ 2-ის
რეცეპტორის ანტაგონისტის – კანდესარტანის და
ანგიოტენზინგარდამქმნელი ფაქტორის რეცეპტო-

რის ანტაგონისტის – რამიპრილის მოქმედების
შედარებითი ანალიზი თირკმლის, მიოკარდიუმის
და ღვიძლის პათომორფოლოგიურ ცვლილებებზე
SHR ხაზის ვირთაგვებში, რომლებიც ამ პრეპა-
რატებს იღებდნენ 7 დღის (ხანმოკლე თერაპია)
და 21 დღის (ხანგრძლივი თერაპია) განმავლობაში.

კვლევა ჩატარებულია სპონტანურად ჰიპერ-
ტენზირებულ 248,0–431,0 გრამის მასის 20 ვირ-
თაგვაზე. საკვლევი ჯგუფის ცხოველებისათვის
რამიპრილი შეჰყავდათ დოზით 5 მგ/კგ, კანდე-
სარტანი კი – 4 მგ/კგ. მოკლევადიანი თერაპიის
პერიოდი შეადგენდა 7 დღეს, გრძელვადიანი კი
– 21 დღეს. გულის, თირკმლებისა და ღვიძლის
მორფოლოგიური ცვლილებების შეფასებისათვის
გამოიყენებოდა გიმზა-რომანოვსკის მეთოდით
შედებილი გაყინული განივი ანათომები.

მიღებული შედეგები მიუთითებს კანდესარ-
ტანის უფრო გამოხატულ გავლენაზე მიოკარდი-
უმსა და თირკმლებზე. რამიპრილს ნეგატიური
გავლენა აქვს თირკმლის მილაკებზე, ზრდის რა
მათი ატროფიის ხარისხს. მკურნალობა კანდესარ-
ტანით და რამიპრილით, განსაკუთრებით – მათი
ხანგრძლივი გამოყენების დროს, ამცირებს ჰეპა-
ტოციტების ჰიდროფილურ გაჯირჯევას.

SWOT-АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ЛИЧНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ЭКОНОМИСТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Исаев Т.К., Масалимова А.Е., Магзумова Р.З.

Медицинский университет Астана, Республика Казахстан

Доля общих расходов на здравоохранение в Казахста-
не во внутреннем валовом продукте составляет 3,6%. Как
достичь экономической эффективности в условиях
ограниченных ресурсов в медицинских организациях?
Лидеры крупных компаний знают простые истины: «Если
вы начинаете с вопроса «кто», а не «что», вам легче будет
приспособиться к окружающему миру. Много спроса
и бесконечно можно тратить, но с нашими реальными
ресурсами - финансирования всегда будет недостаточно,
поэтому важно разрабатывать правильные решения.

В развитых странах оценка медицинских техно-
логий и изучение ее экономической эффективности
проводится как рутинная работа, так как это входит в
компетентность медицинского экономиста.

Оценка ресурсного потенциала организации сравни-
тельно недавно вошла в практику, поэтому продолжают
совершенствоваться методика ее проведения, стратегии
принятия управленческих решений, процедура анализа
эффективности использования в каждом конкретном
виде медицинских услуг.

Цели тысячелетия в области развития способствовали

формированию приоритетных задач в области глобально-
го здравоохранения. В 2012 году целевая группа системы
Организации Объединенных Наций по повестке дня в
области устойчивого развития на период после 2015 года
предложила рамочную программу с четырьмя основными
направлениями: всеобъемлющее экономическое развитие,
экологическая устойчивость, социальное развитие и без-
опасность в мире.

В период интенсивного давления на бюджеты здра-
воохранения задача технологии управления состоит в
изучении способов, посредством которых медицинские
экономисты могли бы исправлять наблюдаемый дис-
баланс между оценкой новых и существующих в ис-
пользовании технологий. Источник прибыли любого
предприятия – новаторская творческая деятельность.
Решение данной задачи возможно через определение
личностных векторов развития социально-психоло-
гического потенциала экономистов в условиях
медицинских организаций. Повышенные расходы не
всегда ведут к высокой эффективности регионального
здравоохранения.

Экономисты оперируют наиболее абстрактной информацией и два наиболее общих требования к специалистам данного типа это интерес к работе со знаковыми системами и способность воспринимать, оперировать и анализировать информацию, представленную в знаковой, абстрактной форме.

В современных условиях отмечается тенденция к замещению квалификационного подхода оценки, в том числе кадрового потенциала, компетентностным, так как возросшая информационная и когнитивная нагрузка труда, необходимость проявлять адаптивность в меняющихся условиях не могут быть адекватно структурированы в рамках подходов, ограничивающихся исследованием только квалификационных характеристик. Таким образом, более адекватным меняющимся социально-экономическим и культурным условиям становится компетентностный подход.

Ценность SWOT-анализа заключается в его универсальности. Его можно применять как в решениях, связанных с задачами бизнеса, так и при анализе личных вопросов.

Целью данного исследования явилось изучение профессионально-личностной компетенции медицинских экономистов Республики Казахстан, и их влияние на эффективность медицинской деятельности.

Материал и методы. Пилотное исследование проведено в г. Жамбыл и Жамбылской области. В регионе 39 стационаров, 144 - амбулаторно-поликлинических организаций. В составе центральных районных больниц – 1, центральных районных поликлиник, 7 сельских больниц, 108 врачебных амбулаторий, 63 фельдшерских пунктов, 115 медицинских пунктов. За период июль-сентябрь 2015 года проведен анализ эффективности медицинских организаций (n=20) Жамбылской области.

Выборка для анализа медицинских организаций была случайной и составила 10,3% из числа стационаров и поликлиник области. Респондентов из данного региона было 43. Критерии выборки: работа в данной медицинской организации не менее 3 лет и согласие на проведение психодиагностических методов. Проведены следующие исследования: изучение качественного и количественного состава участников, показателей влияния (корреляционный анализ) экономистов на экономические показатели (рентабельность, удельный вес платных услуг) медицинской организации.

Использованы методы исследования: оценка достижения результатов работы (факторы) за период работы в данной организации (квалиметрический метод с участием экспертов n=5, уровень компетентности экспертов – 0,74).

Оценка личностных характеристик психодиагностическими методами (критерии выборки методик – валидность и достоверность): памяти (методика 10 слов), внимания (таблицы Шульце), самооценку личности (С.А.Будасси), уровень притязаний личности (методика Дж.Равена), направленность личности (Б.Басса).

На основе полученных данных составлен профессионально-личностный SWOT-анализ (качественный и

количественный). Объем выборки при доверительной вероятности 90%, ДИ $\pm 12\%$. Расчет по формуле с корректировкой для малой выборки:

Результаты и их обсуждение. По медицинским показателям, данный регион в сравнении с общереспубликанским за 2015 год: отмечается снижение общей смертности - $6,57 \pm 1,2$, Ме 2,3 в 2014 г. за аналогичный период он составлял $6,9 \pm 0,9$, Ме 2,3, а республиканский показатель – 7,47. Показатели рождаемости по области - отмечается повышение в 2015 году в сравнении с 2014 годом на 5,4%.

Рентабельность определена посредством формулы: прибыль – себестоимость/прибыль $\times 100\%$. Производительность труда оценивалась по результатам медицинских показателей (общая, материнская и младенческая смертность, летальность). Фондовооруженность оценивалась исходя из потребности медицинской организации и соответствия ее действительности. Фондоотдача оценивалась исходя из окупаемости оборудования в данной медицинской организации. Изучались показатели: % платных услуг, износ оборудования, работа койки, коэффициент совместительства врачей и медицинских сестер, соотношение численности врачей и медицинских сестер, процентный показатель управленческого персонала, текучесть кадров, удовлетворенность персонала трудом.

За период 2015 года низкий, но положительный прирост рентабельности +2,3 (стандартное отклонение 4,7, медиана +1,6). Износ оборудования составил 38,5% (стандартное отклонение 19,4, медиана +25,0). Удельный вес платных услуг в структуре всего финансового дохода (госзаказ и платные) составил 3,2% (стандартное отклонение 3,7, медиана 1,8). Показатели работы койки показали среднее значение – 232 (стандартное отклонение 46,4, медиана 187).

Сравнительно невысокий уровень текучести кадров и низкий уровень совместителей характеризует достаточно стабильные медицинские коллективы, но при этом низкий уровень удовлетворенности персонала трудом (удовлетворенность зарплатой – 48,7%, социальной поддержкой медицинских работников – 53,4%, уверенность в карьерном росте – 57,5%, удовлетворенность психологической поддержкой – 65,7%, удовлетворенность обучением – 65,8%).

Половозрастная характеристика экономистов в медицинских организациях: в возрастной группе 18-25 лет составила 9,0%, 26-30 лет – 19,0%, 31-40 лет – 35%, 41-50 лет – 16%, 50 и старше – 21%; Что касается пола, то в основном, все были женщины.

Для изучения зависимости между переменными (x и y) в исследовании использованы переменные: связь между которыми необходимо изучить. Мы анализировали три связи влияния: соотношение медицинского экономиста к числу сотрудников (x) и удельный вес платных услуг в медицинской организации (y); стаж работы экономиста (x) и рентабельность медицинской организации (y); частота обучения экономистов (x) и рентабельность медицинской организации (y).

Таблица 1. Прямое ранжирование и оценка факторов профессиональной компетенции
медицинского экономиста экспертами (n=5)

Критерии	г ср.	г	к, %	А ср.	А	к, %
Образование	1,2	1	37,3	3	3	0,0
Повышение квалификации	10,4	11	11	3,8	4	22,0
Членство в саморегулируемых профессиональных сообществах	2,8	2	39,1	1	1	0,0
Опыт работы по специальности	4	4	30,6	4,2	4	19,9
Участие в методике и координации деятельности подразделений в условиях конкуренции	6,2	6	17,7	1,4	1	39,1
Содействие в повышении научной обоснованности экономических расчетов плановых показателей на основе прогрессивных технико-экономических нормативов материальных и трудовых затрат	6,6	7	23,0	1,6	2	34,2
Участие в работе по созданию и улучшению нормативной базы планирования, норм расхода товарно-материальных ценностей, оборотных средств и использования производственных мощностей	11,2	12	7,5	3	3	23,6
Участие в ценообразовании платных услуг на основе изучения цен в ближайшем территориальном окружении конкурирующих организациях	9,6	9	14,0	2,2	2	38,0
Участие в ценообразовании на основе изучения цен в странах ближнего и дальнего зарубежья	4,3	3	0	2,8	3	16,0
Разработка методических материалов по технико-экономическому планированию работы подразделений, расчету экономической эффективности капитальных вложений, рационализаторских предложений и мероприятий по максимальной мобилизации резервов организации, внедрению научной организации труда	5,6	5	63,9	1,4	1	39,1
Число предложений, направленных на повышение производительности труда, эффективности и укрепление хозяйственной самостоятельности предприятия	7,4	8	12,1	1,8	2	46,5
Организация проведения экономических расчетов и анализа эффективности внедрения новой техники и технологии, рационализаторских предложений и изобретений	10	10	18,7	1	1	0,0
Средний коэффициент согласованности			22,9			23,2

Исходя из типа шкалы и вида графика рассеивания точек, мы выбрали метод изучения зависимости между показателями, при существующем достаточно большом количестве методов корреляционного измерения.

Соотношение одного экономиста к числу сотрудников не влияет на удельный вес платных услуг ($r=0,001$, $p<0,05$). Можно предположить, что нагрузка производственная не оказывает влияния на экономическую эффективность работы предприятия (рис.1).

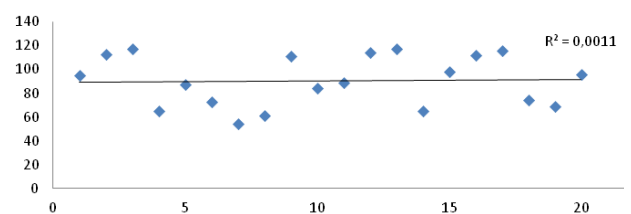


Рис. 1. Оценка влияния соотношения одного экономиста к числу сотрудников на удельный вес платных услуг

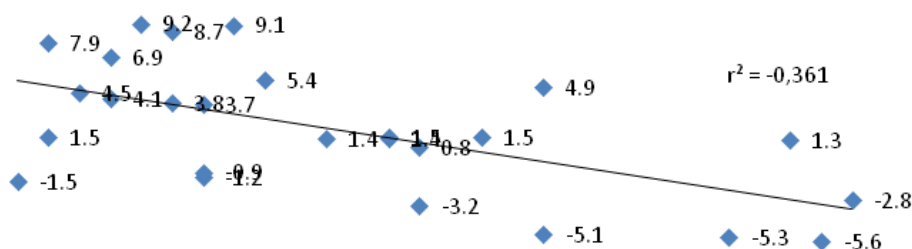


Рис.2. Оценка влияния стажа экономиста к показателю рентабельности медицинской организации

Далее, мы изучили корреляционную связь стажа экономиста и экономического показателя эффективности – рентабельность.

Стаж работы экономиста в медицинской организации не влияет на экономический показатель организации – рентабельность, $r = -0,36$, $p < 0,05$ (рис.2).

Частота обучения экономистов влияет на рентабельность медицинских организаций, $r = 0,73$, $p < 0,05$ (рис. 3). Данными исследования подтверждены общеизвестные результаты исследований многих авторов об эффективности обучения персонала.

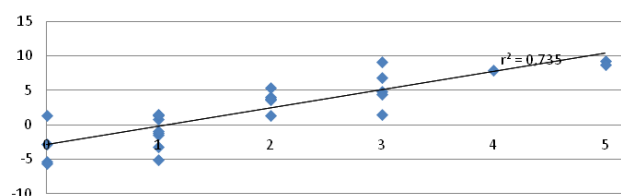


Рис. 3. Оценка влияния частоты обучения экономиста к показателю рентабельности медицинской организации

В виде основных критериев, оказывающих влияние на качество профессиональной компетенции медицинского экономиста, выделены факторы: образование, практический опыт и активность участия в производственном процессе. Для оценки степени приоритетности использовались средний показатель экспертов ($n=5$), исходя из принципа, чем ниже степень ранга(r), тем выше оценка (A) приоритет критерия (по 5-балльной оценке. Далее, согласно стандартной формуле проведена оценка каждого критерия по 5-балльной стандартной шкале. Затем вычислили коэффициент согласованности результатов экспертной оценки.

Проведена оценка критерия (A) экспертным методом. После получения оценки каждого из 5 экспертов вычисляли среднюю оценку каждого критерия.

Оценка проведена в 1 тур, так результаты первого расчета коэффициента вариации были получены в пределах допустимого (таблица 1).

В итоге, проведено 2 тура: при первом расчет коэффициента согласованности (k , %) составил 37%, при втором – 23,2.

Затем проведена оценка критерия (A) экспертным

методом. После получения оценки каждого из 5 экспертов вычисляли среднюю оценку каждого критерия.

Из полученных результатов оценки и ранжирования критериев вычисляли параметрический индекс для каждого показателя.

Согласно проведенным расчетам, определена степень приоритетности критериев медицинских экономистов.

Таблица 2. Расчет параметрического индекса профессиональной компетенции

Критерии	r	C	Wi	A	Pi
1.1	1	0,0833	0,08	3	0,3
1.2	11		0,92	4	3,7
1.3	2		0,17	1	0,2
2.1	4		0,33	4	1,3
2.2	6		0,50	1	0,5
2.3	7		0,58	2	1,2
7	12		1,0	3	3,0
8	9		0,75	2	1,5
9	3		0,25	3	0,8
10	5		0,42	1	0,4
11	8		0,67	2	1,3
12	10		0,83	1	0,6

Это является оптимизированная приоритетность, согласно потребностям медицинской организации, так как экспертами были опытные руководители (коэффициент компетентности 0,74) медицинских организаций. Ранг приоритетности был оценен методом обратного ранжирования.

Анализ данных показателей выявил, что профессиональный потенциал сотрудников в медицинских организациях региона весьма высокий (возраст, квалификация, укомплектованность) и обеспечивает, сравнительно с республиканскими показателями, высокую медицинскую эффективность, однако управленческие технологии, способствующие, экономической эффективности недостаточны (низкий показатель работы койки, низкий удельный вес платных услуг, низкая рентабельность, высокий износ оборудования, высокая фондоотдача оборудования).

Таблица 3. Экспертная оценка приоритетности критериев профессиональной компетенции профессионального поведения медицинского экономиста

Критерии	Ps	r
Образование	0,3	11,8
Повышение квалификации	3,7	5,6
Членство в саморегулируемых профессиональных сообществах	0,2	11,0
Опыт работы по специальности	1,3	9,0
Участие в координации подразделений в условиях конкуренции	0,5	10,0
Содействие в повышении научной обоснованности экономических расчетов плановых показателей на основе трудовых затрат	1,2	6,2
Участие в работе по созданию и улучшению нормативной базы планирования	3,0	1,6
Участие в ценообразовании платных услуг на основе изучения цен в ближайшем территориальном окружении	1,5	4
Участие в ценообразовании на основе изучения цен в странах ближнего и дальнего зарубежья	0,8	6,6
Разработка методических материалов по внедрению научной организации труда	0,4	8
Число предложений, направленных на укрепление хозяйственной самостоятельности	1,3	5,0
Организация проведения экономических расчетов и анализа эффективности внедрения новой техники и технологии, труда и управления, рационализаторских предложений и изобретений	0,8	2,6

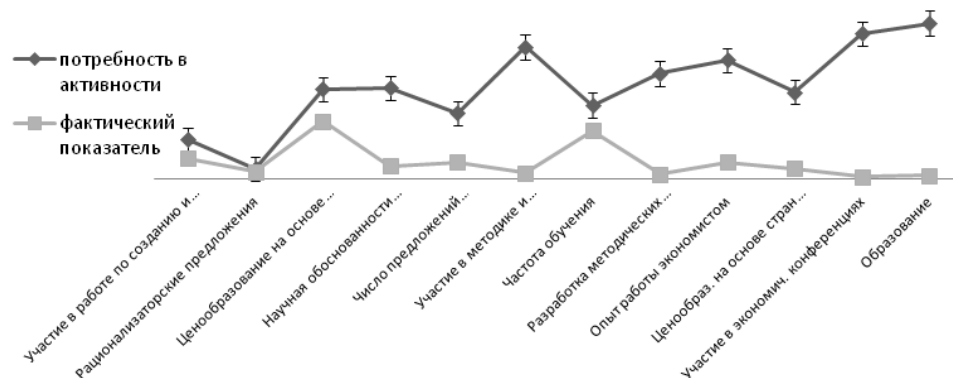


Рис. 4. Анализ профессиональной активности медицинских экономистов в медицинской организации ($n=43$), $\chi^2=8,7$, $p \geq 0,001$

Проведен сравнительный графический анализ факторов компетентности медицинских экономистов, оцененных экспертами, согласно расчету параметрического индекса и экспертной оценкой приоритета данного фактора методом обратного ранжирования.

Таким образом, необходимо активизировать работу медицинских экономистов путем внедрения в должностные обязанности компетентностный подход, согласно которому, оценка работы медицинского экономиста оценивается по результатам эффективности интеллектуального вклада по специальности в данной медицинской организации и прямой заинтересованности в продвижении и конкурентоспособности медицинских услуг.

Анализируя показатели уровня притязаний личности, выявлен достаточно высокий удельный вес (39,5%) респондентов с низким уровнем. Для данной категории этой выборки характерна низкая личностная интеграция в повседневном образе жизни

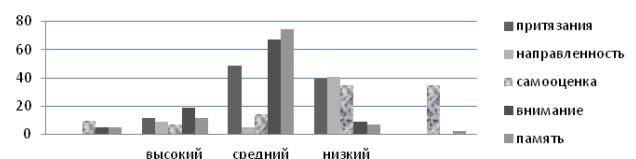


Рис. 5. Графическая характеристика личностных показателей медицинских экономистов, %, $n=43$

Методика диагностики направленности личности, позволяет выявить к чему человек действительно стремится, что для него является самым важным, ценным. Анализ полученных данных показал, что группа экономистов из ЦРБ приоритетным направлением личности считает «направленность на общение» (22,2%) до 40 лет, в 41 и старше – 63,6%. Экономистам городских медицинских организаций приоритетным направлением личности определена также «направленность на общение» - 50,0% до 40 лет, в 41 и старше – 80,0%.

Таблица 4. Характеристика личностных показателей медицинских экономистов, %, n=43

Личностный показатель	Высокий		Средний		Низкий
Уровень притязаний	11,6		48,8		39,5
Направленность	дело		людей		себя
	9,2		50,2		40,6
Самооценка	неадекватно высокая	высокая	средняя	низкая	неадекватно низкая
	9,4	7,0	14,0	34,8	34,8
Внимание	достаточный	благополучный		средний	низкий
	4,7	18,6		67,4	9,3
Память	очень высокий	высокий	средний	низкий	очень низкий
	4,7	11,6	74,4	7,0	2,3

При рассмотрении возрастной, а не территориальной характеристики, результаты не отличаются по приоритету направленности личности ($p>0,01$). Данное направление личности – это стремление при любых условиях поддерживать отношение с людьми, ориентация на совместную деятельность, но часто в ущерб выполнению конкретных заданий или оказании искренней помощи людям, ориентация на социальное одобрение, зависимость от группы.

Приоритет второй направленности - «направленность на себя» была выбрана в возрастных группах, респондентов ЦРБ и городских до 40 лет и составила, соответственно, 33,4% и 33,3 ($p>0,01$).

Группу с наименьшим числом - «направленность на дело» составили группы экономистов из ЦРБ в возрасте 41 год и старше – 9,2%, из городских медицинских организаций после 40 лет – 0,0% ($p>0,01$). Для данной группы характерна заинтересованность в решении деловых проблем, выполнение работы как можно лучше, ориентация на деловое сотрудничество, способность отстаивать в интересах дела собственное мнение, которое полезно для достижения общей цели.

Таким образом, выявлена специфика проявлений профессиональной направленности личности в зависимости от возраста. В обеих группах экономисты ЦРБ и городских медицинских организаций приоритетным направлением личности показали больше социально значимые приоритеты направленности личности, а именно, зависимость от группы и социальное одобрение.

Используя полученные выводы, для данной групп респондентов проведена дополнительная психодиагностика личности на изучение самооценки личности с целью дальнейшего личностного анализа причин низкого удельного веса медицинских экономистов с высоким уровнем притязаний личности и низкими показателями «направленности на дело».

Анализ полученных данных показал, в группе экономистов из ЦРБ самооценка личности у 55,6% была низкой в группе до 40 лет, неадекватно низкой в

у 22,2%, неадекватно завышенной и средней составили по 11,1% одинаково, а в группе после 40 лет: у 36,3% выявлена низкая самооценка, 54,6% - неадекватно низкая и 9,1% средняя.

В группе у экономистов городских медицинских организаций у респондентов старше 40 лет выявлена неадекватно низкая самооценка личности в 60,0% случаях, низкая и средняя - по 20,0% респондентов. В группе городских до 40 лет, неадекватно низкой в 22,2%, неадекватно завышенной составила 16,7% респондентов и с таким же показателем составила группа с завышенной и средней самооценкой.

При рассмотрении возрастной характеристики, результаты в группах одинаковые 41 год и старше более половины респондентов составили низкую неадекватную самооценку ($\chi^2=0,27$, $p>0,01$).

Если сравнить группы ЦРБ с городскими, то различий не выявлено при сравнении общего числа неадекватной самооценки в группе ЦРБ – 45,0%, а в группе городских экономистов 43,4% ($p>0,05$). Не наблюдались различия ($\chi^2=0,77$, $p>0,05$): и у городских экономистов в 13,0% отмечалась самооценка неадекватно завышенной, а у ЦРБ - в 5% случаях. Таким образом, установлена специфика проявлений самооценки экономистов медицинских организаций в зависимости от возраста.

Для анализа причинно-следственной связи личностной составляющей медицинского экономиста в профессиональной деятельности изучен уровень выраженности внимания. На возрастные группы до 40 лет и 41 и старше различий ($\chi^2=0,074$, $p>0,05$) не выявлено.

Приобретая господство над своей памятью, мы освобождаем наше поведение из-под слепой власти автоматического, стихийного воздействия прошлого [19]. В исследуемой когорте изучена память как одна из форм психической активности, которая влияет на эффективность профессиональной деятельности [19].

Проведен количественный SWOT-анализ, с использованием прямого ранжирования, проведенного экспертами. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Количественный SWOT-анализ медицинских экономистов в медицинских организациях

№	Фактор	ri	C	Wi	Ai	Pi	Ps
Сильные стороны							
1.	исполнительность	7	0,018	0,126	4	0,510	4,4
2.	социальная сфера	8		0,15	4	0,582	
3.	средний возраст 37,5±16,8 лет	10		0,18	5	0,910	
4.	общий стаж работы 14,5±17,6 лет	1		0,02	3	0,055	
5.	внимание	9		0,16	5	0,819	
6.	высшее образование 100%	6		0,11	4	0,437	
7.	поддержка профсоюза	4		0,07	4	0,291	
8.	память	5		0,09	5	0,450	
9.	ответственность	3		0,06	4	0,218	
10	медицинские организации на праве хозяйственного ведения	2		0,04	4	0,146	
Слабые стороны							
1.	низкий уровень оплаты труда	5	0,010	0,05	4	0,2	3,8
2	личная направленность	6		0,06	4	0,24	
3	нет публикаций	12		0,12	3	0,36	
4	известность в профессиональном круге	4		0,04	2	0,08	
5	уровень притязаний личности	3		0,03	4	0,12	
6	низкая беглость и гибкость мышления	11		0,11	4	0,44	
7	участие на корпоративах (новый год, день медика, 8 марта...)	13		0,13	3	0,39	
8	низкая самооценка	7		0,07	5	0,35	
9	пассивная кадровая политика	10		0,10	5	0,5	
10	мотивация труда	14		0,14	3	0,42	
11	удовлетворенность трудом – 47,5%	8		0,08	5	0,40	
12	гендерная характеристика	9		0,09	3	0,18	
13	низкая профессиональная инициативность	2		0,02	5	0,1	
14	академическая степень магистра и ученой степени	1		0,01	5	0,05	
Возможности							
1.	изучение экономической эффективности	5	0,006	0,03	5	0,15	5,3
2.	активная кадровая политика	8		0,048	5	0,24	
3.	дифференцированной оплаты для сотрудников – материальная мотивация	7		0,042	5	0,21	
4.	мониторинг экономической эффективности	6		0,36	5	1,8	
5.	участие в научных конференциях	3		0,018	4	0,072	
6.	конкурентная среда медицинской услуги (МУ)	4		0,024	4	0,096	
7.	развитие экономики в здравоохранении	2		0,012	4	0,048	
8.	потребность населения в МУ	1		0,006	5	0,03	
9	семинары для медицинских экономистов	18		0,108	3	0,324	
10	маркетинг медицинского экономиста	13		0,078	3	0,234	
11	маркетинг МУ	14		0,084	4	0,336	
12	проведение научных исследований	9		0,054	3	0,162	

13	создание ассоциации медицинских экономистов	11	0,006	0,066	2	0,132	5,3
14	журнал медицинская и экономическая эффективность	15		0,09	2	0,18	
15	создание методических рекомендаций для медицинских экономистов	16		0,096	3	0,288	
16	рекрутинг экономистов в медицинские организации с ученой или академической степенью	10		0,06	5	0,3	
17	сотрудничество с менеджерами здравоохранения	17		0,102	4	0,408	
18	сотрудничество с банками	12		0,072	4	0,288	
Угрозы							
1.	текучесть кадров	4	0,018	0,07	5	0,35	5,0
2.	снижение престижности специалиста медицинского экономиста	3		0,05	4	0,2	
3.	рост конкуренции на рынке МУ	2		0,04	4	0,16	
4	рентабельности	10		0,18	4	0,72	
5	фондовооруженности	7		0,13	4	0,52	
6	фондоотдачи	8		0,14	4	0,56	
7	производительности труда	9		0,16	4	0,64	
8	снижение качества медицинской помощи	5		0,09	5	0,45	
9	снижение конкурентоспособности МУ	6		0,11	5	0,55	
10	снижение привлекательности медицинской организации для экономистов	1		0,18	5	0,8	

Графический анализ полученных данных, показывает, что профессиональный потенциал медицинских экономистов ($P_s=5,3$) позволит усилить слабые стороны ($P_s=3,8$) в случае организации их профессиональной работы направленной на поведенческий конечный результат.

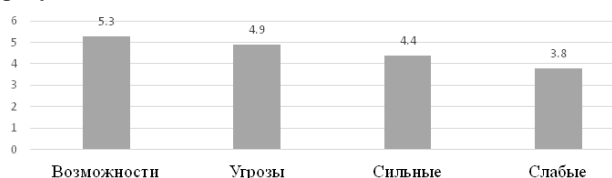


Рис. 6. Профессионально-личностный SWOT-анализ медицинских экономистов

Таким образом, в результате проведенного исследования методом SWOT-анализа медицинских экономистов медицинских организаций установлено, что возможности микроэкономики системы здравоохранения в Казахстане возможно улучшить путем развития экономических кадров медицинских организаций.

Выводы:

1. Количественный состав экономистов в изучаемых медицинских организациях, составил размах соотношения от 1:63 до 1:117.
2. Качественный состав: 100% отсутствие среди респондентов академической и ученой степени, средний возраст медицинских экономистов в ЦРБ - $54,5 \pm 29,4$, Ме 45, в городских медицинских организациях -

$44,6 \pm 12,2$, Ме 51; 100% женского пола, 100% с высшим экономическим образованием – регрессивный тип по возрасту.

3. При этом, недостаточно сильно влияет: стаж работы на рентабельность ($r=-0,3$, $p<0,05$), и соотношение одного экономиста к сотрудникам на рост удельного веса платных услуг ($r=0,001$, $p<0,05$).

4. Выявленные взаимосвязи подтверждают: сильное влияние частоты обучения экономистов на рентабельность медицинской организации ($r=0,7$, $p<0,05$), т.е. результаты показали, что чем больше частота обучения экономистов, тем выше рентабельность изучаемых медицинских организаций.

5. Анализ профессиональной компетенции экономистов в медицинских организациях показал низкую результативность интеллектуальной поведенческой активности: не отмечено участия ($P_s=0,1$) в профессиональных сообществах, при этом значимость данного фактора экспертами оценена как высокая ($P_s=8,9$); недостаточное участие ($P_s=1,2$) в координации деятельности подразделений медицинских организаций в условиях конкуренции – значимость ($P_s=7,1$); недостаточная научная обоснованность ($P_s=1,0$) экономических расчетов плановых показателей – значимость ($P_s=6,9$); участие в мероприятиях для улучшения нормативной базы планирования, норм расходов ($P_s=3,0$) – значимость ($P_s=5,2$); ценообразовании на основе других конкурирующих организациях ($P_s=1,0$) – значимость ($P_s=8,3$); организация проведения экономических расчетов

эффективности внедрения новых технологий ($P_s=1,2$) – значимость ($P_s=5,2$); недостаточное число предложений, направленных на повышение производительности труда ($P_s=1,3$) – значимость ($P_s=6,9$); $p=0,001$.

6. Анализ личностных компетенций медицинских экономистов выявил высокий уровень притязаний личности – 11,7%, средний – 48,8%, низкий – 39,5%, для данной категории этой выборки характерна низкая личностная интеграция в повседневной и профессиональной жизни; изучение направленности личности показали, что на «процесс» направлены – 16,3%, на «людей» – 51,1%, на «себя» – 32,5%, с учетом данных, возможно, при правильном управлении персонала усилить их производительность труда.

7. Результаты изучения самооценки у медицинских экономистов в 55,8% случаях выявили адекватную оценку; внимания – 67,4% случаев как средняя оценка; анализ уровня памяти показал преобладающее число 74,4% со средними показателями.

8. Результаты SWOT-анализа компетенций и личностно-профессиональных качеств медицинских экономистов в медицинских организациях показали преобладание слабых сторон корпоративных компетенций над сильными, при этом, личностные возможности превалируют над рисками. В целом, профессионально-личностный SWOT-анализ показал преобладание возможностей медицинских экономистов ($P_s=5,3$) над угрозами ($P_s=4,9$), сильными ($P_s=4,4$) и слабыми сторонами ($P_s=3,8$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева О.В. Публичная отчетность компаний: между социальной ответственностью и тотальным маркетингом. Вопросы государственного и муниципального управления. 2013; 1: 182-184.
2. Валиахметова Л.В. Ключевые компетенции экономистов, необходимые для развития во время подготовки в вузе. Молодой ученый. 2015;15: 572-575
3. Виханский О.С., Наумов А. И. Менеджмент: человек, стратегия, организация, процесс. М.: МГУ, 1997.
4. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы, Указ Президента РК № 176 от 15 января 2016 года; https://strategy2050.kz/static/files/pr/gprz_ru.pdf
5. Джим Коллинз, От хорошего к великому. Почему одни компании совершают прорыв, а другие нет. Перевод с англ. Павла Павловского. Под ред. В.Дерманова. 15-е изд. М.:Манн, ИвановиФербер; 2014; 384с.
6. Ивасенко А.Г., Никонова Я.И. Микроэкономика: учебное пособие. М.: КНОРУС; 2013.280.
7. Куделина О.В., Еремина С.Л. Эффективность регионального здравоохранения. Экономика региона. – 2016. - Т.12, Вып.1. – С.211-225.
8. Леонтьев А.Н. Деятельность, сознание, личность. М., 1977, 304с.
9. Маклаков А.Г. Профессиональный психологический отбор персонала. Теория и практика: Учебник для вузов. СПб.: Питер; 2008.430.
10. <http://www.stplan.ru/articles/theory/swot.htm>

11. Amnesty E LeFevre, Samuel D Shillcutt, Hugh R Waters, SabbirHaider, Shams EiArifeen, IshtigaqMannan, Habibur R Seraji, Rasheduzzaman Shan et al. Bull World Health Organ 2013; 91: 6-745.

12. Burgers, L T; Vahl, A C; Severens, J L; Wiersema, A M. Cost-effectiveness of Elective Endovascular Aneurysm Repair Versus Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2016; 52;1;29-40.

13. Bulletin of the World Health Organization: special collection, 2013; 91; 7-12.

14. Chaboyer, Wendy, Roberts, Shelley Cost-effectiveness Analysis of Nutritional Support for the Prevention of Pressure Ulcers in High-Risk Hospitalized Patients. Advances in skin and Wound care. 2016; 29; 6; 261-267

15. Gancarczyk, Stephanie M; Jang, Eugene S; Swart. Percutaneous Trigger Finger Release: A Cost-effectiveness Analysis. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 24; 7; 2016; 475-82

16. Khan, Muhammad Adil Abbas; Javed, Ammar Asrar. Control of hair growth using long-pulsed alexandrite laser is an efficient and cost effective therapy for patients suffering from recurrent pilonidal disease. Lasers in medical science. Vol:31 Issue:5, 2016, 857-62

17. Meneguel Ogata, Joice Fabiola, Machado Fonseca, Marcelo Cunio Antenatal corticosteroids: analytical decision model and economic analysis in a Brazilian cohort of preterm infants. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Volume 29, Issue 18, 2016, 2973-2979

18. Olaniyan O, Owolabi MO, Akinyemi RO, Salako BL. Cost and cost-effectiveness analysis of a bundled intervention to enhance outcomes after stroke in Nigeria: Rationale and design. eNeurological Sci. 2015 Jun;1(2): 38-45.

19. Tim JB Crayford. 4 D Health Economics. Mastering Public Health. 2008; 421-447.

SUMMARY

SWOT-ANALYSIS OF PROFESSIONAL-PERSONAL COMPETENCE OF ECONOMISTS IN MEDICAL ORGANIZATIONS

Issayev T., Masalimova A., Magzumova R.

Medical University of Astana, Republic of Kazakhstan

In modern conditions, there is a tendency to replace the qualification approach of assessing economists in medical organizations - competence. The purpose of the study was to identify the professional and personal abilities of economists in medical organizations to actively participate in the management decisions of the medical organization in the transition from public administration to the right of economic management.

The study was carried out in 3 stages. At the first stage, the degree of influence of the experience of the economist, the frequency of training and its burden on the profitability of the medical organization was analyzed. At the second stage - the personal evaluation of the respondents by psychodiagnostic methods (memory, attention, the level of the person's

orientation, self-esteem, the level of personal claims). At the third stage, the data of professional behavior and personal evaluation were summarized in the table of SWOT-analysis factors, for determining the personnel strategy of development of economists in medical organizations. The sample size was 43 respondents, which amounted to 10.3% of the participation of medical organizations.

The results of the SWOT analysis of the personal and professional qualities of medical economists in medical organizations showed the predominance of weaknesses in corporate competencies among medical economists over strong ones, while personal opportunities prevail over risks.

In general, the professional-personal SWOT analysis showed the prevalence of the possibilities of medical economists ($P_s=5,3$) over threats ($P_s = 4,9$), strong ($P_s = 4,4$) and weak sides ($P_s = 3,8$).

At the same time, the force of influence does not suffice: the length of work for profitability ($r = -0.3$, $p < 0.05$), and the ratio of one economist to employees on the growth of the specific weight of paid services ($r = 0.001$, $p < 0.05$). The revealed relationships confirm: a direct strong dependence of the training frequency of economists on the profitability of the medical organization ($r = 0.7$, $p < 0.05$), i.e. The higher the frequency of training economists, the higher the profitability, showed our results in the studied medical organizations.

The results of the study made it possible to identify the behavioral professional and personal capabilities of medical economists in market conditions.

Keywords: competences, medical economists, SWOT-analysis.

РЕЗЮМЕ

SWOT-АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ЛИЧНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ЭКОНОМИСТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Исаев Т.К., Масалимова А.Е., Магзумова Р.З.

Медицинский университет Астана, Республика Казахстан

В современных условиях отмечается тенденция к замещению квалификационного подхода оценки экономистов в медицинских организациях - компетентностным. Целью исследования явилось определение профессиональных и личностных возможностей экономистов в медицинских организациях для их активного участия в управленческих решениях в условиях перехода от государственного управления к праву хозяйственного ведения.

Исследование осуществлено в 3 этапа. На первом этапе проанализированы степень влияния стажа экономиста, частоты обучения и его нагрузки на рентабельность медицинской организации. На втором этапе - лич-

ностная оценка респондентов психодиагностическими методами (память, внимание, уровень направленности личности, самооценка, уровень притязаний личности). На третьем этапе, данные профессионального поведения и личностной оценки были сведены в таблицу факторов SWOT-анализа, для определения кадровой стратегии развития экономистов в медицинских организациях. В исследовании участвовали 43 респондента, т.е. 10,3% медицинских организаций.

Результаты SWOT-анализа личностно-профессиональных качеств медицинских экономистов в медицинских организациях показали преобладание слабых сторон корпоративных компетенций над сильными, при этом, личностные возможности превалируют над рисками.

Результаты исследования позволили выявить поведенческие профессионально-личностные возможности медицинских экономистов в рыночных условиях.

რეზიუმე

ეკონომისტების პროფესიულ-პიროვნული კომპეტენტურობის SWOT-ანალიზი სამედიცინო ორგანიზაციებში

თ. ისაევი, ა. მასალიმოვა, რ. მაგზუმოვა

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

თანამედროვე პირობებში სამედიცინო ორგანიზაციებში იკვეთება ეკონომისტების შეფასებისადმი კვალიფიკაციური მიდგომის შეცვლის ტენდენცია კომპეტენტურობის მიდგომით.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სამედიცინო ორგანიზაციებში ეკონომისტების პროფესიული და პიროვნული შესაძლებლობების მნიშვნელობის შეფასება მათი აქტიური მონაწილეობისათვის სამედიცინო დაწესებულების მმართველობით გადაწყვეტილებებში სახელმწიფო მართვიდან სამეურნეო მართვაზე გადასვლის გარდამავალ პერიოდში.

კვლევა ჩატარდა 3 ეტაპად. პირველ ეტაპზე გაანალიზდა ეკონომისტების სამუშაო სტაჟის, სწავლების სიხშირის და დატვირთვის გავლენა სამედიცინო ორგანიზაციის რენტაბელობაზე. მეორე ეტაპზე რესპოდენტების ფსიქოდიანგნოსტიკის მეთოდით შეფასდა მათი პიროვნული თვისებები (მეხსიერება, ყურადღება, მიზანმიმართულობის ხარისხი, თვითშეფასება, პიროვნული მიდრეკილებანი). მესამე ეტაპზე, სამედიცინო ორგანიზაციებში ეკონომისტების საკადრო სტრატეგიის განსაზღვრისათვის, მათი პროფესიული ქცევის მონაცემები და პიროვნული მახასიათებლები მოექცა SWOT-ანალიზის ფაქტორების ცხრილში. ამონარჩევი შეადგინა 43 რესპოდენტმა.

სამედიცინო დაწესებულებების ეკონომისტების

პიროვნულ-პროფესიული თვისებების SWOT-ანალიზის შედეგებმა გამოავლინა კორპორაციული კომპეტენციის სუსტი მხარეების სიჭარბე ძლიერ მხარეებთან შედარებით, ამასთან, პიროვნული შესაძლებლობები პრევალირებენ რისკებზე.

კვლევის შედეგებით განსაზღვრულია სამედიცინო ორგანიზაციების ეკონომისტების ქცევითი პროფესიულ-პიროვნული შესაძლებლობები საბაზრო პირობებში.

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ПРОБЛЕМЫ УКРАИНЫ И ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ ГОСУДАРСТВ

Совгиря О.В.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, Украина

Достижения современной медицины позволяют сохранить жизнь или улучшить ее качество. При этом одним из наиболее эффективных и реальных способов достижения результатов представляется трансплантация. Бессменным мировым лидером по осуществлению трансплантации последние 26 лет является Испания. На сегодня показатели этой страны таковы: 14 трансплантаций ежедневно, 46,9 доноров на миллион населения, за последние три года количество доноров увеличилось на 30%. Показатель донорства на миллион населения вдвое больше чем в целом в ЕС (21,5) и значительно выше, чем в таких странах, как: США (30,8), Франция (28,7) и Великобритания (21,6). В 2017 г. в Испании было проведено 5261 трансплантация, что впервые превысило цифру в 5000 трансплантаций [23]. За 26 лет в Испании проведено более полумиллиона трансплантаций органов, тканей или клеток. Испания - единственная страна, в которой пациентов с хронической почечной недостаточностью с пересаженной почкой больше, чем на диализе. В некоторых возрастных группах, 50 лет и моложе пересадка проводится около 75% пациентов [24]. Среди стран СНГ по положительным показателям в сфере трансплантаций с 2011 г. лидирует Беларусь [7].

Мировая практика трансплантологии показывает, что на сегодняшний день проводятся операции по пересадке органов, которые ранее не выполнялись, например: в марте 2017 года в Китае состоялась пересадка ушной раковины, выращенной на предплечьи пациента [2].

В Украине в 2017 году выполнено только 126 операций по трансплантации, из них 119 - трансплантаций почки, 5 - печени и 1 - легкие. К тому же, большинство этих трансплантаций выполнены органом от живого родственного донора, а трансплантаций от донора-трупа - только две [9].

Таким образом, приведенные данные статистики в полной мере отражают актуальность темы данного исследования в контексте усовершенствования системы и механизма правового регулирования трансплантаций

в Украине в контексте опыта зарубежных государств.

Методы исследования. Методология данного исследования включает: системный, логически-формальный, структурно-функциональный, сравнительный методы.

Основная часть данного исследования включает анализ проблем правового регулирования трансплантации в Украине, в частности важнейшие международные стандарты в этой сфере, и способы их преодоления. В качестве наиболее успешной и образцовой модели организации трансплантаций рассматривается опыт Испании. Такая модель имеет свое название - MODELO ESPAÑOL (испанская модель) и рекомендована ВОЗ для применения в других государствах.

Законодательная регламентация трансплантации в Украине включает, в первую очередь, Закон Украины «О трансплантации органов и других анатомических материалов человеку» от 16 июля 1999 года, с изменениями [14]. Однако этот Закон не решает современные проблемы в этой сфере, что показано нами далее.

Так, в первую очередь, при осуществлении законодательного регулирования вопросов трансплантации весьма значимо определиться с концептуальными принципами, которые заложены в основу таких регуляций.

Рассмотрим отдельные Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов [15], наиболее проблемные с точки зрения их правового регулирования и реализации в Украине.

I принцип для проведения трансплантации клетки, ткани и органы могут быть изъяты из тел умерших в случаях, если: (а) получено согласие в форме, требуемой законом, (б) нет оснований считать, что умерший возражал против такого изъятия. В системе четко выраженного согласия, которую иногда называют системой «презумпции несогласия» («opting in»), клетки, ткани и органы могут быть изъяты из тела умершего в случае, если умершим при жизни было недвусмысленно заявлено согласие на такое изъятие. В зависимости от существующего в стране закона выявление согласия допускается в устной форме или в письменной за-

фиксированом в карте донора, водительских правах или в удостоверении личности, медицинской карте или в реестре доноров. В случае, если умерший при жизни не оставил ни положительного, ни четко отрицательного отношения к изъятию органа, разрешение должно быть получено от уполномоченного в правовом порядке лица, которым обычно является член семьи. Вторая система, которая является системой предполагаемого согласия, иначе ее называют «презумпцией согласия» («opting (or contracting) out») - позволяет осуществить изъятие материала из тела умершего для трансплантации (и в ряде стран - для анатомического изучения или в научных целях), в случае, если умерший при жизни против изъятия органа не выразил своего возражения, которое должно быть зафиксировано в официальном документе в установленном порядке, или в случае, если осведомленная сторона не поставит в известность о возражении, высказанном при жизни умершим против изъятия органа для трансплантации. Учитывая важность получения согласия с этической точки зрения, такая система должна обеспечить полную информированность людей о существующей политике и предоставления им беспрепятственной возможности пойти по пути несогласия.

Отдельным вопросом является форма дачи прижизненного согласия на трансплантацию органов и анатомических материалов человека.

Так, например, высказываются предложения: фиксировать факт такого согласия при выдаче водительских прав; создать сайт с личным кабинетом каждого донора [18]. В США отметка о согласии на донорство органов делается в документе, подтверждающем личность, и является общедоступной. В Польше, Португалии, Франции ведутся регистры лиц, не желающих быть донорами. Закрепление в национальном законодательстве презумпции согласия дает возможность существенно увеличить количество доноров. Так, например, в Германии, где действует презумпция несогласия, происходит в среднем 10,6 изъятий на 1 миллион человек, в Нидерландах, где действует аналогичная презумпция — 15,7. В странах, где используется презумпция согласия, указанные показатели значительно выше: в Австрии — 22,9, в Бельгии — 28, в Хорватии — 37,6 [7].

Изъятие органов у умершего лица без его предварительного согласия и согласия его родственников в практике Европейского Суда по правам человека (далее - ЕСПЧ) рассматривается как нарушение права на уважение личной и семейной жизни (статья 8 Европейской конвенции о защите прав человека и основных свобод, см., например, Постановление ЕСПЧ от 24.06.2014 «Дело «Петрова (Petrova) против Латвийской Республики» (жалоба № 4605/05) [11], Постановление ЕСПЧ от 13.01.2015 «Дело «Элберте (Elberte) против Латвийской Республики» (жалоба № 61243/08) [12].

По статистике, в Украине 63% респондентов поддерживают право человека на пожертвование своих

органов после смерти, чтобы спасти или улучшить жизнь других людей [9]. Но по состоянию на март 2018 г. презумпция согласия для трансплантации по законодательству Украины не закреплена.

Таким образом, в мире в целом успешно существуют обе модели. И процветание трансплантологии как метода лечения зависит вовсе не от этого. По мнению экспертов, на трупную трансплантологию влияет два фактора: качество и доступность интенсивной терапии при лечении тяжелых поражений головного мозга и состояние трансплант-координационной службы [1], о критериях надлежащей организации речь пойдет дальше.

II принцип: Врачи, удостоверяющие факт смерти потенциального донора, не должны участвовать непосредственно в изъятии у него клеток, тканей и органов, или в последующих процедурах пересадки, а также не должны быть и лечащими врачами потенциальных реципиентов.

Реализация этого принципа трансплантологии в Украине усложнена. Так, по мнению специалистов, при существующем правовом регулировании данного вопроса, ни врач, ни больница никак не заинтересованы в проведении дополнительной сложной операции по изъятию трупных органов для трансплантации, поскольку дополнительная операция не оплачивается. В связи с этим, предлагается комплексное решение проблемы. С одной стороны - автономизация медицинских учреждений, когда они будут получать деньги за каждую проведенную операцию, а не за количество дней, когда больные лежат в стационаре. С другой - создание системы трансплант-координаторов, т.е. врачей (желательно анестезиологи), которые пройдут дополнительное обучение, что уменьшит риск врачебной ошибки при констатации смерти мозга и заборе органов и тканей. Удачным вариантом материальной мотивации для них будет получение денежной компенсации при каждом удачном заборе органов или определенного процента от суммы успешной операции пересадки этих органов [1].

Модель госпитальной трансплант-координации и соответственно алгоритм ее правового регулирования в целом должны выглядеть следующим образом: появление потенциального донора в одной больнице - обеспечение неотложной диагностики смерти мозга - дальнейшее информирование учреждений здравоохранения, в которых проводится трансплантация - разговор с родственниками, законными представителями, потенциального донора для получения информированного согласия на изъятие органов - осуществление всех необходимых обследований и кондиционирования потенциального донора-трупа до прибытия бригады изъятия донорских органов - выезд (вылет) бригады для забора и транспортировки органов - вызов пациента из списка ожидания - проведение операции - послеоперационное наблюдение пациента [1].

Для организации выше описанной работы, Ми-

нистерство охраны здоровья (далее - МОЗ) Украины инициировало внесение в 2017 г. изменений в должностную инструкцию врача-анестезиолога. Теперь врач-анестезиолог вправе диагностировать смерть мозга, выполнять мероприятия «кондиционирования» для сохранения органов и / или тканей умершего для трансплантации, а также именно врач-анестезиолог будет ответственным лицом в учреждении здравоохранения по трансплант-координации.

III принцип: для пересадки преимущественно следует брать органы у умерших, однако согласно существующим в стране нормативно-правовым актам, осуществлять безвозмездную передачу органов при жизни могут и лица, достигшие совершеннолетия. По общему правилу, живые доноры должны находиться в генетической, правовой или эмоциональной связи со своими реципиентами. Донорство при жизни приемлемо в случае получения информированного и добровольного согласия донора, в случае обеспечения профессионального ухода за донорами и надлежащей организации последующего наблюдения, а также при условии добросовестного использования критериев отбора доноров и проведения контроля за этим процессом. Живые доноры должны быть детально и в понятной форме информированы о возможных рисках, преимуществах и последствиях предоставления человеческого материала; они должны быть дееспособными, обладать способностью анализировать информацию; действовать по своей доброй воли и быть свободными от любого давления или принуждения.

Основной проблемой для Украины в части реализации этого принципа является то, что согласно части 5 статьи 12 Закона Украины «О трансплантации органов и других анатомических материалов человеку» взятие гомотрансплантата (за исключением анатомических материалов, способных к регенерации) у живого донора допускается в случаях, когда реципиент и донор находятся в браке или являются близкими родственниками (отец, мать, сын, дочь, дедушка, бабушка, внук, внучка, брат, сестра, дядя, тетя, племянник, племянница).

Таким образом, в Украине живое донорство ограничено лишь генетической составляющей, тогда как по цитируемому выше международному стандарту живым донором также может быть лицо, находящееся в правовой или эмоциональной связи с реципиентом.

При этом, например, Великобритания приняла закон, вступивший в силу 1 сентября 2006 года (The Human Tissue Act 2004 and the Human Tissue (Scotland) Act 2006), согласно которому на территории Великобритании разрешены пересадки донорских органов, полученных от лиц, которые не являются родственниками реципиентов и не знакомы с ними. Согласно закону устанавливаются три модели живого донорства от генетически неродственных лиц: 1) прямое пожертвование; 2) перекрестное донорство (желающие отдать свой орган родственнику или знакомому, но которые не имеют такой возможности из-за тканевой

несовместимости, смогут «поменяться» донорскими органами с другой парой родных или близких людей, столкнувшихся с такой же проблемой) 3) альтруистическое донорство (донорский орган пересаживается нуждающемуся в операции больному от совершенно незнакомого человека). Обязательными условиями допустимости пересадки являются: добровольность сторон, полное клиническое обследование донора (включая лабораторное, физиологическое и психологическое), получение положительного заключения от врачей. До начала изъятия органа государственная служба НТА (Human Tissue Authority) как независимый эксперт проверяет законность и добровольность согласия сторон, а также наличие клинического заключения. Только после проверки можно переходить непосредственно к хирургическому вмешательству. Результаты изъятия фиксируются в соответствующем акте и регистрируются в клинике (по этой процедуре также установлен государственный надзор). Причем такие операции могут проводиться только в медицинских учреждениях, имеющие соответствующие лицензии и разрешения государственного образца. Похожая система действует в США, Италии, Израиле, Бельгии. Однако в бельгийском законодательстве установлено ограничение по кровному родству для живых доноров, но трактовка самого родства чрезвычайно широкая, так, родственными признаются лица, исповедующие единую религию [10].

С юридической точки зрения концептуально нерешенным остается вопрос относительно правовой оценки органов и тканей. Одни считают, что они должны рассматриваться как вещи, другие - как особые объекты права, третьи - как телесные элементы здоровья, имеющие право на неприкосновенность. Органы или ткани человека сложно однозначно отнести к вещам, хотя они обладают вещной природой, так как являются предметом материального мира, которым может обладать человек, и который может удовлетворять его определенные потребности. Как известно, с появлением новой вещи возникает и право собственности на нее. Соответственно, после изъятия органов или тканей у донора право собственности на них возникает у медицинского учреждения. В отношении объектов трансплантации должно возникать вещное право, т.е. право трансплантационного использования. Оно имеет абсолютный характер, хотя ограничено во времени и осложнено целью использования: спасение жизни и восстановление здоровья реципиента. Право трансплантационного использования передается вместе с объектом трансплантации медицинскому учреждению, которое должно иметь соответствующую лицензию на забор и хранение объектов трансплантации по договору донорства [6].

IV принцип: предоставление клеток, тканей и органов живым донором осуществляется только на безвозмездной основе, без какой-либо денежной выплаты или другого вознаграждения в денежном выражении.

Необходимо запретить покупку или предложение о покупке клеток, тканей или органов для трансплантации, или их продажу живым донором или ближайшим родственником умершего. Запрет на продажу или покупку клеток, тканей или органов не исключает возмещения разумных и поддающихся контролю расходов, понесенных донором, включая потерю дохода, или оплату расходов, связанных с уходом, обработкой, хранением и передачей человеческих клеток, тканей или органов для трансплантации.

Итак, основной целью описанного принципа является декоммерциализация трансплантации. Общеизвестным мировым стандартом в сфере трансплантологии является то, что практика лечения, так называемых коммерческих больных, когда последние путем внесения денежных сумм за предоставление платных медицинских услуг в виде трансплантации получают необходимый трансплантат вне официальной очереди, не должна распространяться. Аргументы в пользу такого подхода обуславливаются: конституционно определенным принципом бесплатности медицинской помощи, не имеющим ограничений в зависимости от материального или иного статуса человека; трансплантация применяется как крайнее средство лечения, когда все другие методы лечения неэффективны; в основе предоставления возможности получить необходимый орган или ткань должно находиться правило социальной справедливости.

Закон Украины «О трансплантации органов и других анатомических материалов человеку» (статья 18) устанавливает, что заключение соглашений, предусматривающих куплю-продажу органов или других анатомических материалов человека, за исключением костного мозга, запрещается. Согласно части 4 статьи 2 Закона Украины «О донорстве крови и ее компонентов» от 23.06.1995 г., с изменениями [13], по личному усмотрению донора сдача крови и (или) ее компонентов может осуществляться бесплатно или с оплатой, порядок которой устанавливается Кабинетом Министров Украины.

По Уголовному кодексу Украины [8] предусмотрены нажеприведенные составы преступлений в сфере трансплантации: нарушение установленного законом порядка трансплантации органов или тканей человека; изъятие у человека путем принуждения или обмана его органов или тканей с целью их трансплантации; эти же действия, совершенные в отношении лица, находившегося в беспомощном состоянии либо в материальной или иной зависимости от виновного; незаконная торговля органами или тканями человека; все действия, предусмотренные выше, совершенные по предварительному сговору группой лиц, или участие в транснациональных организациях, занимающихся такой деятельностью (статья 143 Уголовного кодекса Украины). Кроме того, предусмотрен состав преступления «Насильственное донорство» (статья 144 Уголовного кодекса Украины).

При этом следует отметить, что определенные

государства избегают жесткой политики регулирования донорства и нормативно закрепляют механизм предоставления донору компенсации за определенные виды анатомического материала. Например, после того, как государство начало платить донору за почку 3000 долларов, а другую компенсацию позволила получать донору от реципиента, в Ираке ежегодно осуществляться 1300 пересадок, тогда как в предыдущие годы таких операций выполнялось 100-150 [5]. Нелегальная скупка органов развита в таких странах и регионах, как Пакистан, Эквадор, Колумбия, бывшие республики СССР, Дальний Восток. Клиенты - жители развитых стран, преимущественно Израиля и США. В 2013 году ВОЗ добилась, чтобы в Перу ввели норму: трансплантация органов иностранцу возможна только в случае, если он подтвердит, что прожил в Перу не менее двух лет. Удалось также добиться, чтобы в Китае государство не использовало органы казенных без их согласия и согласия их родственников [3].

Отдельной проблемой является незаконная трансплантация во время вооруженных конфликтов. К сожалению, на сегодня эта проблема остро актуальна и для Украины в связи с вооруженным конфликтом на востоке Украины, на территориях Донецкой и Луганской областей.

Согласно Стамбульской декларации о трансплантационном туризме и торговле органами, принятой участниками Стамбульского Саммита, проведенного в Стамбуле с 30 апреля по 2 мая 2008 года Трансплантационным Обществом (TTS) и Международным обществом нефрологии (ISN) [17], благоприятный исход у реципиента не может оправдать вред, который может быть нанесен живому донору, и трансплантация с использованием прижизненного донорства расценивается как успешная, только когда и реципиент, и донор, в равной мере здоровы после выполненных операций. Определяется понятие трансплантационного коммерциализма как практики и образа действий, при которых орган рассматривается как товар и продукт потребления, который может быть продан, куплен или использован для получения материальной выгоды. Отмечается, что поездка для выполнения трансплантации становится трансплантационным туризмом, если при этом обнаруживается трансплантационный коммерциализм, торговля органами или если компоненты и участники (органы, врачи, трансплантационные центры) участвующие в обеспечении операций пациенту из-за рубежа, подрывают тем самым возможность страны обеспечить трансплантационной помощью собственное население. В документе осуждается коммерческая трансплантация, поскольку торговля органами и трансплантационный туризм попирают принципы справедливости, равенства и уважения к человеческому достоинству и должны быть запрещены.

Однако исходя из реалий жизни, принцип декоммерциализации трансплантаций нельзя абсолютизировать. Необходимо выработать концепцию,

четкие критерии и границы, при которых легальные трансплантации могут иметь коммерческий характер. Первые шаги уже сделаны в этом направлении американскими специалистами.

Так, американский исследователь М. Черри, утверждает, что свободный рынок почек является законным и гуманным способом для закупки и распределения человеческих органов. Это может быть даже более справедливым и совместимым со многими западными религиозными и философскими традициями, чем существующая благотворительная основа. В частности, при оценке морального и этического сторон данной проблемы М. Черри предлагает в качестве основного аргумента по данному вопросу рассматривать спасение жизни человека и ставить части тела человека в один ряд с такими общепризнанными мировым сообществом ценностями, как: равенство, свобода, человеческое достоинство и т.д. [21]. Его позицию разделяет А. Мэйтас [20].

В связи со сложностью, комплексностью и неоднозначностью проблематики морально-этических принципов трансплантации в зарубежных странах возникло и развивается отдельное подразделение биоэтики - трансплантационная этика [26].

В принцип: при распределении органов, клеток и тканей следует руководствоваться клиническими критериями и этическими нормами, а не соображениями финансового или какого-либо другого характера. Правила распределения, которые устанавливаются надлежащим образом сформированными комитетами, должны быть справедливыми, оправданными с точки зрения внешних условий и прозрачными.

В смысле реализации приведенного принципа значимым является соблюдение очередности согласно так называемого «листа ожидания» трансплантации, определяющего очередь для ее осуществления. Такой лист является официальным списком очередности реципиентов, которые ждут подходящего для них органа или ткани. Принцип формирования такого листа определен в Дополнительном протоколе к Конвенции о правах человека и биомедицине относительно трансплантации органов и тканей человека, ETS №186 от 24 января 2002 (подписанный Украиной 26.06.2006 [4]), согласно статье 3 которого ткани распределяются только среди пациентов из официального листа ожидания прозрачным, объективным и должным образом, подтвержденным правилами и медицинскими показаниями.

Залогом успешного налаживания трансплантации в государстве выступает принцип интеграции в международные трансплантологического сообщества. Одной из самых известных на сегодня является трансплантационная система Eurotransplant. Эта система утверждена в 1967 году и несет ответственность за выделение органов-доноров в Австрии, Бельгии, Хорватии, Германии, Венгрии, Люксембурге, Нидерландах и Словении. Эта международная совместная работа охватывает все трансплантационные больницы, лабо-

ратории и больницы, где происходят пожертвования органов. При этом указанная организация исходит из того, что стоит допустить включение новых членов в сеть только если это создает пользу для пациентов, сообщества, науки, и дает возможность создать прозрачную, хорошо функционирующую национальную систему трансплантаций в соответствующей стране, и в конечном счете способствует успешному международному сотрудничеству [19].

Характеризуя современные тенденции трансплантологии следует отметить, что в связи с нехваткой донорских органов на сегодня учеными ставятся вопросы развития возможностей использования искусственных органов и органов, которые клонированы из стволовых клеток в соответствии правового регулирования этих вопросов. Так, согласно отчету RIVMreport 360050011/2008 искусственные органы определяются как продукты, которые предназначены для использования (частичной) поддержки, замены или регенерации больных, поврежденных или полностью не функциональных органов [25].

После общей характеристики правового регулирования и реального состояния трансплантаций в Украине считаем целесообразным обратимся к опыту Испании, которая, как отмечалось выше, имеет наиболее прогрессивную модель организации в мире.

Успех этой модели объясняется комплексным подходом, который охватывает юридические, экономические, политические и медицинские аспекты. Среди них:

1) три уровня координации трансплантации: национальный, региональный и больничный. При этом в Центральном офисе Национальной организации по трансплантации работает около 40 человек. По мнению экспертов, именно такой небольшой состав организации позволяет обеспечить эффективность и оперативность ее деятельности. Но эта схема сама по себе была бы ничем, если бы не дополнялась периферийной структурой, образованной: 17 региональными координаторами, около 400 координаторами больниц по всей Испании, более 17 000 специалистов всех категорий [24].

2) существует межтерриториальный совет как орган по координации и принятию решений.

3) национальная и региональная координация представляет собой сочетание чисто административного уровня и профессионалов.

4) все технические решения принимаются консенсусом в Комиссии, образованной лицами, ответственными за национальную координацию, и каждой автономией.

5) в каждой больнице есть координатор по вопросам трансплантации, для которого устанавливаются специфические требования, чтобы обеспечить его максимальную независимость и беспристрастность. Среди таких требований: координатор больницы обычно является врачом, занятым в этой сфере только неполный рабочий день; он должен работать в иерархи-

ческой зависимости от управления больницей (а не от команды трансплантологов); координатор должен быть функционально связан с региональной и национальной координацией; координаторы должны быть врачами интенсивной терапии из-за их больших возможностей активного участия в донорстве органов.

6) создается центральный офис Национальной организации по трансплантации как сервисное агентство, которое оказывает поддержку всей системе. Это включает в себя распределение органов, организацию транспорта, управление списками ожидания, статистику, общую и специализированную информацию и, в целом, любые действия, которые могут способствовать улучшению процесса донорства и трансплантации.

7) большие усилия в области непрерывного образования: как координаторы, так и большая часть медицинского персонала, должны осуществлять непрерывное обучение, содержание которого постоянно обновляется, изучать общие и конкретные курсы по каждому из этапов процесса: скрининг доноров, юридические аспекты, семейное интервью, организационные аспекты, управление, связь со СМИ.

8) больничная компенсация: деятельность по пересадке в небольших больницах была бы невозможной, если бы не компенсация больницам соответствующими администрациями, которые должны финансировать деятельность по закупке и пересадки органов.

9) большое внимание уделяется средствам массовой информации: в частности, регулярные встречи с журналистами, учебные курсы по обмену информацией для координаторов, а также быстрое реагирование на неблагоприятную рекламу и кризисные ситуации являются важными моментами в достижении положительного климата для донорства органов в Испании.

10) адекватное законодательство. Существенным условием является наличие адекватного законодательства с четким определением критериев энцефальной смерти, условиями изъятия органов, отсутствием экономической мотивации и т.д. [22].

К сожалению, первой проблемой, с которой может столкнуться Украина при желании рецепции данной модели, является проблема нехватки врачей и медицинского персонала. Так, по оценкам экспертов, в Украине на сегодняшний день не хватает более 42 тыс. врачей и 100 тыс. медсестер [16].

Выводы. И в завершение этого исследования приведем интересную мысль Рафаеля Матесанса, основателя и экс-главы Национальной организации трансплантаций Испании, который отметил, что трансплантация - это отражение многих вещей. Доноры в Испании стареют, потому что общество стареет и как развитая страна, избегает предотвратимых смертей среди молодежи. На сегодня только 4% доноров связаны с дорожно-транспортными происшествиями, тогда как 30 лет назад их было более половины. За последние два десятилетия в Испании увеличился поток иммигрантов, и, как следствие, 11,7% нынешних доноров родились

за пределами Испании. Трансплантации являются отражением общества и заставляют его смотреть в зеркало и учиться распознавать как его достоинства, так и недостатки, потому что они отлично измеряются и сравниваются с тем, что происходит во всем остальном мире или с тем, что произошло в Испании в последние 25 лет, позволяют оценить и выявить проблемы, предложить пути их решения [22].

Таким образом, правовые, морально-этические и общие медицинские аспекты трансплантации требуют дальнейшего изучения ввиду стремительного развития медицинской и биологической наук с последующими предложениями по усовершенствованию законодательства в области пересадки органов и других анатомических материалов человеку. При этом залогом эффективности правового регулирования указанных вопросов является разработка соответствующего законодательства комплексными группами специалистов и экспертов в области медицины, биологии, права и биоэтики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л. Ігноровані органи: в чому проблема з трансплантаціями в Україні? Available from: <https://life.pravda.com.ua/health/2017/02/17/222633/>
2. Баумова Ж. С. Некоторые проблемы правового регулирования трансплантации органов и тканей человека // Юридическая наука. 2017; 4: 68-72.
3. Десять відсотків трансплантованих органів надходять з чорного ринку- ВООЗ Available from: <https://life.pravda.com.ua/society/2013/07/1/132393/>
4. Додатковий протокол до Конвенції про права людини та біомедицину щодо трансплантації органів і тканин людини, ETS №186 від 24 січня 2002 року (підписаний Україною 26. 06. 2006 р.) Available from: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_684
5. Ємець Л. О. Окремі особливості зарубіжної національної практики кримінально-правової регламентації трансплантацій // Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія: Юриспруденція. 2014; 10-1 (2): 81-85.
6. Каримова Ю.В., Савицкая Д.В. Правовые проблемы трансплантологии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 3: 76-79.
7. Козлова А. А. Роль международно-правовых норм в формировании законодательства, регулирующего вопросы трансплантации и донорства в России и за рубежом // Юристы-Правоведь. 2017; 1: 25-27.
8. Кримінальний кодекс України від 05. 04. 2001 р., зі змінами // Голос України, 2001; 19.06:107.
9. Лінчевський О. Чи готова Україна до трансплантацій? Available from: <https://life.pravda.com.ua/columns/2017/09/19/226495/>
10. Нора П. Проблеми реалізації права на медичну допомогу в сфері трансплантології // Вісник Конституційного Суду України. 2017; 1: 41-44.
11. Постановление ЕСПЧ от 24.06.2014 «Дело «Петрова (Petrova) против Латвийской Республики» (жалоба № 4605/05) Available from: www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi
12. Постановление ЕСПЧ от 13.01.2015 «Дело «Элберте (Elberte) против Латвийской Республики» (жалоба N 61243/08) Available from: www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi

13. Про донорство крові та її компонентів: Закон України від 23. 06. 1995 р., зі змінами // Голос України, 1995; 25.07.
14. Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини: Закон України від 16 липня 1999 року, зі змінами // Голос України, 1999; 17.08.
15. Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов, утверждены на 63 сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2010 г., резолюция WHA63.22 Available from: www.who.int/transplantation/Guiding_PrinciplesTransplantation_WHA63.22ru.pdf
16. Скрипник О. Держите врача! // Зеркало недели. 2018; 7 Available from: https://zn.ua/HEALTH/derzhite-vracha-276302_.html
17. Стамбульская декларация о трансплантационном туризме и торговле органами, принятая участниками Стамбульского Саммита, проведенного в Стамбуле с 30 апреля по 2 мая 2008 года Трансплантационном Обществом (TTS) и Международным обществом нефрологии (ISN) Available from: <https://transplantology.net>
18. Старовойтова О.Э Юридический механизм реализации и защиты соматических прав человека и гражданина в Российской Федерации: историко-правовой и теоретический анализ [автореферат диссертации]. Санкт-Петербург; 2006.
19. About Eurotransplant. Fit for the future. Available from: <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php>
20. Arthur J. Matas The Case for Living Kidney Sales: Rationale, Objections and Concerns // American Journal of Transplantation. 2004; 4: 2007-2017 Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org>
21. Cherry M.J, Kidney for Sale by Owner: Human Organs, Transplantation, and the Market. Washington: Georgetown University Press; 2005.
22. El Modelo Español Available from: www.ont.es/home/Paginas/ElModeloEspanol.aspx
23. Laura Daniele España supera los 5.000 trasplantes en 2017, un hito histórico mundial Available from: <http://www.ont.es/prensa>
24. Rafael Matesanz El modelo español de donación y trasplantes. Lección de Apertura del Curso Académico 2017-2018. Santander: Editorial Universidad Cantabria, 2017. Available from: <https://web.unican.es/noticias/Documents/2017>
25. RIVM report 360050011/2008 "Artificial organs State-of-the-art technology for device-based and cell/tissue-based approaches" Available from: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/360050011.pdf>
26. Robert M. Veatch Transplantation Ethics. Washington: Georgetown University Press; 2000.

SUMMARY

LEGAL REGULATION OF TRANSPLANTOLOGY AT THE PRESENT STAGE: UKRAINIAN ISSUE AND EXPERIENCE OF FOREIGN STATES

Sovgyria O.

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

The objective of the research is to analyze the legal regulation in the transplantology field at the present stage in Ukraine. To address identified challenges, the author investigates the foreign countries experience and suggests ways of improving certain mechanism for legal regulation in the field of organ transplantation and anatomical

materials. The empiric material of the study included a wide range of legal instruments regulating this sphere of legal relationships, information regarding the problems of their application, statistics, expert analysis of Ukrainian and foreign researchers. Methodological mechanism of current research includes such methods: systematic, logical and formal, structural-functional, comparative. The research found that the most world's successful model for the organization of transplantation is in Spain. Additionally, the criteria for the reception of such a model are singled out as well as certain aspects of their application in Ukraine are analyzed. Particularly, the most important criteria are: universal and general territorial proliferation of national health systems; relevant economic resources (special attention is paid to the fact that transplantation is not a medicine of luxury, and an adequate compensation to hospitals for transplantation operations should serve as a main economic aspect); an adequate and necessary number of doctors and nurses; the availability of advanced technical options for medical mechanical ventilation (air conditioning of dead bodies). The research led to the following overall findings. Due to the rapid development of medical and biological sciences, there is an urgent need on further investigation of legal, moral and ethical, general medical aspects of transplantation with subsequent proposals for improving legislation in the field of human organs transplantation and other anatomical materials. At the same time, development of appropriate legislation by complex groups of cross-disciplinary specialists and experts (in medicine, biology, law and bioethics) is the key to legal regulation effectiveness.

Keywords: transplantation, donor, recipient, legal principles of transplantation.

РЕЗЮМЕ

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ПРОБЛЕМЫ УКРАИНЫ И ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ ГОСУДАРСТВ

Совгиря О.В.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, Украина

Целью данного исследования является анализ правового регулирования трансплантологии на современном этапе в Украине. Для решения выявленных проблем автор изучает опыт зарубежных государств и предлагает способы усовершенствования правового регулирования в сфере трансплантации органов и анатомических материалов. Эмпирическим материалом исследования являются правовые акты, регулирующие данную сферу правоотношений, информация относительно проблем их применения, данные статистики,

экспертные оценки украинских и зарубежных исследователей. Методология данного исследования включает такие методы: системный, логически-формальный, структурно-функциональный, сравнительный. В результате исследования самой успешной модели организации трансплантации в мире, существующей в Испании, выделены критерии рецепции такой модели и проанализированы отдельные аспекты применения их в Украине. Так, к указанным критериям относятся: универсальное и всеобщее территориальное распространение национальной системы охраны здоровья; соответствующие экономические ресурсы (при этом обращается внимание на то, что трансплантация не является медициной роскоши, а основным экономическим аспектом выступает адекватное возмещение

больницам за операции по трансплантации); адекватное и необходимое количество врачей и медсестер; наличие развитых технических возможностей медицинской механической вентиляции (кондиционирования трупов). В заключении отмечается, что правовые, морально-этические и общие медицинские аспекты трансплантации требуют дальнейшего изучения ввиду стремительного развития медицинской и биологической наук с последующими предложениями по усовершенствованию законодательства в области пересадки органов и других анатомических материалов человеку. При этом залогом эффективности правового регулирования указанных вопросов является разработка соответствующего законодательства комплексными группами специалистов и экспертов в области медицины, биологии, права и биоэтики.

რეზიუმე

ტრანსპლანტოლოგიის სამართლებრივი რეგულაცია თანამედროვე ეტაპზე:
უკრაინის პრობლემები და სხვა ქვეყნების გამოცდილება

ო. სოფორია

კიევის ტარას შევცენკოს სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ტრანსპლანტოლოგიის სამართლებრივი რეგულაციის ანალიზი თანამედროვე ეტაპზე უკრაინაში. გამოვლენილი პრობლემების გადაწყვეტისათვის ავტორს შესწავლილი აქვს საზღვარგარეთის ქვეყნების გამოცდილება, იძლევა რეკომენდაციებს ორგანოთა და ანატომიური მასალების ტრანსპლანტაციის სფეროს სამართლებრივი რეგულაციისათვის. კვლევის ემპირიულ მასალას წარმოადგენს ამ სფეროში სამართლებრივი ურთიერთობის მარეგულირებელი სამართლებრივი აქტები, მათ გამოყენებასთან დაკავშირებული პრობლემები, სტატისტიკის მონაცემები, უკრაინელი და უცხოელი მედიკოსების საექსპერტო შეფასებები. კვლევის მეთოდოლოგია შეიცავს შემდეგ მეთოდებს: სისტემურს, ლოგიკურ-ფორმალურს, სტრუქტურულ-ფუნქციურს, შედარებითს. მსოფლიოში ტრანსპლანტაციის ორგანიზების საუკეთესო ესპანური მოდელის კვლევის შედეგად გამოიყო ამ მოდელის რეცეპციის კრიტერიუმები და გაანალიზდა უკრაინაში მათი გამოყენების გარკვეული ასპექტები. ამ კრიტერიუმებს მიეკუთვნება: ჯანდაცვის ეროვნული სისტემის უნივერსალური და საყოველთაო გავრცელება; შესაბამისი ეკონომიკური რესურსები (ამ დროს

ეურადდება გამახვილებულია იმაზე, რომ ტრანსპლანტოლოგია არ არის ფუფუნების მედიცინა; ძირითად ეკონომიკურ ასპექტს კი წარმოადგენს ტრანსპლანტოლოგიური ოპერაციებისათვის ადეკვატური ანგარიშსწორება საავადმყოფოებთან); ექიმებისა და ექთნების ადეკვატური და საჭირო რაოდენობა; განვითარებული ტექნიკური საშუალებების არსებობა სამედიცინო მექანიკური ვენტილაციისათვის (გვამების კონდიცირება).

დასკვნის სახით აღნიშნულია, რომ ტრანსპლანტაციის სამართლებრივი, მორალური, ეთიკური და საერთო სამედიცინო ასპექტები, სამედიცინო და ბიოლოგიურ მეცნიერებათა სწრაფი განვითარების კვალდაკვალ წამოჭრილი წინადადებების საკანონმდებლო დახვეწის აუცილებლობის გათვალისწინებით ადამიანისათვის ორგანოთა და ანატომიური მასალების ტრანსპლანტაციის შესახებ, შემდგომ კვლევას მოითხოვს. ამასთან, სამართლებრივი რეგულაციის ეფექტურობის საწინდარი არის შესაბამისი კანონმდებლობის შემუშავება მედიცინის, ბიოლოგიის, სამართლის და ბიოეთიკის სფეროების სპეციალისტების და ექსპერტების კომპლექსური ჯგუფების მიერ.

MEDICAL ERROR: CIVIL AND LEGAL ASPECT

Buletsa S., Drozd O., Yunin O., Mohilevskiy L.

Uzghorod National University, Uzghorod, Ukraine

Medical errors are relatively common in the care of hospitalized patients and may result in serious morbidity and mortality. The problem of medical errors has long been known throughout the world, in spite of the level of the development of medicine, there is no country, where doctors never make mistakes. According to the statistics in the world, medical errors are among the top five causes of death. At the same time, the provision of medical services applies to almost all people. There is no reliable statistical data on the amount of foreign objects (clips, needles, gauze napkins, etc.) that are forgotten in the body, since such cases doctors try not to carry out outside the hospital, and with sufficient competence localize and solve the conflict on its own. For example, the patient has lived for 3 years with a foreign body in the pleural cavity [19, p.19]. Considering the fact that the person in Ukraine is recognized as the highest social value, medical services should be of high-quality and effective. Providing poor-quality medical services harms to health, and sometimes the life of a person, can lead to injury or even death. The right to health protection is one of the fundamental human rights guaranteed by the Constitution of Ukraine, therefore the issue of medical errors and liability for them is extremely urgent.

The objective of this article is theoretical and legal analysis of the notion of “medical error”, research of civil and legal aspects of legal regulation of this phenomenon.

It should be noted that the problem of medical errors and liability for them was the object of research in Ukraine in the works of Andriievska T.I., Antonov S.V., Buletsa S.B., Hlushkov V.A., Prasov O., Savchenko V.O., Svistun L. Ya. and others.

The National Patient Safety Foundation (NPSF) prefers the term “healthcare error” to “medical error,” and defines such errors as follows: “An unintended healthcare outcome caused by a defect in the delivery of care to a patient. Healthcare errors may be errors of commission (doing the wrong thing), omission (not doing the right thing), or execution (doing the right thing incorrectly).” A useful brief definition of a medical error is that it is a preventable adverse event [4, p.83]. Medical error - it is always reckless actions or methods of providing medical care [28, p.246]. Medical error is the action or omission of a physician, which causes negative health effects, and sometimes the patient's life. Right now, this topic becomes very relevant not only in regard to qualified medical professionals, but also concerning experienced lawyers. Applying with lawsuits, the injured patients consider that medical employees are obliged to answer for his mistakes in any case, since the life and health are the most valuable benefits of a person. In fact, these benefits are not only under the protection of moral norms, but also under the norms of legislation, in

particular the Constitution, the Civil Code and the Criminal Code of Ukraine. But the moral and legal assessment of the physician's actions does not always coincide in practice. Despite the size of the damage done to the patient, legal sanctions against such physicians may or may not be applied [10, p.94].

Others pointed out that the term “medical error” is misleading, because it implies “physician error.” They argue that a more appropriate term is “healthcare error,” because many different types of healthcare providers commit errors. Several readers believe that the category of medical error should be expanded to include “patient error.” One physician wrote, “If medical error should be listed as a cause of death, then so too should patient error, or lifestyle error—namely, inhaled nicotine, overeating, sedentary living, and alcohol ingestion” [7]. Most doctors believe that a medical error is the actions (inactivity) of the physician, which are based on the imperfection of modern medical science, objective conditions of work, lack of qualification or inability to use available knowledge [12, p.7]

A medical error can be defined “as the failure of a planned action to be completed as intended (ie, error of execution) or the use of a wrong plan to achieve an aim (ie, error of planning)” [6, p.45] or medical error is “a commission or an omission with potentially negative consequences for the patient that would have been judged wrong by skilled and knowledgeable peers at the time it occurred, independent of whether there were negative consequences” [8, p.770]. Using this definition, a medical error can be either active (a commission) or passive (an omission). Similarly, a medical error can lead to harm or no harm. Harms can range from minimal to permanent injury or death. In contrast, a near miss (or close call) is a recovery from potential harm before the consequences of a medical error reach the patient because of checking for such events or by fate alone [2, p.282]. Even errors that result in no physiological harm may still induce pain, psychological harm, and anxiety for the patient. The ultimate consequences of apparent minimal-harm errors are often unknown until a certain amount of time has elapsed. Therefore, immediate disclosure of all medical errors seems the best approach. Full disclosure of minimal-harm or near-miss errors strengthens the patient-surgeon relationship, cultivates an open atmosphere of dialogue, and facilitates patient participation in medical decision making [2, p.286].

Even in ancient times there was legislation that to some extent regulated the liability of medical employees for their medical errors. One of the most famous legislative acts that consolidated this provision was the Code of Hammurabi. In ancient Greece, medical skills were very highly valued, so physicians for their errors were relieved of liability if the patient died “against the will of the healer”.

The Roman law stipulated the punishment of a physician for gross mistakes, and the concept of “medical errors” was quite broad. These include inexperience, carelessness of doctors, failure to provide medical care. Although the Roman law at that time allowed the lawfulness of the death of a patient due to the severity of the disease. During the Middle Ages physicians for their professional mistakes were largely deprived of practice, and some even were burned at the stake as “devil’s accomplices”.

Treatment in the history of Ancient Russia was equated with magic. Therefore, a physician was liable for medical errors as for a deliberate offense.

It is believed that the term “medical error” was first used by the prominent Russian surgeon M.I. Pirogov, who paid great attention to the analysis of the errors of medical employees. Then the term became widely used not only among medical employees, but also among lawyers [24, p. 191]. With regard to Ukraine, today there is a large number of legislative acts that directly regulate the liability of medical employees for causing harm to the patient’s life or health. However, the term of “medical error” is not included in the legislation of Ukraine.

Laws promoting patient safety will have to strike a delicate balance between competing interests in order to create the right incentives while safeguarding the legal protection of patients.

Grober ED. and Bohnen John M.A. had noticed that medical error: an act of omission or commission in planning or execution that contributes or could contribute to an unintended result. This definition of medical error includes explicitly the key domains of error causation (omission and commission, planning and execution), and captures faulty processes that can and do lead to errors, whether adverse outcomes occur or not. The inclusivity and explicitness of the definition should make it useful for research into the etiology of errors from the perspective of the provider: given this definition, a health care worker has a clear roadmap with which to designate a process as error-prone or error-laden. By including potential adverse outcomes, the definition includes the “silent majority” of errors that do not cause harm but reflect faulty processes. At the same time, it ignores trivial mistakes (for example, taking the wrong route to visit a patient) that have no potential for adverse outcome. Medical errors represent an important public health problem and pose a serious threat to patient safety. The growing awareness of the frequency, causes and consequences of error in medicine reinforces an imperative to improve our understanding of the problem and to devise workable solutions and prevention strategies. Variations in nomenclature without a universally accepted definition of medical error hinder data collection and collaborative work to improve health care systems [3, p.43].

As medical professionals point out, the feature of a medical error is the impossibility for a doctor of any specialty to anticipate it, and in the future to prevent the consequences [23]. We have to notice that sincere apologies offered in the wake of a medical error may lead to a

lessening of suffering for both patients and physicians in coping with the error and its consequences, contribute to improved relationships between physicians and patients such that these relationships are able to continue, and reduce costs by preventing lawsuits and facilitate the settlement of valid claims [5, p.380-381].

Medical error in modern legal science is treated as a dual concept: medical and legal. Medical errors include the erroneous actions of a physician in establishing a diagnosis or treatment of a patient due to the state of medical science at this stage of its development, the special, unfavorable conditions and circumstances of providing medical care or the lack of medical experience, made in the absence of awareness of danger, without foreseeing the possibility of causing harm or with the confidence in preventing it. This provision refers to the “medical area” [27, p.100].

Medical errors are physician’s mistakes within professional activities, due to conscientious deceit in the absence of carelessness, negligence or ignorance [13, p. 44]. A medical error is something a provider did or did not do that caused a bad outcome. According to O.O. Prasov, medical errors should be considered in the broad and narrow sense. In the broad sense, these are both guilty and innocent acts, and in the narrow one – they are only innocent acts of medical employees [22, p. 94].

A.A. Herts points out that medical errors cover both the guilty action (omission), which due to adverse consequences for a patient, determines the legal liability of medical employees and the innocent action (omission), which due to the adverse consequences for a patient, does not result in the legal liability of medical employees [15, p. 52].

Thus, the main thesis of the supporters of the “legal direction”: a medical error is negligent, unscrupulous, careless acts and methods for the provision of medical care (services), which resulted in a bodily injury or death of a patient. That is, it turns out that medical errors always entail civil and legal liability.

In this regard, there are errors that are caused by subjective and objective factors. Subjective mistakes are to include those that arise precisely from the negligent attitude of medical employees to their duties and assume the risk of insufficiency of knowledge or experience. Such errors are often related to inattention during the examination, lack of necessary consultations, incorrect determination of conclusions of laboratory data, etc.

Thus, objective factors are the actions or omission of medical employees that do not violate the rules established by the law and by-laws, but have caused damage to the patient’s health or his death as a result of:

- imperfections of medical science at this stage of its development,
- adverse conditions or circumstances of medical intervention,
- objective difficulties in diagnosing some diseases,
- a-typical development of the disease, individual anomalies of anatomical structure of the body or functioning of the patient’s body,

- allergic reactions, which could not be foreseen with the standard medical intervention (diagnosis or treatment) [10, p.95].

Observing the statistics, it can be argued that the situation regarding medical errors in Ukraine is not manifested in the mass media, only a few cases become known to the public. The practice of court hearings of such cases is not directly disclosed or recorded. According to unofficial data, almost 65% of patients who have suffered from medical employees generally refuse to sue. There is a practice of voluntary confidential reporting about medication errors from physicians and medical staff in countries such as the United States, Canada, Spain, the United Kingdom, France, Sweden, Denmark and others. Medication errors associated with a lack of knowledge, can relate to any type of knowledge: general, specific or expert. For example, penicillin can cause PR (this is general knowledge), the patient is allergic to penicillin (this is specific knowledge), cloxacillin contains 2 antibiotics penicillin (this is - expert knowledge). Unknowing any of these facts may lead to an error. Mistakes related to violation of rules, standards and norms are divided into: incorrect application or non-compliance with rules, standards and norms; application of wrong rules, standards and norms [17, p.10].

It should be noted that civil and legal liability for failure to provide or poor quality medical care can be contractual and non-contractual [11, p.16]. According to civil law, there is the principle of the presumption of guilt of the causative agent while providing medical care, therefore the absence of guilt must be proved by a person who committed the offense. Assessing the unlawful nature of the actions of medical employees, it is necessary to take into account normatively fixed and unfixed customs of medical practice, as well as the harmful consequences of the actions or omission of medical employees. Besides, it is mandatory to establish causal relationship between the acts of medical staff and the harmful consequences for a patient. Therefore, consideration of civil cases involving unfavorable consequences in medical practice is connected with the fact that the conclusions of forensic examination are of great importance in such cases. However, it is important to keep in mind the rules for assessing evidence by the court, as well as the fact that any evidence has not got a force for the court and should be considered in conjunction with other evidence in the case.

Regarding the fault of medical employees as conditions of civil and legal liability, the widespread belief in science is that a medical error itself can not be the basis of liability or circumstances that exclude it. Therefore, only the presence of a person who has committed a medical error, is the basis for bringing him to civil and legal liability [18, p.346].

The main task of the injured patient in the trial is to prove the causal relationship between the physician's negligence and the harm done. This should be proved by the fact that in the course of treatment or diagnosis, a physician significantly deviated from the established norms, which negatively affected the health of a patient.

It should be noted that those medical employees' actions committed in a state of extreme necessity are legitimate because the harm caused is less than prevented, and therefore it is possible to talk about certain social utility of such actions. However, the court may oblige a person who caused the damage to reimburse it.

Consequently, medical errors should be considered in the narrow and broad sense. Medical errors are such actions or omission of a medical employee in carrying out his professional duties, which do not directly violate the rules established by the law, may cause harmful consequences to the patient's health and does not result in legal liability, since they are not connected with the presence of guilt within the actions of medical employees. Medical errors in the broad sense include both innocent and criminal acts of medical employees.

T.I. Andriievska offers to consider under the concept of "medical errors" only those errors (actions or omission) of medical employees who are of a casual nature or are equated with force majeure and, accordingly, do not foresee the occurrence of civil and legal liability [9, p.111].

Addressing international experience of defining medical errors and liability for them, we note that there is no generally accepted definition of a medical error in the world. In Japan, a medical error, which resulted in serious consequences for the patient's health, is qualified as a crime and, accordingly, a physician who has committed it, is prosecuted. In France, medical staff is brought to the liability, if they are not properly provided with medical aid, if there is a fault [21, p. 77-78, 83]. The solution to the problem of medical error is related to the fact that the law stipulates the composition of the medical error as a separate type of offense, which is important for solving the issues and the personal (personal) responsibility of medical staff, and the property liability of medical institutions [26, p.82-83]. A good solution to avoid errors to establish a register of medical errors, after the legislative consolidation of the concept of a medical error, its clear distinction from a criminal offense and fixing the subject of the medical mistake. Indeed, in our opinion, the creation of a registry of medical errors will allow analyzing, discussing errors that occurred during the diagnosis and treatment, and their causes, namely: epistemological, diagnostic, associated with different methods of diagnosis and treatment. All this will contribute to the prevention of occurrence of medical errors in the future [16, p. 219].

S. Buletsa offers that the concept of «medical error» should bear the following content: these are actions (inactivity) of performer of medical services, which do not violate the rules set by the laws and traditions in medicine and are not connected with an unconscious and careless attitude towards the medical activity, however lead to infliction of harm or death of patient as a result of conscientious deception, that was formed because of objective reasons which do not depend on the performer of medical services, because of the causes which were impossible to foresee (non-typical flow of illness, unforeseen allergic reaction of organism of patient, unknown illness, anomalous anatomic features of organism of patient,

imperfection of diagnostics and others like that). Avoiding of such errors in the future is carried by the way of conducting of pathological anatomical conferences, where patients who died at divergence of clinical and pathological anatomical diagnosis are dealt with [1, p.52].

As doctors note, there are no control bodies at clinical bases that would check the performance of doctors by protocols and standards, which are approved by the orders of the Ministry of Health of Ukraine and are legally binding and prescriptive. When conducting forensic examinations regarding defects in the provision of medical care, it is necessary to carefully collect and examine all the materials provided and to strictly observe the documents regulating the rules of diagnosis, treatment and prevention of diseases, first of all, the protocols and standards for the provision of medical care [20, p.130].

Consequently, she said that a medical error - worsening of the condition of sick or his death, caused wrong with medical standard Ministry of Health of Ukraine of the appointed inspection, treatment and prophylactic measures. There are medical errors possible and conscientious, and there are errors unconscientious and impermissible which result in legal responsibility [1, p.53]. The legal responsibility of the doctor depends on the presence of the fault in his actions and the qualification of the negative outcome of the treatment as an acceptable medical error, therefore, it is necessary to distinguish between permissible (unprovoked) and inadmissible (guilty) medical errors [25, p. 83].

For the jurisprudence, the subjective causes of the medical error are important, that is, the insufficient professional training and experience of the doctor, violation of the official and ethical principles of the provision of medical care, and the shortcomings of the moral character of the medical worker. The legal status of a medical mistake occurs when the legal responsibility of the doctor for the harm to the patient's health. Thus, a medical error from a legal point of view should be qualified as a special kind of case and exempt from civil liability of the provider of medical services that allowed it [14, p.522-523].

Conclusions. Hence, summing up the above stated, we can conclude that:

- 1) the definition of the notion of "medical error" should be legal consolidated;
- 2) besides, the legal assessment of medical errors should be based on the single principles enshrined in the legislation and confirmed by the judicial practice;
- 3) medical errors continue to be national problem, employers who wants to improve quality and patient safety with an allowable cost they do not want to pay the costs of medical errors;
- 4) medical error in civil aspect is including problems with service quality, relatively low level of development of medicine and medical equipment, inadequate study of diseases by medical science, medications (so, medical errors include problems in practice, products, procedures, and systems) and this leads to the emergence of civil liability; apology for medical error helps to renovate the emotional

and psychological balance between the patient and the healthcare provider;

- 5) medical error in legal aspect is an erroneous action or inactivity of healthcare providers, expressed in improper provision (non-delivery) of assistance, diagnosis of diseases and treatment of patients (victims) that worsening of the condition of sick or death of patient, caused wrong with a medical standard Ministry of Health of Ukraine of the appointed inspection, treatment and preventive measures;
- 6) closed medical data of patients related to medical errors are therefore a great source of information to understand error patterns and identify ways and means of improving patient safety;
- 7) attorney could discover information about the medical error in the healthcare provider's original medical data, providers who hope to learn from medical errors and to develop a culture of safety in their organizations can report patient safety information without fear that the information will later be used against them in a court of law;
- 8) to avoid medical error doctors must tell patients and their relatives about errors, doesn't matter minor or major event. But in practice hospital lawyer often advised against voluntary disclosure of information about medical errors to patients or their families, fearing that this information would be detected and used by plaintiff's attorneys;
- 9) it is necessary to create a register of medical errors in Ukraine in order to prevent their occurrence in the future;
- 10) attentiveness of the entire staff of all teams is a prerequisite for preventing medical errors.

REFERENCES

1. Buleca Sibilla. Medical Error in Ukraine. (World Association for Medical Law) Medicine and Law.- Volume 30.- Number 1.- March.- 2011.- P.39-53
2. Disclosure of "Nonharmful" Medical Errors and Other Events Duty to Disclose Catherine J. Chamberlain, BA; Leonidas G. Koniaris, MD; Albert W. Wu, MD, MPH; Timothy M. Pawlik, md, mph, mts arch surg/ vol 147 (no. 3), mar 2012. P.281-287
3. Ethan D. Grober and John M.A. Bohnen. Defining medical error Can J Surg. 2005 Feb; 48(1): 39-44.
4. James T. Tweedy. Healthcare Safety for Nursing Personnel: An Organizational Guide to Achieving Results Productivity Press. 2014. 366 p.
5. Jennifer K. Robbennolt. Apologies and Medical Error. Clin Orthop Relat Res. 2009 Feb; 467(2): 376-382
6. Kohn LT, ed, Corrigan JM, ed, Donaldson MS, ed. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press; 2000 P.45
7. Laura A. Stokowski, Who Believes That Medical Error Is the Third Leading Cause of Hospital Deaths? Medscape. May 26, 2016. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/863788>
8. Wu AW, Cavanaugh TA, McPhee SJ, Lo B, Micco GP. To tell the truth: ethical and practical issues in disclosing medical mistakes to patients. J Gen Intern Med. 1997; 12(12): 770-775
9. Андрієвська Т.І. Цивільно-правова кваліфікація медичної (лікарської) помилки. Університетські наукові записки. 2009. №.1 (29). С.107-111.
10. Антонов С.В. Медична помилка: юридичний аспект. Мистецтво лікування. 2008. №10 (56) . С. 94-96.Березнер

- В.В. Лікарська помилка та відповідальність за неї. Сучасне цивільне право: Тези доповідей учасників V Міжнародної конференції з цивільного права студентів та аспірантів (Одеса, Березень 31 – квітень 1, 2010). У 2 том. Т.1. С.16-18.
11. Білецька Г. А. Причини виникнення лікарських помилок на сучасному етапі / Г. А. Білецька // Теорія і практика правознавства. – 2015. – № 7. – С. 1–11.
12. Большая медицинская энциклопедия: в 30-ти т. М. Советская энциклопедия. 1976. Т. 4. 584с.
13. Булеца С.Б. Цивільні-правовідносини в галузі медичної діяльності: монографія. Ужгород: Ліра, 2015. - 589 с.
14. Герц А.А. Проблема правового визначення лікарської помилки: медичний аспект. Вісник Запорізького національного університету. 2015. №3. С. 50-54.
15. Макаруч М.П. Правові проблеми запровадження реєстрів у сфері охорони здоров'я України. Адміністративне право і процес. №1 (11). 2015. С. 209-220
16. Матвеева О., Зіменковський А., Яйченя В. Побічні реакції лікарських засобів: їхній зв'язок з ліко-пов'язаними та медичними помилками. Управління закладом охорони здоров'я. №6. 2012.- С.1-11
17. Никоряк Г.П. Можливості правової кваліфікації медичної помилки. Сучасне цивільне право: Тези доповідей учасників V Міжнародної конференції з цивільного права студентів та аспірантів (Одеса, березень 31 – квітень 1, 2010). У 2 т. Т.1. С.345-347.
18. Опанасенко М.С., Конік Б.М., Терешкович О.В., Леванда Л.І. Лікарська помилка: суть проблеми і клінічний випадок відеоторакокопічного видалення стороннього тіла плевральної порожнини. Український пульмонологічний журнал. 2017, № 2. Додаток. С.18-21 URL: http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/17_dop/18.pdf
19. Плетенецька А.О. Судово-медичні та правові аспекти питань, пов'язаних із професійною діяльністю медичних працівників. Проблеми клінічної педіатрії, №1-2 (31-32). 2016; 126-130.
20. Понкина А.А. Врачебная ошибка в контексте защиты прав пациентов / Кафедра правового обеспечения государственной и муниципальной службы МИГСУ РАНХиГС. – М.: Консорциум специалистов по защите прав пациентов, 2012. 200 с.
21. Прасов О.О. Прав на медичну допомогу та його здійснення: дис. ... канд. юрид. наук: спец. 12.00.03. Гуманітарний університет "Запорізький інститут державного та муніципального управління". Запоріжжя, 2007. 196 с.
22. Савченко В.О. Правова відповідальність за медичну помилку. 2009. URL: http://www.nbu.gov.ua/Portal/natural/vkhnu/Med/2009_879/12.pdf
23. Сай Л.М. Деякі аспекти тлумачення поняття лікарської помилки. Міжнародно-правове забезпечення стабільності та безпеки суспільства: матеріали науково-теоретичної конференції викладачів, аспірантів та студ. юридичного факту, м. Суми, 25 травня 2013 р. Суми: СумДУ, 2013. - 191-193: <https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream>
24. Свистун Л.Я. Деякі питання цивільно-правової відповідальності у сфері надання медичних послуг. Право і суспільство. №5. 2015. с. 79-84 URL: http://pravoisuspilstvo.org.ua/archive/2015/5_2015/part_1/16.pdf
25. Свистун Л.Я. Розмежування договірної та деліктної відповідальності в сфері надання медичних послуг. Науковий вісник публічного та приватного права. Випуск 1. 2015. С.28-34
26. Титикало Р.С., Гандзій Т.В. Лікарська (медична) помилка: медичне та правове питання. Юридичний вісник. 2014. №3. С.99-103.
27. Халус Х. Д. Юридична природа медичної помилки / Х. Д. Халус // Форум права. – 2016. – № 1. – С. 241–247. URL: http://nbuv.gov.ua/jpdf/FP_index.htm_2016_1_39.pdf

SUMMARY

MEDICAL ERROR: CIVIL AND LEGAL ASPECT

Buletsa S., Drozd O., Yunin O., Mohilevskiy L.

Uzghorod National University, Uzghorod, Ukraine

The scientific article is focused on the research of the notion of medical error, medical and legal aspects of this notion have been considered. The necessity of the legislative consolidation of the notion of «medical error» and criteria of its legal estimation have been grounded.

In the process of writing a scientific article, we used the empirical method, general scientific and comparative legal methods. A comparison of the concept of medical error in civil and legal aspects was made from the point of view of Ukrainian, European and American scientists.

It has been marked that the problem of medical errors is known since ancient times and in the whole world, in fact without regard to the level of development of medicine, there is no country, where doctors never make errors. According to the statistics, medical errors in the world are included in the first five reasons of death rate. At the same time the grant of medical services practically concerns all people. As a man and his life, health in Ukraine are acknowledged by a higher social value, medical services must be of high-quality and effective. The grant of not quality medical services causes harm to the health, and sometimes the lives of people; it may result in injury or even death. The right to the health protection is one of the fundamental human rights assured by the Constitution of Ukraine; therefore the issue of medical errors and liability for them is extremely relevant.

The authors make conclusions, that the definition of the notion of «medical error» must get the legal consolidation. Besides, the legal estimation of medical errors must be based on the single principles enshrined in the legislation and confirmed by judicial practice.

Keywords: medical error, damage caused to the health, guilt, civil liability.

РЕЗЮМЕ

МЕДИЦИНСКАЯ ОШИБКА: ГРАЖДАНСКИЙ И ЮРИДИЧЕСКИЙ АСПЕКТ (ОБЗОР)

Булеца С.Б., Дрозд А.Ю., Юнин О.С., Могилевский Л.В.

Ужгородский национальный университет, Украина

В научной статье основное внимание уделяется исследованию понятия "медицинской ошибки", медицинских и правовых аспектов этого понятия. Обоснована необходимость законодательной консолидации этого понятия

и рассматриваются критерии ее юридической оценки.

В процессе написания научной статьи использованы эмпирический, общенаучный и сравнительно правовой методы. Проводилось сравнение понятия "медицинской ошибки" в гражданском и правовом аспекте с точки зрения украинских, европейских и американских ученых.

Отмечено, что проблема медицинских ошибок известна с древних времен и во всем мире. Согласно статистике, медицинские ошибки включены в первые пять причин смертности. В то же время предоставление медицинских услуг практически распространяется на всех людей. Как человек и его жизнь, здоровье в Украине признано более высокой социальной ценностью, медицинские услуги должны быть качественными и эффективными. Предоставление некачественных медицинских услуг причиняет вред здоровью, а иногда и жизни людей; это может привести к травме или даже смерти. Право на охрану здоровья является одним из основополагающих прав человека, закрепленных Конституцией Украины; поэтому проблема медицинских ошибок и ответственности за них крайне значима.

Рекомендована, юридическая консолидация понятия «медицинская ошибка» и юридическая оценка медицинских ошибок должна основываться на единых принципах, закрепленных в законодательстве и подтвержденных судебной практикой.

რეზიუმე

სამედიცინო შეცდომა: სამოქალაქო და იურიდიული ასპექტები (მიმოხილვა)

ს. ბუღეცა,ო. დროზდი,ო. იუნინი, ლ. მოგილევსკი

უფროსი ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა "სამედიცინო შეცდომის" ცნების საკანონმდებლო დონეზე კონსოლიდაციის და მისი იურიდიული შეფასების კრიტერიუმების განსაზღვრის აუცილებლობის დასაბუთება.

კვლევა ეფუძნება ემპირიულ, ზოგადსამეცნიერო და შედარებით-სამართლებრივ მეთოდებს. ჩატარდა სამედიცინო შეცდომის ცნების სამოქალაქო და სამართლებრივი ასპექტების შედარება უკრაინელი, ევროპელი და ამერიკელი მეცნიერების თვალსაზრისით.

რეკომენდებულია «სამედიცინო შეცდომის» ცნების განსაზღვრის იურიდიული კონსოლიდაცია, ხოლო სამედიცინო შეცდომების იურიდიული შეფასება უნდა ემყარებოდეს კანონმდებლობაში განსაზღვრულ და სასამართლო პრაქტიკით დადასტურებულ ერთიან პრინციპებს.

IMPLEMENTATION OF DRUG ADDICTS RIGHT TO HEALTH PROTECTION (SEPARATE ASPECTS)

¹Shevchuk O., ²Rzhevskia O., ²Korop O., ³Pyluha L.

¹Yaroslav Mudryi National Law University; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education;

³National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

The spread of drug abuse around the world, and in Ukraine particularly, is one of the most urgent health problems, the lack of its solution is dangerous for human health. According to the United Nations Office on Drugs and Crime, in 2010 there were about 230 million people worldwide [2], and in 2013 – 246 million people with experience in the use of narcotic or psychotropic drugs [3]; in 2014 - 250 million, that is almost equivalent to the population of Germany, Italy, the United Kingdom and France in total [5]. Worry is caused by the fact that about 30 million of these consumers suffer from mental disorders and behavior, caused by taking of narcotic drugs. Rapid formation of a persistent dependence on the taking of drugs causes an urgent need for the treatment of such consumers [4].

The UN World Drug Report 2010 notes that Ukraine ranks the third in Europe for the using of opiates [1]. As of January 1, 2017 in Ukraine, there are 694,928 people controlled, with mental disorders, caused by taking of psychoactive drugs, while in 2016 – 115,170 people were initially registered with mental and behavioral disorders diagnosed because of taking of psychoactive drugs, that is 1,3% more than in 2015. Of the total number of initially registered 3,080 people - children from 0 to 17 years old inclusive; 51832 - youth from 15 to 35 years old; 41660 people (dispensary and preventive supervision groups) were rural residents [20].

International law, and the national one in particular, do not always manage to react timely to the progressive increase in the number of drug addicts. Often this leads

to gaps in the relevant regulatory and legal documents, as well as to violations of legitimate interests and rights to protect the health of people who take narcotic or psychotropic drugs. We should mention the extremely scant number of scientific works devoted to problems of ensuring and protecting the rights to health protection and the access to medical services for people who take narcotic or psychotropic drugs, that is the reason for the relevance of this research.

Material and methods. The basis of this study is an interdisciplinary approach to analyzing the problem of providing drug users with the right to health care by using comparative legal, dialectical and systemic methods.

After the ratification by Ukraine of the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961, the UN Convention on Psychotropic Substances of 1971 and the United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances of 1988, their provisions are generally mandatory. First, that concerns ensuring the human rights to health in the context of providing people with drugs or psychotropic substances who need them for medical reasons and their access to treatment. According to the UN experts, the drug policy, aiming to “ensure health, well-being and security”, should be based on human rights and ensure equal access to medical services for people who take narcotic drugs or psychotropic substances [23].

At the legislative level Ukraine doesn't provide for the term “human right to health”, but “right to health care” and “right to health” are used. Only in two international normative legal acts the term “right to health care» is used: the International Convention on the Elimination of All Forms of Racial Discrimination (paragraph “e” Part 4, Article 5) and the European Social Charter (Article 11). In other normative documents the term “right to health” is understood as a multi-component derivative of the right to life (Article 3 of the Universal Declaration of Human Rights), everyone has the right to a such standard of living, including food, clothing, housing, medical care and necessary social services, which adequate for the health and well-being (Part 1, Article 25 of the Universal Declaration of Human Rights) [6]), the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health (Part 1, Article 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights [24]), the right to the enjoyment of the highest attainable standard of health and to facilities for the treatment of illness and rehabilitation of health (Part 1, Article 24 of the Convention on the Rights of the Child [14]); the right to protect one's own health to the extent that the means of preventing and treating diseases allow it, to achieve the highest level of health for himself (paragraph 1.6 of Part 1 of the Declaration on the Promotion of Patients' Rights in Europe [10]); the right to protection from torture, inhuman or degrading treatment or punishment (Article 3 of the Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms [12]), the right to receive treatment only after the obtaining of the patient's informed consent, which he gave free

on the basis of appropriate information (Article 5 of the Convention on the Protection of Human Rights and dignity in connection with the use of the achievements of biology and medicine [13]).

The Law of Ukraine «On Fundamentals of Ukrainian Legislation on Health care” indicates that every citizen of Ukraine has the right to health care. According to this Law the legal framework of the “right to health” implies: 1) the standard of living, including food, clothing, housing, medical care and social services and provision that is necessary to maintain human health; 2) qualified medical care, including free choice of physician, choice of treatment methods, according to his recommendations, and health facilities; 3) reliable and timely information on the state of their health and public health, including existing and possible risk factors and their level; 4) legal protection against any illegal forms of discrimination related to the state of health; 5) compensation for harm caused to health (Article 6) [21].

In the scientific literature one of the terms may be used: “the right to health care” [17] or “the right to health” [7], and both terms simultaneously [9]. In our opinion, the terms “right to health care” and “right to health” have a similar meaning, are synonymous and don't contain any contradictions. Therefore, these terms may be used as equivalent. A common understanding and interpretation of the concepts of this right is one of the conditions for ensuring its implementation for people who take narcotic or psychotropic substances for medical reasons. In our view, the use of the term “right to health care” is optimal. This right should be understood as a security right, the implementation of which is aimed at preventing the deterioration of the health status of individuals. The main element of this right is the right to use acceptable means of providing health (individually or with the help of specially authorized organizations) [8].

According to Article 3 of the Constitution of Ukraine, a person, his life and health, honor and dignity, inviolability and security are declared as the highest social value. Human rights and freedoms, as well as their guarantees, determine the content and direction of the state's activities. It should be noted that the general human right to health care, mentioned in Article 49 of the Constitution of Ukraine, includes the right to health care, including those who take narcotic or psychotropic drugs. The state creates conditions for access to effective medical care for all citizens. In state and municipal health institutions medical care is provided free of charge [15].

A person, who abuses narcotic drugs or psychotropic substances and for whom a diagnosis of “drug addiction” is established, has the right to voluntary treatment in inpatient or outpatient settings (Article 14) [30], in accordance with the Procedure for acquisition, transportation, storage, delivery, use and destruction of drugs, psychotropic substances and precursors in health care facilities approved by the Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine of May 13, 2013 № 333 [28], and the Procedure for conducting substitution maintenance therapy for patients with opioid dependence approved by the Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine of March 27, 2012 № 200 [29]. A

person recognized as a drug addict who evades voluntary treatment or continues to take drugs after the treatment without prescribing a doctor is subject to compulsory treatment by court order (Article 16) [30].

It is important to note that since 1999 Ukrainian health care institutions have switched to the international statistical classification of diseases and associated health problems (ICD-10), according to which mental and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances are classified in classes F10-F19 of the class "Mental and behavioral disorders". ICD-10 does not use the term "drug addiction", it isn't used either in the normative acts of the Ministry of Healthcare of Ukraine, in particular, the protocols for drug treatment approved by its Order of September 21, 2009, № 681, or in medical practice. These protocols use the terminology of medical diagnoses [24]: (a) dependence syndrome due to the use of opioids (F11.2) and (b) addiction syndrome due to the use of cannabinoids (F12.2). Thus, the incidence of class F in the ICD of the 10th revision of the "Mental and Behavioral Disorders" (narcology: dispensary and preventive surveillance groups, psychiatry: dispensary and consultative surveillance groups) in 2016 in Ukraine was 191 729 people or 450.2 people per 100 000 population (1.01% less than in 2015) [20].

In Ukraine a program of substitution maintenance therapy (SMT) for people with opioid addiction has been applied. We should note that during 2016 2850 patients started the program of SMT and 1778 patients discontinued it. The main reasons for exclusion from the SMT program were: (1) completion of the SMT course - 108 people (6%); (2) 514 people discontinued it voluntarily (29%); (3) redirection to another medical and preventive institution (health facility) - 258 people (15%); (4) death - 337 people (17%); (5) administrative statement - 131 (7%); (6) imprisonment of the patient - 146 (8%) [20]. People with drug addiction are entitled to receive medicines in most cases free of charge from the state budget, or to a lesser extent from other sources (patient funds, local budget, charitable organizations, philanthropists) [38]. Only those who are registered officially can take part in the SMT program [29]. The SMT program means providing patients with medicines free of charge only within the first 6 months, after this period – purchase for their own funds.

As of December 31, 2016, in 92 regions of Ukraine (except for the temporarily occupied Crimea and Lugansk region, that are beyond the control of Ukrainian government), 9214 patients received SMT at 174 sites (an office for getting SMT) on the basis of the medical-preventive institution, it's one site more than in 2015 (173). In 2016 the number of patients on the SMT program increased by 702 patients (8%) from 8,512 to 9,214. From the 9214 patients on SMT, 7987 patients received tableted methadone (86,6%), 967 - sublingual tablets buprenorphine (10, 4%), 260 - oral methadone solution (2,8%). It should be noted that in 2016 methadone in liquid form was received by patients with SMT only in Kyiv [20].

Let's consider the powers of state authorities and lo-

cal authorities in the field of ensuring the "right to health care" of people who take narcotic drugs or psychotropic substances. Analysis of the legislation makes it possible to find out that this category of people is guaranteed the right to health care: The Ukrainian Parliament Commissioner for Human Rights is responsible for observing the constitutional rights and freedoms of a person and citizen on the territory of Ukraine and protecting their rights (Article 1) [33]; The President of Ukraine acts as a guarantor of the citizens' right to health care, ensures the implementation of legislation on health protection through a system of executive bodies (Article 14) [21]; The Cabinet of Ministers of Ukraine provides protection of consumers' rights, improvement of their quality of life and implementation of state politic in the field of health (Article 2) [31]; The Ministry of Healthcare of Ukraine controls the observance by the health care institutions, enterprises, institutions and organizations of the right of citizens to protect the health and rights of the patient (paragraph 4) [25]; local state authorities are responsible for compliance with the legislation on the organization of the work of medical institutions for the implementation of the SMT program (Article 16) [32]; at the level of local authorities - the providing of medical assistance in public utilities. So, in the public health institution "the Kharkiv Regional HIV/AIDS on Prevention and Control Center", the programs of SMT have been applied.

Currently the most urgent problem is the increase in the number of adolescents involved in injecting drug use. So, in 2015 their number was about 129 000 people in the age range from 10 to 19 years inclusive [20]. As for juvenile individuals who take narcotic or psychotropic drugs, the law provides the request for medical assistance from their parents and guardians only (paragraph 5) [29]. In our opinion, it is advisable to provide for the possibility to have the right to make decisions independently and contact the public health institutions for rehabilitation and treatment of opioid dependence. To implement this proposal, it is desirable to remake part 3, paragraph 5 of the order of the Ministry of Healthcare of Ukraine of March, 27, 2012 № 200 "On approval of the Procedure for conducting substitution maintenance therapy for patients with opioid dependence" [29] in the following way: "Inclusion in substitution maintenance therapy of patients under the age of fourteen years is implemented on the basis of the application of their parents or legal representatives (guardians) provided that these minors have the conditions described in clause 6 of this Procedure, or on the basis of the informed agreement of such people". In addition, the above changes will match the standards of Art. 38 of the Law of Ukraine "On Fundamentals of Ukrainian Legislation on Healthcare" [21], regulating the provision that every patient aged 14 and older who applied for medical assistance is entitled to free choice of a doctor if he can offer his services and choose a method of treatment in accordance with recommendations of doctor.

The right to medical care for drug-addicted patients, according to the Ukrainian Parliament Commissioner for

Human Rights, is often violated [35]. There are facts of violations of the rights of drug addicts, which are expressed in: denial of medical assistance [19]; illegal provision of medical information [22]; "Violation of the right to medical care" and "discrimination based on health"; systematic and unreasonable examinations of program participants (both drug users and social workers) at the sites of the harm reduction program; inability to take measures to eliminate or prevent withdrawal symptoms; refuse to ensure the continuity of SMT in the event of the detention of people dependent on drugs, or their staying in places of imprisonment. For drug addicts, the timely provision of medical assistance is extremely important, especially with regard to the relief or prevention of withdrawal syndrome, which is associated with incredibly strong physical and mental suffering [11]. The special report of the Ukrainian Parliament Commissioner for Human Rights in 2013, including the implementation of the right to protect the health of drug dependent people, was devoted to the problem of access to medical services in penitentiary facilities [34].

Despite the fact that the Penal Enforcement Code of Ukraine declares and details "the right to health protection" in Article 8 "... convicts who have mental disorders and behavior because of the use of alcohol, narcotic drugs, psychotropic substances or their analogues or other intoxicating agents, can get treatment for these diseases with their written consent" [16], the rights of this category of people are often ignored. By 2016 in Ukraine only in 48 penal institutions there are drug treatment rooms, that provide preventive, medical and diagnostic and rehabilitation medical assistance. Convicts in need of drug treatment receive general supportive treatment [20]. Thus, patients have no access to SMT, also for patients who previously had received SMT and were convicted, the continuity of participation in SMT programs is disrupted.

It should be noted that the national legislation provides for the interaction of health care institutions, internal affairs agencies, remand centers and penitentiary institutions to ensure continuity of treatment with SMT drugs [26]. In our opinion, several provisions of this document require the clarification: (a) there is no determination to continue the provision of SMT after sending convicts from the detention center to jail; (b) the situation is also difficult with drug addicts sent in the pre-trial detention center, who previously did not receive SMT and proper narcological care. Drug treatment for such prisoners is provided only in urgent need. To provide it, a drug treatment team must be called out from a specialized health care institution [26]. Based on the analysis of the procedure for providing medical care to prisoners sentenced to be jailed, outpatient drug treatment for such patients is not granted because of the absence of a doctor-expert in narcology in the medical section of the penitentiary institution [27].

Conclusions. The analysis of the national legislation regulating the right to protect the health of people, who take narcotic drugs and psychotropic substances, lets us to state that this category of people faces a number of

problems in the implementation of this right that require immediate resolution. Among them, the most relevant are: (1) incomplete provision of quality free medical care to people who take narcotic drugs or psychotropic substances for medical reasons; (2) unimplementation of rehabilitation programs for people who take narcotic drugs or psychotropic substances for medical reasons; (3) the lack of the right of minors who take narcotic drugs or psychotropic substances, from the age of 14 to make their own decisions and apply to public health institutions for the treatment of drug addiction; (4) violation of the continuity of SMT programs; (5) the lack of introduction of SMT programs in penal institutions.

REFERENCES

1. Всемирный доклад о наркотиках 2010 года [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://www.un.org/ru/development/surveys/docs/drug2010.pdf>
2. Всемирный доклад о наркотиках 2012 г. [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_Russian_web.pdf
3. Всемирный доклад о наркотиках 2015 года [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://www.un.org/ru/development/surveys/drugs.shtml>
4. Всемирный доклад о наркотиках 2016 года [Электрон. ресурс]. Режим доступа: https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR_2016_ExSum_russian.pdf
5. Всемирный доклад о наркотиках 2017 года [Электрон. ресурс]. Режим доступа: https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR_2016_ExSum_russian.pdf
6. Всеобщая декларация прав человека: принята и провозглашена в резолюции 217 А (III) Генеральной Ассамблеи от 10 декабря 1948 года: міжн. докум. від 10.12.1948 р. // http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/995_015
7. Гладун З. С. Законодавство України про охорону здоров'я: поняття, зміст, проблеми і перспективи / З. С. Гладун // Законодавство України про охорону здоров'я : зб. нормативних актів. – К. : Юрінком Інтер. – 2000. – С. 8.
8. Гладун З. С. Права людини у сфері охорони здоров'я / З. Гладун // Вісник Львівського університету. Серія юридична. – Випуск 40. – Львів, 2004. – С. 9.
9. Глашев А. А. Медицинское право: практ. рук-во [для юристов и медиков] / А. А. Глашев. – М.: Волтерс Клувер, 2004. – С. 14.
10. Декларация о политике в области обеспечения прав пациента в Европе // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2013. – № 1. – С. 6-11.
11. Дотримання прав вразливих груп населення (наркозалежні та працівники комерційного сексу) у діяльності правоохоронних органів : [аналіт. звіт за результатами дослідження] / Ю. Белоусов, З. Швець, В. Семенюк, В. Чупров, С. Швець. – К.: Паливода А.В., 2016. – С. 25.
12. Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод: міжн. докум. від 04.11.1950 р. // Офіц. вісн. України. – 2006. – № 32. – С. 270.
13. Конвенція про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини: міжн. докум. від 04.04.1997 р. [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_334/card6#Public
14. Конвенція про права дитини: міжн. докум. від 20.11.1989 р. // [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/994_334/card6#Public

gov.ua/laws/show/995_021

15. Конституція України від 28.06.1996 р. № 254к/96-ВР // Відом. Верхов. Ради України. – 1996. – № 30. – Ст. 141.

16. Кримінально-виконавчий кодекс України: Кодекс України від 11.07.2003 р. № 1129-IV // Відомості Верховної Ради України. – 2004. – № 3-4. – Ст. 21.

17. Медичне право України: підручник Стеценко С.Г., Стеценко В.Ю., Сенюта І. Я. / за заг. ред. С.Г. Стеценко. – К. Вид «Правова єдність», 2008. – С.103.

18. Міжнародний пакт про економічні, соціальні і культурні права: міжн. докум. від 16.12.1966 р. // [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/995_042

19. Муканова А. Права людини в галузі охорони здоров'я / А. Муканова, А. Бущенко. – Харків: Права людини, 2011 р. – С.111.

20. Національний звіт за 2017 рік щодо наркотичної ситуації в Україні (за даними 2016 року) // [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ummda.org.ua/attachments/>

21. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 р., № 2801-ХІІ // Відом. Верхов. Ради України. – 1993. – № 4. – Ст. 19.

22. Питання сучасної наркополітики України: права людини та доступ до лікування / Одеська правозахисна група «Верітас» – Х.: Права людини, 2011 р. – С.76 – 77.

23. Подход к проблеме наркотиков с точки зрения здравоохранения и прав человека: Рекомендации ЮНЭЙДС для специальной сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по мировой проблеме наркотиков / ЮНЭЙДС 2015. [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: https://www.unodc.org/documents/ungass2016/Contributions/UN/UNAIDS/UNAIDS_Rus.pdf

24. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «наркологія»: наказ МОЗ України від 21.09.2009 р., № 681 [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090921_681.html

25. Про затвердження Положення про Міністерство охорони здоров'я України: пост. КМ України від 25.03.2015 р., № 267 // Офіц. вісн. України. – 2015. – № 38. – Ст. 1141.

26. Про затвердження Порядку взаємодії закладів охорони здоров'я, органів внутрішніх справ, слідчих ізоляторів і виправних центрів щодо забезпечення безперервності лікування препаратами замісної підтримувальної терапії: наказ МОЗ України, МВС України, Мініюстиції України, ДСКН України від 22.10.2012 № 821/937/1549/5/156 / [Електрон. ресурс] – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1868-12>.

27. Про затвердження Порядку надання медичної допомоги засудженим до позбавлення волі від 15.08.2014 р. № 1548/5/572: наказ Мініюстиції України, МОЗ України 15.08.2014 р. № 1348/5/572 [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0990-14>

28. Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я: пост. КМ України від 13 травня 2013 р. № 333 // Офіц. вісн. України. – 2013. – № 37. – Ст. 1303.

29. Про затвердження Порядку проведення замісної підтримувальної терапії хворих з опіоїдною залежністю: наказ МОЗ України від 27.03.2012 р., № 200 // Офіц. вісн. України. – 2012 № 48. – Ст. 1901.

30. Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживання ними: Закон України від 15. 02. 1995 р., № 62/95 – ВР // Відом. Верхов. Ради України. – 1995. – № 10. – Ст. 62.

31. Про Кабінет Міністрів України: Закон України від 27.02.2014 р. №794-VII // Відом. Верхов. Ради України. – 2014. – № 13. – Ст. 222.

32. Про місцеві державні адміністрації: Закон України від 09.04.1999 р., № 586-XIV // Відом. Верхов. Ради України. – 1999. – № 20 – 21. – Ст. 190.

33. Про Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини: Закон України від 23.12.1997 р., № 776/97-ВР // Відом. Верхов. Ради України. – 1998. – № 20. – Ст. 99.

34. Стан забезпечення права на медичну допомогу у слідчих ізоляторах Державної пенітенціарної служби України: Спеціальна доповідь з питань реалізації національного превентивного механізму / Уповноважений Верховної Ради України з прав людини: Офіційне видання. – К., 2013. – С. 34.

35. Щорічна доповідь Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини про стан додержання та захисту прав і свобод людини і громадянина в Україні. – К., 2015. – С. 202.

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF DRUG ADDICTS RIGHT TO HEALTH PROTECTION (SEPARATE ASPECTS)

¹Shevchuk O., ²Rzhevskia O., ²Korop O., ³Pyliuha L.

¹Yaroslav Mudryi National Law University; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; ³National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

The purpose of the research is to analyze specific problems of the realization of the right to protect the health of people who take narcotic drugs or psychotropic substances.

To achieve this goal, statistics have been analyzed on the number of people using narcotic drugs or psychotropic substances (including drug-addicted children) placed on medical records and the number of their applications for medical care. It has been found out that people in this category often face a denial of medical care that causes extremely strong physical and mental suffering.

The analysis of the understanding of the legal design of the «right to health care» in the scientific literature, national legislation and international legal documents was made.

State institutions and local authorities providing «the right to health care» of people taking narcotic or psychotropic drugs are singled out. The absence of grounds for restricting the right to protect the health of people who take narcotic or psychotropic drugs who are not registered is justified. In the course of the research, it was found out that people who take narcotic drugs or psychotropic substances are more likely than other patients to need medical assistance and, when requesting the right to health care, face a number of problems that require immediate solution: incomplete provision of quality free medical care; unimplementation of rehabilitation programs for such categories of patients; the lack of the right of children who take narcotic drugs or psychotropic substances to make their own decisions at the age of 14 and apply to public health institutions for the treatment of drug addiction;

violations of the continuity of SMT programs and their absence in penal institutions for drug dependent people. It was proposed to introduce a number of changes in the relevant normative legal acts.

Keywords: drug addiction, narcotic and psychotropic drugs, rights to health care, medical care.

РЕЗЮМЕ

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРАВА НА ОХРАНУ ЗДОРОВЬЯ НАРКОЗАВИСИМЫХ ЛИЦ (ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)

¹Шевчук О.М., ²Ржевская О.А., ²Короп О.А.,
³Пилюга Л.В.

¹Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого; ²Харьковская медицинская академия последипломного образования; ³Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Целью исследования является анализ отдельных проблем реализации права на охрану здоровья лиц, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества.

Для достижения указанной цели проанализированы статистические данные, касающиеся количества лиц, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, в том числе наркозависимых детей, поставленных на медицинский учет, и количество их обращений за медицинской помощью.

Выявлено, что лицам данной категории часто отказывают в предоставлении медицинской помощи, что влечет за собой чрезвычайно сильные физические и нравственные страдания.

Проведен анализ понятия правовой конструкции «право на охрану здоровья» в научной литературе, национальном законодательстве и в международно-правовых документах. Выделены государственные и органы местного самоуправления, обеспечивающие «право на охрану здоровья» лиц, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества. Обосновано отсутствие основания для ограничения права на охрану здоровья лиц, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества, не состоящих на учете. В процессе исследования установлено что лица, потребляющие наркотические средства или психотропные вещества, чаще других пациентов нуждаются в медицинской помощи и при осуществлении права на охрану здоровья встречаются с проблемами, требующими незамедлительного решения: неполное обеспечение качественной бесплатной медицинской помощи; отсутствие реализации реабилитационных программ для пациентов этой категории; отсутствие права детей в возрасте 14 лет, употребляющих наркотические средства или психо-

тропные вещества, самостоятельно принимать решения и обращаться в государственные учреждения здравоохранения для лечения наркозависимости; нарушения обеспечения непрерывности программ заместительной поддерживающей терапии, отсутствие их в учреждениях исполнения наказаний для наркозависимых лиц. Авторами предложено внесение ряда изменений в соответствующие нормативно-правовые акты.

რეზიუმე

ნარკოტიკული ნივთიერებების მომხმარებელთა ჯანმრთელობის დაცვის უფლების განხორციელება (ცალკეული ასპექტები)

¹ო. შევჩუკი, ²ო. რევესკაია, ²ო. კოროპი, ³ლ. პილიუგა

¹იაროსლავ ბრძენის სახ. ეროვნული სამართლის უნივერსიტეტი; ²ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ³ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნარკოტიკული ან ფსიქოტროპული ნივთიერებების მომხმარებელთა ჯანმრთელობის უფლების დაცვის რეალიზაციის ანალიზი.

გაანალიზებულია სამედიცინო აღრიცხვაზე აყვანილი ნარკოტიკული საშუალებების ან ფსიქოტროპული ნივთიერებების მომხმარებლების (მათ შორის ბავშვების) სტატისტიკური მონაცემები.

გამოვლინდა, რომ ისინი ხშირად უარს ღებულობენ სამედიცინო დახმარებისათვის, რაც იწვევს მძიმე ფიზიკურ და ფსიქოლოგიურ განცდებს.

სამეცნიერო ლიტერატურაში, ეროვნულ კანონმდებლობაში და საერთაშორისო სამართლებრივ საბუთებში გაანალიზებულია სამართლებრივი კონსტრუქციის ცნება - “უფლება ჯანმრთელობის დაცვაზე”. გამოყოფილია სახელმწიფო და ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანიზაციები, რომლებიც უზრუნველყოფენ ნარკოტიკული საშუალებების ან ფსიქოტროპული ნივთიერებების მომხმარებლების “ჯანმრთელობის დაცვის უფლებას”. დასაბუთებულია იმ პირთა ჯანმრთელობის დაცვის უფლების უზრუნველყოფის აუცილებლობა, რომლებიც არ არის აყვანილი აღრიცხვაზე.

კვლევის პროცესში დადგენილია, რომ აღნიშნული კატეგორიის პირვნებებს სხვა პაციენტებთან შედარებით უფრო ხშირად ესაჭიროებათ სამედიცინო დახმარება, მაგრამ აწყდებიან მთელ რიგ პრობლემებს უფასო სამედიცინო დახმარების და რეაბილიტაციის დაუყოვნებლივ მიღების საკითხში. ასევე, ხშირად ირღვევა 14 წლის ნარკოტიკის მომხმარებელი ბავშვთა უფლება დამოუკიდებლად მიმართონ სახელმწიფო ჯანდაცვის ორგანიზაციებს მკურნალობისათვის. აღინიშნება

დარღვევები ჩანაცვლებითი შემანარჩუნებელი თერაპიის პროგრამის განხორციელებაში და ამ პროგრამის რეალიზაციის არარსებობა სასჯელ

აღსრულების დაწესებულებებში. ავტორების მიერ შემოთავაზებულია რიგი ცვლილებების შეტანა შესაბამის ნორმატიულ სამართლებრივ აქტებში.

STUDY OF PHYSICAL AND TECHNOLOGICAL FEATURES AND CHEMICAL COMPOSITION OF CLAYS PREVALENT IN ADJARA REGION

Gaprindashvili A., Berashvili D., Mikaia G., Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Georgia is reach of useful natural, endemic resources, which are not untapped but is not studied also. Their reveal, study and develop using methods is one of the most important issues as in Modern Medicine also in Cosmetology.

No one from the Earth's resources has such a broad, important and versatile use as clays. They are widely used in medicine and cosmetology – as a natural as well processed form, they are used: in Balneology and Resorts Therapy, for treatment of bone-joint and rheumatic disease, various types of skin diseases, clay has ability to absorb toxins and airs [3,6,8,12]. Beside this it's very interesting to use them as an auxiliary means and a base in various soft and solid medicinal forms, because it is very difficult to find an auxiliary mean, which has both curable and auxiliary fitches [5].

Adjara is one of the most interesting regions of the clay resources. Here, a local population and many tourists use clays arbitrarily, despite the fact that their chemical composition and medical properties have not been studied and it is only on the traditional medicine level. In the literature available to us, we have not found the data about the clays widespread in Adjara Region [1,9,11].

That's why the most actual problem in medicine and pharmacy is to research the clays widespread in Adjara for further usage in medicine and cosmetology [4,7,10].

Material and methods. For research we have chosen three samples of clays from different regions of Adjara: №1 Clay Beshumi, №2 Clay Chirukhi and №3 Clay Keda. On upper mentioned samples we made further researches: Determination of physical and technological characteristics, which was conducted at the base of Tbilisi State Medical University included [2]:

Fractional content and particle size of samples was determined of using a strainer analysis method. we have dried the samples to the constant weight, then took about 20 g of each sample and put them on the collection of different size on strains with a diameter (3,0 mm, 2,0 mm, 1,0 mm, 0,5 mm, 0,2 mm, 0,1 mm). we divided the factions and each faction was calculated.

Determination of solid (volumetric) density was researched by the special device. Initially the samples were

strained in a 2 mm diameter strainer. Then the samples were weighed and placed in the measuring cylinder. We adjusted the vibration amplitude (35-40mm) by the regulating bolt; vibration frequency was regulated by transformer 100 vb / min. Then we turned on the device and watched the powder level in the cylinder. When the level became a constant we switch off the tool and wrote down the meaning. Solid density was calculated for each sample by formula:

$$\rho\delta = \frac{m}{V}$$

Absolute density was determined by pycnometer. we fill 5ml pycnometer by 100 ° C dried powder sample and damped it with water (ethanol). For each sample we have calculated the absolute density by the following formula:

$$\rho = \frac{m * \rho_{liq.}}{m + m_1 + m_2}$$

Comparative density is determined by the conforming of solid (volumetric) density with the absolute density:

$$\zeta = \frac{\rho\delta}{\rho} * 100$$

Fluidity (friability) is the ability of floured mass to flowing down from funnel by force of its own and ensure the equal filling of matrix. Friability is determined by using a vibrating device, and calculated by the following formula:

$$V_{fl.} = m/t - 20$$

Petrological studies and X-ray diffraction was conducted on the base of Tbilisi Technical University, faculty of Geology and covered micro and macroscopic analyzes of samples, as well as determining the essence and quantity of individual mineral phases. The survey was carried out by polarization microscope Amscope PZ300T-5M and was implemented according the standard guidebook. X-ray diffraction was conducted with DRON-3.

Determination of existence amino and fatty acids has been undertaken on the base of Tbilisi State Medical University, the method was thin layer chromatography. (tlc).

Study sample clay Beshumi. We used attached layer plates of silicate (LSL 5/40) and silufol plates (silufol uv 254). For the (tlc). We prepared the silicate plates in the following way: 30 g. (5/40 silicate + 13% gypsum) put in the 100 ml of flask, add 90 ml distilled water, received suspension pasted on the glass plate of various size 5X10 or 10X20. Dried the plates on the air and then activate them in the dryer closet on 100-105c during 20 minutes. For thin layer chromatography we used following systems of solvents: for amino acids Butanol-acetic acid-water (6:2:2) for paper chromatography (4:2:1); For fatty acids Petrolane ether-diethyl ether-icy acetic acid (85:14:1). We used the following reagents to disclose the substances: for amino acids 1% Ninhydrine alcohol, for fatty acids iodine steam and 50% sulfuric acid.

To determine the qualitative composition of amino and fatty acids, we used the Spirit, Acetone and Hexane extracts of clay Beshumi.

Identification of amino and fatty acids where made by comparing RF-size to the standard amino acids.

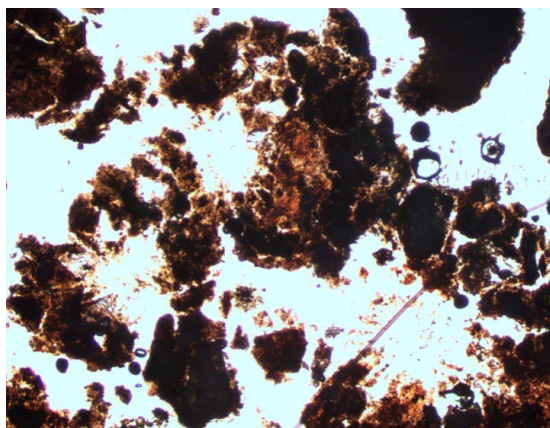
Results and their discussion. Consequently, from studying physical features we determined that mostly fractional content of our samples are from 0.5 to 1 mm. particle size. Humidity was 15%, according to density and fluidity our samples belongs to middle heaviness $1100 > \rho > 600 \text{ kg/m}^3$ and high friable powders.

Results for Petrographic studies: sample №1. Clay Beshumi

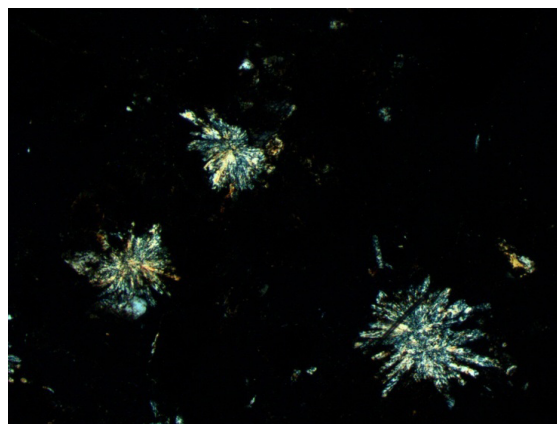
Macroscopic Description: Macroscopically rock is light gray, crumbly, does not to react with hydrochloric acid.

Microscopic description: Microscopically the main mass is clay, (presumably derived from feldspar), rarely intersect plagioclase grains which is almost completely replaced by clay-substance rarely found in plagioclase grains, which are polysynthetically intertwined, In the clay plagioclases and the outer spare area is well exposed ore mineral inserts (big amount). There is also gypsum with a shape of fireworks and contains a very small amount of quartz.

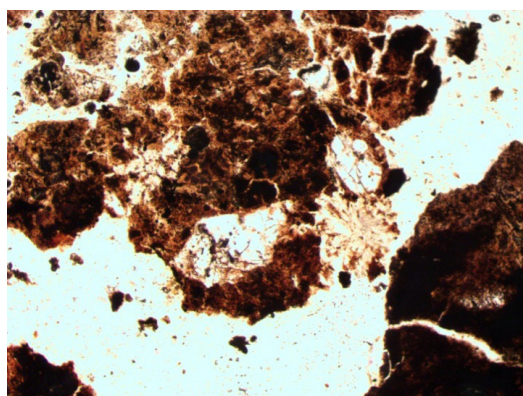
Fig. 1. Microphotoes of sample №1



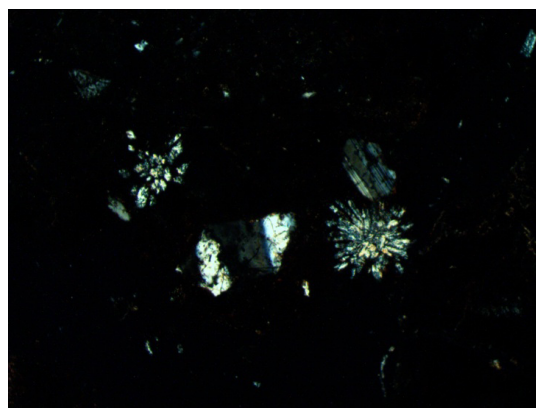
One nicole(-)



cross nicole (+)



One nicole(-)



cross nicole (+)

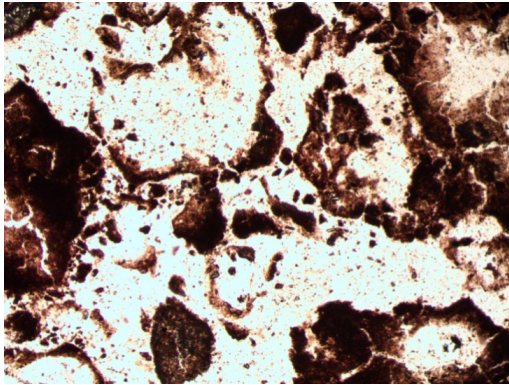
Macroscopic Description: Macroscopically rock is yellowish, porous, reacts with hydrochloric acid actively.

Microscopic Description: Microscopically the rock has a distinct porous texture, there is represented various forms of clay-carbonate grains the middle parts of which are emptiness, the connecting mass of such grains

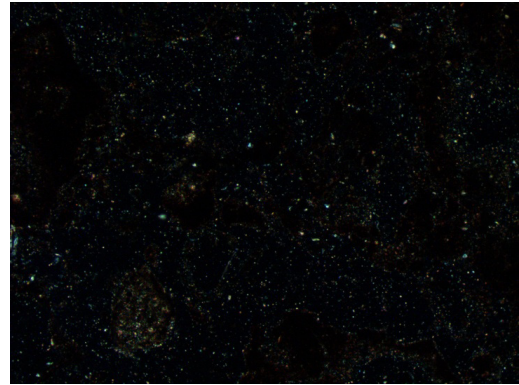
is the tiny dispersing carbonate, rarely is found iron rust small areas.

Fig. 2. Microphotoes of sample №2

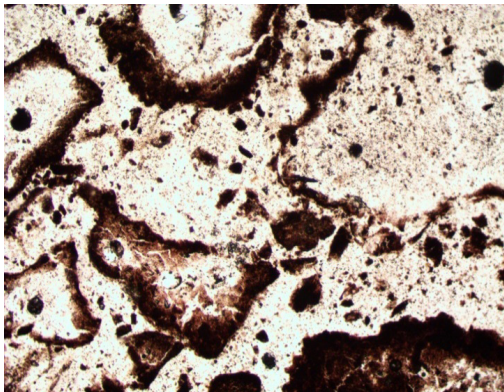
Macroscopic Description: Macroscopically rock is dark



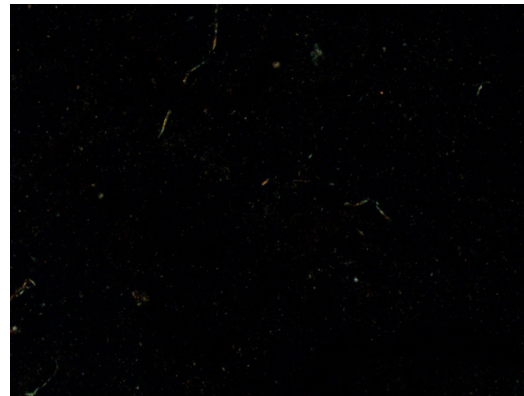
One nicole(-)



cross nicole (+)

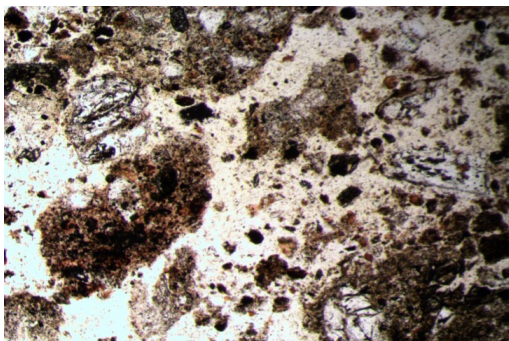


One nicole(-)

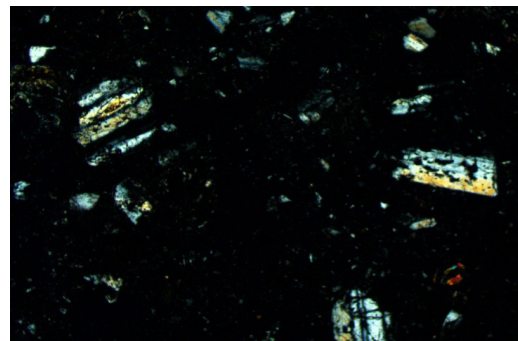


cross nicole (+)

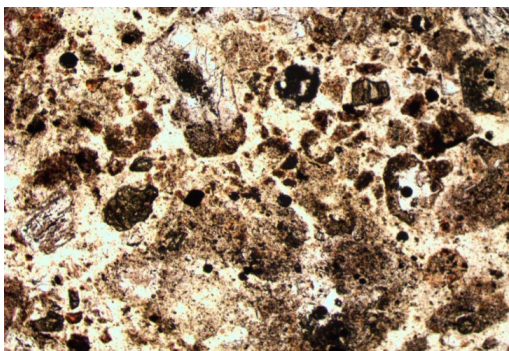
color, fine-grained, crumbly, does not reacts with hydrochloric acid.



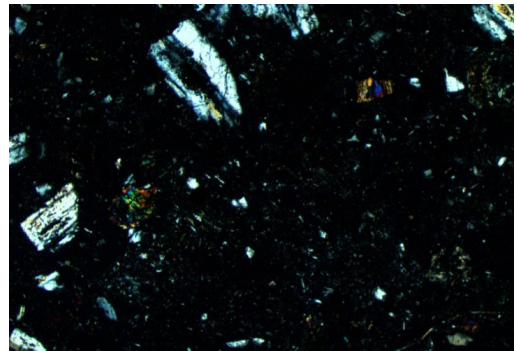
One nicole(-)



cross nicole (+)



One nicole(-)



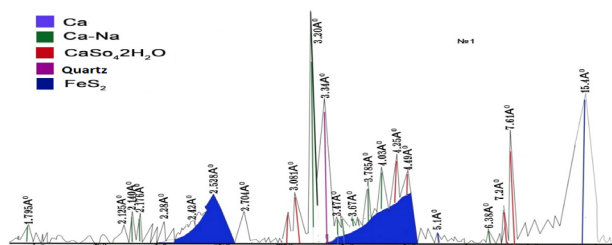
cross nicole (+)

Fig. 3. Microphotoes of sample №3

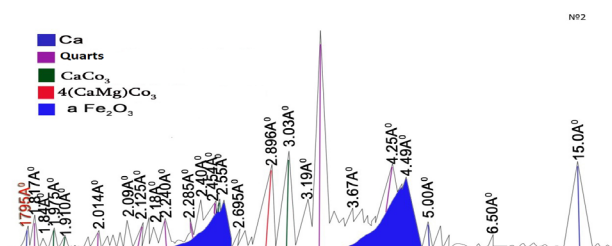
Microscopic Description: Microscopically rock is uneven grained, with a multi-component structure. On the background of the main mass, there is a different sized crystal of plagioclases, which are polysynthetically intertwined. On the whole rock is small-pored and contains small crystals of plagioclases and quartz. Such areas are similar to the structure of the effusive rocks. It should be noted that the only two grains of pyroxene are found in the sample. There is a big amount of ore mineral, which represents the main mass of the rock.

Results for X-ray diffraction: Samples №1, №2 and №3 were analyzed with x-ray diffraction for the purpose of determining the number of minerals included.

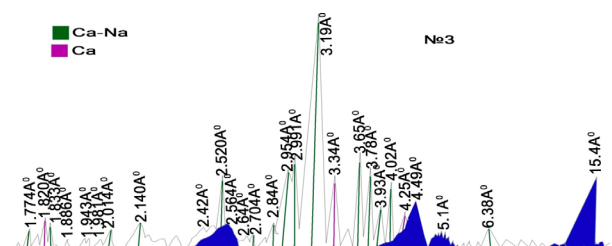
In sample №1 is clearly observed: Ca-montmorillonite (4.49 Å, 15.4 Å), Ca-Na feldspar (3.20 Å, 4.03 Å), gipsy (3.08 Å) quartz (4.25 Å) and pyrite on trace level.



In sample №2 is clearly observed: Ca-montmorillonite (4.49 Å, 15.4 Å), quartz (4.25 Å, 3.34 Å), calcite (3.03 Å), dolomite (2.89 Å) and hematite (3.67 Å).



In sample №3 is clearly observed: Ca-montmorillonite (4.49 Å, 15.4 Å), Ca-Na feldspar (6.38 Å, 4.02 Å).



As it is shown from the above results, in our study samples were discovered significant quantity of minerals: Ca-montmorillonite, Ca-Na feldspar, quartz, calcite,

dolomite, gipsy and hematite.

Identification of amino and fatty acids were determined according by reagents of witnesses and RF-scale. To compare with standard samples by colored spots and RF-scale, there were not discovered the main classes of characteristics of amino and fatty acids.

REFERENES

1. ა. ბაკურიძე, ა. ბოჭაძე, ვ. ვანნაძე, ვ. მშვილდაძე, ღ. ბაკურიძე, დ. ბერაშვილი აჭარის რეგიონის ბუნებრივი რესურსების კვლევის შედეგები და სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენების პერსპექტივები. საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის გამსვლელი სხდომა აჭარაში 2014 წ. 3-5 ივლისი; 123-142.
2. ა. ბაკურიძე. წამალთა ტექნოლოგია. 2009: 310.
3. ა. გაფრინდაშვილი, თ. მასიუკოვიჩი, ი. აბულაძე, Emine Akuz Turumtay, ნ. კაკულია, ღ. ბაკურიძე, ა. ბაკურიძე. კურორტ ბეშუმის მინერალური რესურსების შესწავლა სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენების მიზნით. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა. თბ. 2013; 5: 14-16.
4. გ. ხომერიკი, ტ. ტუსკია. აჭარის გეოლოგიური აგებულება და სასარგებლო wiaRiseuli. 2005; 111.
5. Gaprindashvili A., Berashvili D., Mikaia G. Study phisical, chemical and technological properties and chemical composition of clays spread in Adjara region. 5th International Conference of Young Scientists CHEMISTRY TODAY. September 18-21. 2016. Tbilisi Georgia. 125-126p
6. Kakulia N., Bakuridze A., Tarkhan-Mourav, Berashvili D., Okujava M. Balneological Resources and Resorts of Georgia. European Journal of physical and Rehabilitation Medicine v.52 –suppl.1 No 2 april 2016
7. Masiukovich T. Gaprindashvili A. Kakulia N. Antelava N. Surmanidze R. Berashvili D. Bakuridze A. Study of Mineral Resources of Adjara (Peloids, Clays, Waters) with The Purpose of Their Application in Medical (Balneological) and Pharmaceutical Practice. The 70 General Assembly and International Scientific Congress of the World Federation of Hydrotherapy and Climatotherapy «Thermal Clusters» Ischia Porto (Naples, Italy) 15-20 October 2017.
8. Mikaia G. ,Masiukovich T., Gaprindashvili A., Kakulia N., Qurdiani N., Alavidze Z., kamkamidze G., Bakuridze A. The study of the mineral resources spread in Adjara region for the purpose of their use in medicine. PHARMACEUTICAL SCIENCES IN XXI CENTURY. II international scientific conference. Tbilisi, Georgia, May 2-4; 2014: 63-64.
9. Masiukovich T., Gaphrindashvili A., Tsercvadze A., Berashvili D. Mineral Resources (Peloids and Clays) of Adjara Region. 3 rd International Conference on Pharmaceutical Sciences Tbilisi, Georgia. 29-31 May, 2015.
10. Avaakumova N.P., Krivopalova M.A., Jdanova A. Pro- and antioxidant properties of peloids' huminic acids. // Ecology and Life. 16 Interm. Scientific-practical conference. Penza. 2009. pp. 6-9.
11. Phutkaradze N., Gotsiridze R., Mepharishvili N., Berashvili D., Bakuridze A. Search for sulfide peloids in Adjara region and their characteristics. Allergology and immunology 2012;13(3).
12. Масиукович Т. В., Гаприндашвили А. В. Какулия Н. А. Берашвили Д.Т. Бакуридзе А.Д. Изучение минерального состава пелоидов, распространенных в Кобулетском районе. Georgian Medical News 2013; 3(216): 60-64.

SUMMARY

STUDY OF PHYSICAL AND TECHNOLOGICAL

FEATURES AND CHEMICAL COMPOSITION OF CLAYS PREVALENT IN ADJARA REGION

Gaprindashvili A., Berashvili D., Mikaia G., Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The Region of Adjara is one of the most interesting region by existence of mineral resources, which is not only untapped also not studied. At this stage of study, our purpose was: to research physical features and a chemical composition of biologically active substances in the clays spread in Adjara. In particular, we determined the fractional content and particle size of samples, density, humidity, fluidity, Petrographic studies and X-ray diffraction, also existence of amino and fatty acids.

X-ray diffraction and petrographic studies were conducted on the base of Mining Geology Faculty of Georgian Technical University. There was used the polarization microscope Amscope PZ300T-5M and DRON-3. Determination of existence amino and fatty acids has been undertaken on the base of Tbilisi State Medical University, the method was chromatography on the thin layer.

Consequently, from studying physical features we determined that mostly fractional content of our samples are from 0.5 to 1 mm. particle size. Humidity was 15%, according to density and fluidity our samples belong to middle heaviness $1100 > p > 600 \text{ kg/m}^3$ and high friable powders. As for X-ray diffraction and petrographic studies, there was discovered significant quantity of minerals: Ca-montmorillonite, Ca-Na feldspar, quartz, calcite, dolomite, gipsy and hematite. Based on the research there was not discovered amino and fatty acids in the clay samples.

Keywords: biologically active substances, clay.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ГЛИНЫ В АДЖАРСКОМ РЕГИОНЕ

Гаприндашвили А.В., Берашвили Д.Т., Микаиа Г.А., Бакуридзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Регион Аджарии является одним из самых интересных регионов Грузии по наличию минеральных ресурсов, которые не только не используются, но и не изучены.

Целью исследования явилось изучение физических особенностей и химического состава биологически активных веществ в глинах, распространенных в регионе Аджарии.

Определены фракционное содержание и размер

частиц образцов, плотность, влажность, текучесть, наличие аминовых и жирных кислот; проведены петрографические исследования и рентгенофазовый анализ.

Петрографические исследования и рентгенофазовый анализ проводились на базе факультета геологии Грузинского технического университета с использованием поляризационного микроскопа Amscope PZ300T-5M и DRON-3. Определение содержания аминокислот и жирных кислот проведено на базе Тбилисского государственного медицинского университета методом хроматографии на тонком слое.

В ходе исследования определено, что основное фракционное содержание представленных образцов составляет от 0,5 до 1 мм, влажность - 15%, в зависимости от плотности и текучести образцы относятся к порошкам средней тяжести $1100 > p > 600 \text{ кг/м}^3$ с высоким показателем рыхлости. Согласно петрографическому исследованию и рентгенофазовому анализу, в образцах обнаружено значительное количество минералов: Са-монтмориллонит, Са-На полевой шпат, калцит, кварц, доломит, гематит. Амино- и жирных кислот в образцах глины не обнаружено.

რეზიუმე

აჭარის რეგიონში გავრცელებული თიხების ფიზიკურ-ტექნოლოგიური თვისებების შესწავლა, ქიმიური შემადგენლობის დადგენა

ა. გაფრინდაშვილი, დ. ბერაშვილი, გ. მიქაია, ა. ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

აჭარის რეგიონი ერთ-ერთი საინტერესოა მინერალური რესურსების არსებობით, რომელიც სადღეისოდ არის აუთვისებელი და შეუსწავლელი.

აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აჭარის რეგიონში გავრცელებული თიხების ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლების დადგენა, კერძოდ, ფრაქციული შემადგენლობა, ნაწილაკების ზომის, ფარდობითი და მოცულობითი სიმკვრივის, ტენიანობის, დენადობის შესწავლა. ჩატარებულია პეტროგრაფიული კვლევა, რენტგენოფაზური ანალიზი, ამინო- და ცხიმოვანი მჟავების შემცველობის დადგენა. პეტროგრაფიული კვლევა და რენტგენოფაზური ანალიზი ჩატარებული იყო თბილისის ტექნიკური უნივერსიტეტის გეოლოგიის ფაკულტეტის ბაზაზე პოლარიზებული მიკროსკოპის Amscope PZ300T-5M-სა და DRON-3-ის გამოყენებით. ამინო- და ცხიმოვანი მჟავების არსებობის დადგენა განხორციელდა თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბაზაზე თხელფენოვანი ქრომატოგრაფის მეთოდით.

კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ საკვლევი ნიმუშების ძირითად ფრაქციულ ნაწილს წარმოადგენს 0.5-დან 1 მმ ზომის ნაწილაკები, ტენიანობა შეადგენს 15%, რაც შეესაბამება სიმკვრივეს და დენადობას, ნიმუშები მიეკუთვნება საშუალო სიმკვრივის ($1100 > \rho > 600 \text{ კგ/მ}^3$) და მაღალი ფხვიერების მქონე ფხვნილებს. რენტგენოფაზური ანალიზის შედეგად აღმოჩენილია მნიშვნელოვანი

რაოდენობის მინერალები, კერძოდ, Ca-მონტმორილონიტი, Ca-Na მინდვრის შპატი, კალციტი, კვარცი, დოლომიტი, ჰემატიტი. რაც შეესაბამება ამინო- და ცხიმოვან მჟავებს, საკვლევი ნიმუშებში მათი არსებობა არ დადასტურდა.

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО АНГИО-

ГЕНИНА ЧЕЛОВЕКА В ГЕЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ НА МОДЕЛИ ПЛОСКОСТНОЙ КОЖНО-МЫШЕЧНОЙ И ЛИНЕЙНОЙ РАНЫ

¹Бокебаев Ж.Т., ¹Кукиев И.С., ²Шульгау З.Т., ²Гуляев А.Е., ³Драганов К.В.

¹АО «Медицинский университет Астана», ²РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК, Астана, Казахстан; ³«Токуда Больница София», Республика Болгария

Благодаря произведенному биотехнологией перевороту в области фармацевтической промышленности, появился новый класс лекарств – биопрепараты, которые представляют собой лекарственные средства, полученные с использованием живых организмов: белки, ДНК-вакцины, моноклональные и пептидные антитела. Для медицинского применения одобрены представлены на фармацевтическом рынке около 50 рекомбинантных терапевтических белков. Кроме того, большое количество белков находится на стадии клинических исследований. Некоторые биопрепараты используются более 20 лет и отнесены к стандартным методам терапии. В течение длительного времени терапевтические белки используются с целью замены или восполнения естественного пула белков в организме человека, особенно если уровень определенного белка снижен или имеющееся заболевание характеризуется полным отсутствием его продукции. Некоторые рекомбинантные белки являются разновидностью собственных белков, тогда как другие не являются точными копиями человеческих белков, однако оказывают аналогичные эффекты на организм. Поиск и разработка новых рекомбинантных белков, аналогов цитокинов, как лекарственных препаратов, в последние годы чрезвычайно интенсифицируется [5,11].

Одним из цитокинов, на основе которых перспективна разработка лекарственных препаратов, является ангиогенин [9]. Ангиогенин – полипептид с молекулярной массой 14 000, обладающий уникальной рибонуклеазной активностью и являющийся мощным стимулятором образования кровеносных сосудов [10]. К настоящему времени описаны следующие потенциально терапевтические свойства ангиогенина – сосудобразующие, небольшие концентрации ангиогенина вызывают быстрое образование в тканях густой

сети капилляров, что улучшает обменный процесс в тканях; способность в очень низких концентрациях стимулировать адгезию и деление клеток эндотелия и фибробластов, в результате чего происходит эпителизация; устойчивость к действию желудочного сока, что определяет возможность его применения при язвенно-эрозивных процессах желудочно-кишечного тракта; способность усиливать неспецифический иммунный ответ [3,7]. Именно эти свойства ангиогенина могут обеспечивать ранозаживляющий эффект. Известно, что ангиогенез является критическим процессом в ходе заживления ран [4]. Вновь образующиеся кровеносные сосуды участвуют в инициации формирования грануляционной ткани и обеспечивают питанием и кислородом вновь образованные растущие ткани. Ангиогенез при репарации тканей – это динамичный процесс, который строго регулируется сигналами со стороны сыворотки крови и внеклеточного матрикса в раневой среде. Ангиогенин, а также сосудистый эндотелиальный фактор роста, кислотные и основные факторы роста фибробластов, β -трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухолей α , тромбоцитарный фактор роста и интерлейкин-8 относятся к числу наиболее мощных ангиогенных цитокинов в ране [6,12]. Их кооперация при регуляции имеет важнейшее значение для заживления раны [8], что определяет перспективность разработки нового лекарственного препарата на основе рекомбинантного ангиогенина. В Национальном центре биотехнологии разработан препарат ангиогенина в виде геля для наружного применения.

Целью исследования явилась оценка ранозаживляющих свойств препарата рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме на моделях плоскостной кожно-мышечной и линейной раны.

Материал и методы. Объектом исследования является гель, содержащий рекомбинантный ангиогенин человека, предназначенный для наружного применения. Компонентный состав: белок «рек-ангиогенин» – 0,0025%; полиэтиленоксид высокомолекулярный – 3,711%; бензоат натрия – 0,04%; вода очищенная – 96,2465%.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Национального центра биотехнологии. Эксперименты проведены на 45 аутбредных крысах самцах, массой 250–300 г. Животные получены из вивария Национального центра биотехнологии, находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе и свободном доступе к воде и пище (ad libitum). Контрольные и опытные животные находились в аналогичных условиях и имели одинаковую исходную среднюю массу.

На 30 белых беспородных крысах самцах создана модель условно асептической полнослойной раны кожи размером 3 см³. Раневую модель создавали у крыс под эфирным наркозом. Животным делали полнослойную кожную рану в шейнолопаточной области путем удаления кожного лоскута с подкожной клетчаткой. Лечение начинали сразу после подсыхания раны.

Экспериментальные животные разделены на 3 исследуемые группы:

I группа (n=10) – контрольная, животные, которым лечение ран не проводилось;

II группа (n=10) – опытная, животные, которым проводилось лечение раневой поверхности препаратом рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме;

III группа (n=10) – сравнения, животные, которым проводилось лечение раневой поверхности препаратом солкосерил.

Динамику заживления ран оценивали по следующим показателям: время отторжения первичного раневого струпа, сроки появления грануляции и их качество, процесс эпителизации по данным визуального осмотра и морфологии.

Исследуемый препарат наносили на раневую поверхность ежедневно, 1 раз в день. С целью забора материала для морфологического исследования половина животных (по 5 животных из каждой исследуемой группы) выводились из эксперимента на 5 сутки после нанесения травмы путем передозировки углекислым газом. Материал забирали на границе здоровой и поврежденной кожи, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина.

После фиксации материал проводили по прописи общеизвестной методики гистологической техники для проводки, затем заливали в воск-парафин. В последующем изготавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 микрон, которые окрашивали гематоксилином и эозином для обзорного исследования и оценки характера морфологических процессов в разных эксперимен-

тальных группах. Все микропрепараты исследовались на микроскопе Axioskop-2 фирмы Carl Zeiss.

У оставшихся животных (по 5 животных в каждой исследуемой группе) оценивали сроки заживления ран, которые фиксировали по моменту отпадения струпа и наличия под ним покрытого эпителием дефекта.

Линейные раны у 15 крыс самцов получали следующим образом: в области спины наносили резаную рану длиной 3 см до собственной фасции [2]. Раневую модель создавали у крыс под эфирным наркозом.

Экспериментальные животные разделены на 3 исследуемые группы:

I группа (n=5) – контрольная, животные, которым лечение ран не проводилось;

II группа (n=5) – опытная, животные, которым проводилось лечение раневой поверхности препаратом рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме;

III группа (n=5) – сравнения, животные, которым проводилось лечение раневой поверхности препаратом солкосерил.

Исследуемый препарат наносили на раневую поверхность ежедневно, 1 раз в день. С целью забора материала для морфологического исследования половина животных (по 5 животных из каждой исследуемой группы) выводились из эксперимента на 5 сутки после нанесения травмы путем передозировки углекислым газом. Материал забирали на границе здоровой и поврежденной кожи, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина.

После фиксации материал проводили по прописи общеизвестной методики гистологической техники для проводки, затем заливали в воск-парафин. В последующем изготавливали парафиновые срезы толщиной 5–7 микрон, которые окрашивали гематоксилином и эозином для обзорного исследования и оценки характера морфологических процессов в разных экспериментальных группах. Все микропрепараты исследовали на микроскопе Axioskop-2 фирмы Carl Zeiss.

Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Протокол исследования ранозаживляющих свойств препарата рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме на модели плоскостной кожно-мышечной и линейной раны одобрен локальной этической комиссией Национального центра биотехнологии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6,0». Распределения описывали средним и стандартной ошибкой среднего. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Mann-Whitney U-test [2].

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе исследования на 5 сутки эксперимента морфологическая картина раневого процесса характеризовалась

травматическим воспалением с серозно-фибринозной и нейтрофильной экссудацией, резким расширением сосудов (рис. 1). Кровеносные сосуды были расширены и полнокровны. Края раны покрыты тонким эпителиальным слоем, воспалительная инфильтрация в подлежащей под ним соединительной ткани была тесно связана с воспалительными изменениями дермы в самой ране.

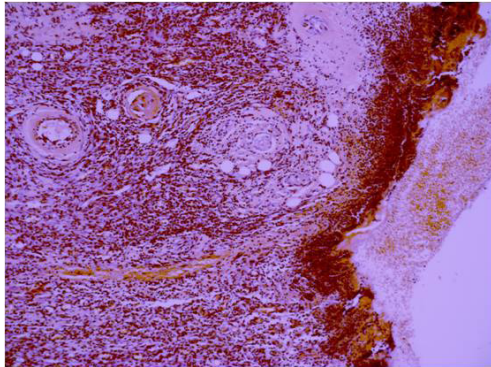


Рис. 1. Морфологическая картина плоскостной раны на 5 сутки в контрольной группе животных, без лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ раз

На 5 сутки эксперимента при обработке раны препаратом рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме фибринозно-лейкоцитарный слой раны был утолщён за счёт равномерного пропитывания гелеподобным веществом (рис. 2). При этом нейтрофильные лейкоциты разрушены. Диффузная воспалительная инфильтрация в дерме выражена слабее в сравнении с контролем, отмечались обширные участки кровоизлияний. Воспалительный инфильтрат проникал в глубокие слои дермы, где выявлялись крупные клетки неправильной формы с базофильными крупными, эксцентрично расположенными ядрами. Вокруг сосудов отмечены многочисленные молодые формы фибробластов. Скорость эпителизации раны при обработке ангиогенином достигала 6–9%.

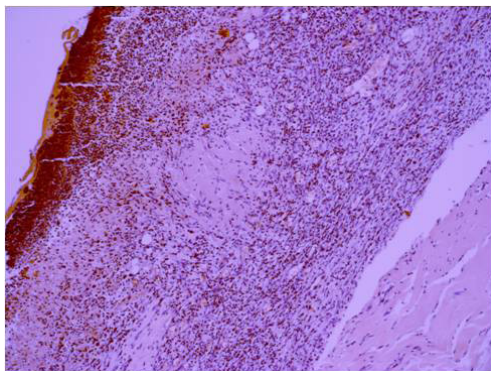


Рис. 2. Морфологическая картина плоскостной раны на 5 сутки в группе животных, леченных препаратом ангиогенина в гелевой лекарственной форме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

При обработке раны препаратом солкосерил на 5 сутки эксперимента фибринозные массы в ране набухшие с равномерно распределенными, включенными гнойными тельцами (рис. 3). Морфологические изменения отличались от контроля меньшей толщиной, плотностью и интенсивностью окраски лейкоцитарного вала. Воспалительная инфильтрация в дерме выражена меньше в сравнении с контролем.

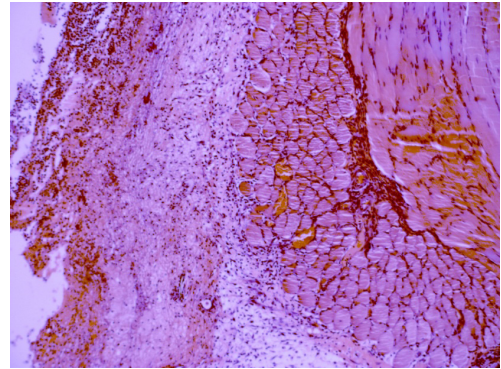


Рис. 3. Морфологическая картина плоскостной раны на 5 сутки в группе животных, леченных солкосерилом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Сравнительное морфологическое изучение динамики раневого процесса на 5 сутки эксперимента в первой фазе заживления – фазе травматического воспаления, выявило в поверхностном фибринозно-лейкоцитарном слое раны, обработанной препаратом ангиогенина в гелевой лекарственной форме, меньшую степень базофилии нейтрофильных лейкоцитов, расположенных в гелеподобной массе лечебного препарата. По всей вероятности, при этом имело место высвобождение катионных белков из лейкоцитарных лизосом, влияющих на развитие инициальных и микроциркуляторных процессов при воспалении.

Кроме морфологических исследований оценивались сроки полной эпителизации плоскостных ран (таблица). Сроки заживления ран фиксировали по моменту отпадения струпа и наличия под ним покрытого эпителием дефекта. Очевидно, что препарат ангиогенин в гелевой лекарственной форме и препарат солкосерил ускоряют заживление плоскостных ран кожи у крыс. В условиях проводимого эксперимента преимущество исследуемого препарата ангиогенина в гелевой лекарственной форме перед препаратом сравнения солкосерил характеризуется достоверным отличием от соответствующих показателей у животных контрольной группы.

Морфологическая картина раны на 5 сутки в контрольной группе исследования характеризовалась воспалительной фазой раневого процесса. Дефект ткани заполнен некротическими массами и покрыт фибринозно-лейкоцитарным слоем различной толщины с много-

Таблица. Влияние препарата ангиогенина в гелевой лекарственной форме на сроки полной эпителизации плоскостных ран

Исследуемая группа	Сроки заживления, сутки	Разница сроков заживления по отношению к контролю, сутки	Ускорение заживления ран по отношению к контролю, %
I контрольная группа, без лечения	19,8±0,63	-	-
II группа, исследуемая - гель ангиогенина	12,1±0,33*#	7,7	39,0
III группа сравнения - препарат солкосерил	15,1±0,42*	3,8	19,2

* $p < 0,05$ по сравнению со значениями у животных контрольной группы;

$p < 0,001$ по сравнению со значениями у животных контрольной группы

численными нейтрофилами и гнойными тельцами (рис. 4). Воспалительный инфильтрат имел умеренную степень выраженности и захватывал мышечные пучки, расположенные в сосочковом слое дермы. В сетчатом слое дермы резко выражен отек и полнокровие кровеносных сосудов. По краям раны наблюдался тонкий регенерирующий эпителиальный пласт, подползающий под некротические массы. Хорошо видна пограничная зона раны с неповрежденной кожной поверхностью.



Рис. 4. Морфологическая картина линейной раны на 5 сутки в контрольной группе животных, без лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ раз

На пятые сутки эксперимента при обработке раны препаратом рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме поверхностный фибринозно-лейкоцитарный слой равномерно пропитан гелем (рис. 5). Грануляционная ткань представлена тонким слоем и характеризуется умеренной степенью зрелости. Наблюдаются небольшие кровоизлияния. По краям раны отмечено усиленное новообразование мелких кровеносных сосудов.

На 5 сутки в группе, получавшей лечение препаратом солкосерил сохранялась массивная фибринозно-некротическая пленка на всем протяжении раневой поверхности. Воспалительная инфильтрация выражена в меньшей степени в сравнении с контролем. Молодая ткань характеризуется началом развития грануляционной ткани с появлением фибробластов и мелких овальной формы сосудов (рис. 6).

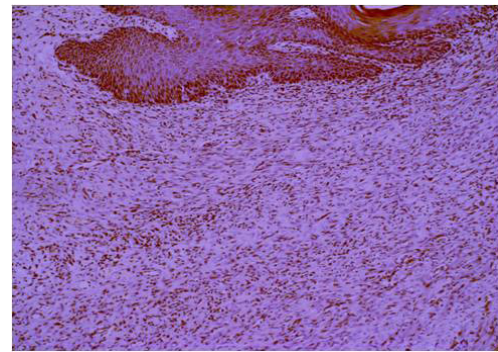


Рис. 5. Морфологическая картина линейной раны на 5 сутки в группе животных, леченных препаратом ангиогенина в гелевой лекарственной форме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

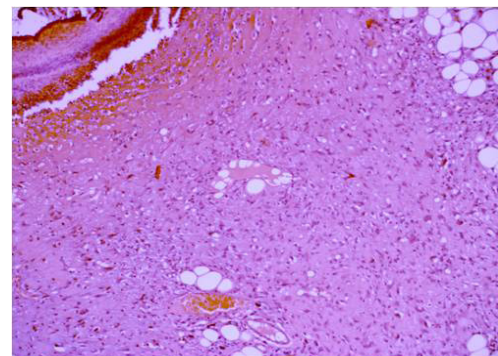


Рис. 6. Морфологическая картина линейной раны на 5 сутки в группе животных, леченных препаратом солкосерил. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Учитывая полиморфизм морфологической картины раневого процесса у особей из различных групп, наиболее благоприятной тенденцией к заживлению отличались раны, леченные препаратом рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме.

Заключение. Таким образом, данные морфологии и сроки полной эпителизации плоскостных ран подтверждают, что препарат ангиогенина в гелевой лекарственной форме обладает выраженной раноза-

живляющей активностью, по изученным параметрам препарат превосходит солкосерил, способствует ускорению заживления плоскостных кожно-мышечных и линейных ран у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Наука, 1963. 151 с.
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.: ил.
3. Goncalves K.A., Silberstein L., Li S., Severe N., Hu M.G., Yang H., Scadden D.T., Hu G.F. Angiogenin Promotes Hematopoietic Regeneration by Dichotomously Regulating Quiescence of Stem and Progenitor Cells. *Cell* 2016; 166(4): 894-906
4. Honda S., Morichika K., Kirino Y. Selective amplification and sequencing of cyclic phosphate-containing RNAs by the cP-RNA-seq method. *Nat Protoc.* 2016; 11(3): 476-489.
5. Kim Y.J., Zhang D., Yang D.C. Biosynthesis and biotechnological production. *Biotechnol Adv.* 2015; 33(6 Pt 1): 717-735.
6. Komolova G.S., Ionova I.I. Biological functions and therapeutic properties of angiogenins. *Eksp Klin Farmakol* 2010; 73(3): 40-44.
7. Noor Z., Burgess S.L., Watanabe K., Petri W.A. Jr. Interleukin-25 Mediated Induction of Angiogenin-4 Is Interleukin-13 Dependent. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153572.
8. Sheng J., Xu Z. Three decades of research on angiogenin: a review and perspective. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2016; 48(5): 399-410.
9. Tang C.H., Guo H.L. Progress in angiogenin and therapeutic angiogenesis [Article in Chinese]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2011; 42(3): 210-213.
10. Tsika A.C., Chatzileontiadou D.S., Leonidas D.D., Spyroulias G.A. NMR study of Met-1 human Angiogenin: (1)H, (13)C, (15)N backbone and side-chain resonance assignment. *Biomol NMR Assign* 2016; 10(2): 379-383.
11. Wang Y., Fan Z., Shao L., Kong X., Hou X., Tian D., Sun Y., Xiao Y., Yu L. Nanobody-derived nanobiotechnology tool kits for diverse biomedical and biotechnology applications. *Int J Nanomedicine* 2016; 11: 3287-3303.
12. Wang X., Wu P., Han C. Advances in the research of mechanisms of promotion of vascularization by angiogenin and its application. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2015; 31(6): 473-475.

SUMMARY

WOUND HEALING PROPERTIES OF THE RECOMBINANT HUMAN ANGIOGENIN IN THE GEL MEDICINAL FORM USED AS A TREATMENT IN THE MODEL OF PLANAL MUSCULOCUTANEOUS AND LINEAR WOUNDS

¹Bokebayev Zh., ¹Kukiyeu I., ²Shulgau Z., ²Gulyayev A., ³Draganov K.

¹JSC “Astana Medical University”, Astana; ²RSE “National Center for Biotechnology” under the Science Committee of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan. Astana, Kazakhstan; ³«Tokuda Hospital Sofia», Republic of Bulgaria

The aim of the study was to evaluate the wound healing properties of the recombinant human angiogenin drug in the gel form on the models of planar musculocutaneous wound and a linear wound. The rats were divided into 3 groups: 1st group – control animals, that did not get any treatment of wounds; 2nd group – experimental, where animals' wound surface was treated with recombinant human angiogenin in a gel medicinal form; and the 3rd group – a comparison group, where animals were treated

with “Solcoseryl” drug. The resulted morphology data and the time of complete epithelialization of planar wounds suggest that the human angiogenin drug in gel form has a pronounced wound healing activity. The latter surpasses the studied parameters of the reference drug “Solcoseryl”, by contributing to the acceleration of healing process of planar musculocutaneous and linear wounds in rats.

Keywords: Angiogenin, wound healing properties.

РЕЗЮМЕ

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА РЕКОМБИНАНТНОГО АНГИОГЕНИНА ЧЕЛОВЕКА В ГЕЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ НА МОДЕЛИ ПЛОСКОСТНОЙ КОЖНО-МЫШЕЧНОЙ И ЛИНЕЙНОЙ РАНЫ

¹Бокебаев Ж.Т., ¹Кукиев И.С., ²Шульгау З.Т., ²Гуляев А.Е., ³Драганов К.В.

¹АО «Медицинский университет Астана», ²РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК, Астана, Казахстан; ³«Токуда Больница София» Республика Болгария

Целью исследования явилась оценка ранозаживляющих свойств препарата рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме на моделях плоскостной кожно-мышечной и линейной раны.

Эксперименты проведены на 45 аутбредных крысах-самцах массой 250-300 г. Крысы были разделены на 3 группы: I группа – контрольная, животные, которым лечение ран не проводилось; II группа – опытная,

животные, которым проводили лечение раневой поверхности препаратом рекомбинантного ангиогенина человека в гелевой лекарственной форме; III группа – группа сравнения, животные, которым проводили лечение раневой поверхности препаратом солкосерил. Данные морфологии и сроки полной эпителизации пло-

скостных ран подтверждают, что препарат ангиогенина в гелевой лекарственной форме обладает выраженной ранозаживляющей активностью, по изученным параметрам превосходит препарат сравнения - солкосерил, способствует ускорению заживления плоскостных кожно-мышечных и линейных ран у крыс.

რეზიუმე

პრეპარატ ადამიანის რეკომბინანტული ანგიოგენინის (გელის ფორმით) ადრეული შეხორცებითი თვისება კანის კუნთოვანი და ხაზოვანი ჭრილობების მოდელზე

¹უ. ბოკებაევი, ¹ი. კუკიევი, ²ზ. შულგაუ, ³ა. გულიაევი, ³კ. დრაგანოვი

¹სააქციო საზოგადოება “სამედიცინო უნივერსიტეტი, ასტანა”; ²რესპუბლიკის სახელმწიფო საწარმო “ბიოტექნოლოგიის ეროვნული ცენტრი”, ასტანა, ყაზახეთი; ³“ტოკუდას საავადმყოფო სოფია”, ბულგარეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპარატის ადამიანის რეკომბინანტული ანგიოგენინის (გელის ფორმით) ადრეულ შეხორცებითი თვისების შეფასება კან-კუნთოვანი და ხაზოვანი ჭრილობების მოდელზე.

კვლევა ჩატარდა 45 250-300 გრ მასის აუტრედის ვირთაგვანზე, რომლებიც, მკურნალობის მეთოდის გათვალისწინებით, გაყოფილი იყო 3 ჯგუფად: I – ჯგუფი (საკონტროლო) შეადგინა ვირთაგვებმა, რომლებსაც მკურნალობა არ უტარდებოდა, II ჯგუფი (საცდელი) – ცხოველები, რომელთაც

ჭრილობის ზედაპირის მკურნალობა უტარდებოდა პრეპარატით - ადამიანის რეკომბინანტული ანგიოგენინით (გელის ფორმით) და III ჯგუფი (შედარებითი) – ჭრილობის ძედაფირის მკურნალობა უტარდებოდა პრეპარატ სოლკოსერილით.

მორფოლოგიური მონაცემები და ბრტყელი ჭრილობის ეპიტელიზაციის ვადები მეტყველებს ანგიოგენინის (გელის ფორმით) დიდ უპირატესობაზე შედარებით სოლკოსერილთან, ჭრილობების ადრე შეხორცების და ვადების შემცირების საკითხში.

EXTRACTION AND CHARACTERIZATION OF HUMIC SUBSTANCES FROM SPHAGNUM PEAT PELOIDS

Tsertsvadze A., Ebraliidze L., Berashvili D., Matchutadze I., Bakuridze A.

*Tbilisi State Medical University, Department of pharmaceutical technology;
GM Pharmaceuticals LTD, Georgia*

Peat peloids are unique natural raw materials which are composed of many biologically active compounds. Peat peloids contain variety of organic compounds which are supposed to be used for therapeutic purposes. Peat peloids, as a result of accumulation of partially decayed vegetation and organic matter in anaerobic area, are formed in a permanent wetland areas with the participation of microorganisms.

Peloids are mainly applied locally. Scientific research has proved that the use of mud-application increases blood circulation, body temperature, skin conductance response, absorption capacity, activates hormones and enzymes. It has been studied that beneficial effects of mud are not only related to its local thermal effects, but also to its chemical composition [9].

Peloids, consisting of organic and mineral substances, are used to treat many degenerative diseases, their beneficial effects are caused by variety of chemical substances which naturally present in peloids.

High content of organic substances, such as chemically and biologically active organic carbon compounds formed by long-term chemical and microbiological processes, provides their application prospects in clinical practice [5,7].

Peat Peloids are predominantly rich with humic substances, which are characterized with high biological activity. Except of humic acids peat peloids also contain: aminoacids, phenol carbon acids, fatty acids, which are formed due to degradation of organic compounds. There are a wide range of micro and macro elements in peat peloids as well.

Value of peat peloids is due to the presence of humic substances. The main components of humic substances are: humic acid, fulvic acids, and humates. Humic substances are the major constituents of peat peloids. They are not a single substances. The structure of humic substances is very complex and consists of high-molecular (humic acid)

and low molecular (fulvic acid) organic substance. They have high molecular mass, the center of which is created by aromatic nucleus, oxygen and nitrogen hetero cycles, the illustration shows a typical structure. This molecule is associated with aliphatic hydrocarbons which are rich in different functional groups. These groups are: carboxyl ($-\text{COOH}$), hydroxyl ($-\text{OH}$), methoxy ($-\text{OCH}_3$), keton ($=\text{CO}$) and amino ($-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$; $=\text{N}-$).

This complex structure provides the physical-chemical properties of peat peloids. Mostly their colloidal, electrochemical, ion exchange, sorption and antioxidant properties are known. Humic substances are characterized with broad spectrum of action: antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, analgesic effects. The effect of humic substances upon the stimulation of neutrophil granulocyte activity has a direct impact on combating bacterial infection due to the increase in the phagocytic ability of white blood cells. The ability of humic substances to prevent growth of the following microorganism strains has been experimentally proved: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Candida albicans*. Humic substances also have ability to impact on human immunity via elimination of toxic substances from human body [13].

Their phenolic groups act as an electron donor, preventing the formation of metals, especially iron and copper-free radicals, they have the ability to link free radicals, heavy metals and form chalet complexes, thus breaking free radicals with lipids oxygen oxidation.

These antioxidant properties are also useful in cosmetic and pharmaceutical applications.

Humic substances protect cells from various types of radiation, including radioactive and UV radiation. Humic acids with high concentrations (100 $\mu\text{g/ml}$) protect the cell from ultraviolet radiation. Humic acids also stimulate enzymatic activity, regenerative processes and have anti-inflammatory activity [3,6,11].

For above mentioned properties of humic substances, their extraction from peat peloids, assay determination and elimination of humification degree is very important in order to evaluate their prospective application for medical, cosmetological and dermatological purposes.

The objective of the research was extraction of humic substances from sphagnum peat peloids, selection of extragent and characterization of humic substances [4,11,14].

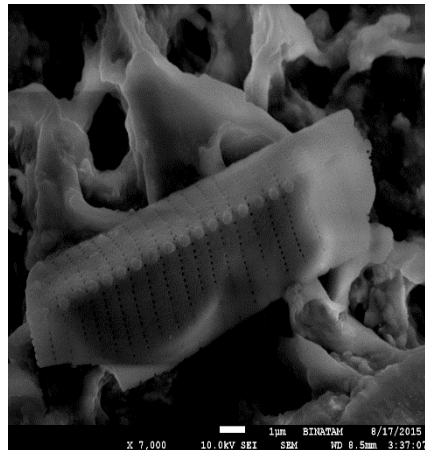
Material and methods. The objects of the research: Kolkheti peat peloids (Ispani, Anaklia, Churia, Chirukhi, Peranga) of different formation phases: 1) Ispani/Sample for peloides from 6,0m; 2) Anaklia /Sample for peloides from 5,0 – 5,5 m; 3) Peranga/Sample for peloides from 0,5-1,0 m; 4) Chirukhi/Sample for peloides from 2,0 – 2,5 m; 5) Churia/Sample for peloides from 1,5 -1,8 m.

Research was held using modern instrumental methods of analysis: UV spectrophotometer, Scanning Electron Microscopy, Centrifuge, Dry oven, Ultraturax.

Results and their discussion. Humic substances are not performed in plant and animal tissues. But they are

formed as a result of long-term decomposition process of plants and animal organisms with the participation of microorganisms. This process is promoted by existing hydrocarbons in peat peloids which are one of the growth factor for microorganisms.

Studies have shown that humic substances are formed from initial biomass, mainly from zoo- and phytoplankton, what is proved by SEM photo of Chirukhi sphagnum peat peloid.



Pic. 1. SEM photo of Chirukhi; ($X=7000$)



Pic. 2. Extraction of humic substances

The following extragents were selected for extraction of humic substances from sphagnum peat peloids: 1) 0,5N NaOH, 1.0N NaOH, 2.0N NaOH; 2) 0,5N KOH, 1.0N KOH, 2.0N KOH / 3) 0,5 N $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, 1.0N $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, 2.0N $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$.

Extraction process was held by two methods: with and without using ultra-turax (IKA-ULTRA TURAX-T18/20 000 rpm/min) [1,2,10].

Preparation process: Initially the research objects were treated by organic solvent (MeOH/sample – 5:1) during 1 hour on magnetic stirrer at 40°C . The solvent was removed and each sample was extracted with selected extragents respectively.

Each sample which are prior treated with organic solvent were transferred to 250,0 ml volumetric Erlenheimer flask, 100,0 ml extragent was added and mixed on magnetic stirrer within 2 hours. After the samples were placed in

ultrasonic bath for 1 hour at 50°C. The samples were then mixed with ultra-turax (IKA-ULTRA TURAX-T18/) for 30 min 20 000 rpm/min. The same process was held for each sample separately with one difference that there was not used ultra-turax.

This preparation process was held for each sample separately by the above mentioned extragents respectively.

Each sample was mixed again on magnetic stirrer for

Table 1. Yield of humic acids from ispani

Material	Extragents (via ultra-turax)		Yield of humic acids under different extraction conditions (in wet mass) (%)
Ispani - 600-650 m	NaOH	0,5N	5,012
		1.0N	7,855
		2.0N	7,105
	KOH	0,5N	2,569
		1.0N	3,075
		2.0N	2,975
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	4,225
		1.0N	7,025
		2.0N	6,972
	Extragents (without ultra-turax)		
Ispani - 600-650 m	NaOH	0,5N	4,256
		1.0N	7,325
		2.0N	6,754
	KOH	0,5N	1,957
		1.0N	2,852
		2.0N	2,415
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	3,546
		1.0N	6,479
		2.0N	6,289

Table 3. Yield of humic acids from churia

Material	Extragents (via ultra-turax)		Yield of humic acids under different extraction conditions (in wet mass) (%)
Churia - 1,50-1,8 m	NaOH	0,5N	6,562
		1.0N	7,875
		2.0N	7,026
	KOH	0,5N	2,138
		1.0N	4,268
		2.0N	3,125
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	5,562
		1.0N	7,856
		2.0N	6,368
	Extragents (without ultra-turax)		
Churia - 1,50-1,8 m	NaOH	0,5N	5,254
		1.0N	6.592
		2.0N	6.148
	KOH	0,5N	1.923
		1.0N	3.872
		2.0N	2.910
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	4.621
		1.0N	6.581
		2.0N	5.874

24 hour. The mixture was centrifuged (3900 rpm/min) and the residue was placed in separate Glass Stoppered Bottle for individual extragent.

Then 50 ml of 10% nitric acid was added in order to increase the yield of humic subatances. Finally the samples were dried at 60°C and evaluated gravimetrically.

The same procedure was repeated for each extragent. The results are performed into the tables.

Table 2. Yield of humic acids from anaklia

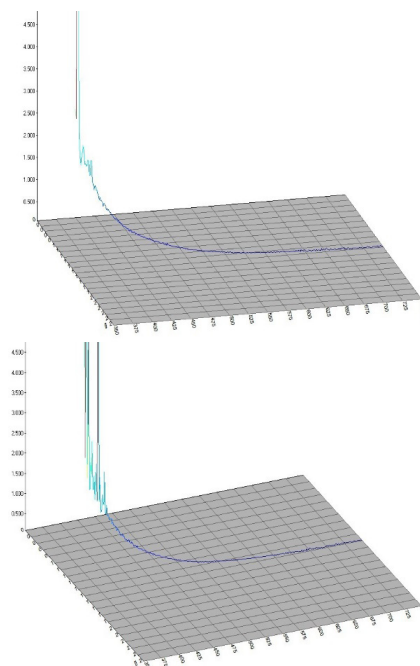
Material	Extragents (via ultra-turax)		Yield of humic acids under different extraction conditions (in wet mass) (%)
Anaklia- 5,0-5,5 m	NaOH	0,5N	9,391
		1.0N	12,025
		2.0N	10,853
	KOH	0,5N	5,525
		1.0N	6,125
		2.0N	5,955
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	8,185
		1.0N	10,567
		2.0N	9,085
Extragents (without ultra-turax)			
Anaklia- 5,0-5,5 m	NaOH	0,5N	7,856
		1.0N	10.931
		2.0N	9.026
	KOH	0,5N	4.259
		1.0N	5.229
		2.0N	4.596
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	7.457
		1.0N	8.268
		2.0N	7.591

Table 4. Yield of humic acids from chirukhi

Material	Extragents (via ultra-turax)		Yield of humic acids under different extraction conditions (in wet mass) (%)
Chirukhi–2,0-2,5 m	NaOH	0,5N	2,894
		1.0N	3,855
		2.0N	3,561
	KOH	0,5N	1,256
		1.0N	2,586
		2.0N	2,405
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	2,012
		1.0N	3,129
		2.0N	2,875
	Extragents (without ultra-turax)		
Chirukhi–2,0-2,5 m	NaOH	0,5N	2,234
		1.0N	3,541
		2.0N	3,025
	KOH	0,5N	1,075
		1.0N	1.952
		2.0N	1.847
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	1.851
		1.0N	2.723
		2.0N	2.658

Table 5. Yield of humic acids from peranga

Material	Extragents (via ultra-turax)		Yield of humic acids under different extraction conditions (in wet mass) (%)
Peranga – 0,5-1,0 m	NaOH	0,5N	4,633
		1.0N	6,672
		2.0N	5,920
	KOH	0,5N	1,698
		1.0N	2,525
		2.0N	2,158
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	3,963
		1.0N	6,921
		2.0N	5,529
	Extragents (without ultra-turax)		
Peranga – 0,5-1,0 m	NaOH	0,5N	4,012
		1.0N	5,972
		2.0N	5,257
	KOH	0,5N	0,998
		1.0N	1,913
		2.0N	1,461
	Na ₄ P ₂ O ₇	0,5N	2,574
		1.0N	5,864
		2.0N	4,452



Spectrums 1. UV/Vis Spectra of humic acids from our samples

Table 6. Humic acids E4/E6 ratio

Material	E4	E6	E4/E6
Chirukhi - 2,0-2,5 m	0,363	0,042	8,64
Churia – 1,50-1,8 m	0,552	0,110	5,02
Peranga – 0,5-1,0 m	0,654	0,097	6,74
Anaklia – 5,0-5,5 m	0,560	0,124	4,52
Ispani - 6,0-6,5 m	0,457	0,089	5,13

Based on the results optimal extragent and mixing type was determined.

The best result was determined in the samples when 1,0N – NaOH was used as an extragent. Should be mentioned that there was insignificant deference between the results obtained by using 2,0N – NaOH and 1,0N – NaOH. The lowest content of humic substances was obtained in the samples treated by 0,5N – KOH and other solutions of KOH. Also the results obtained by KOH solution was relatively low comparing to the results obtained by Na₄P₂O₇.

There is data in the literature that 10% nitric acid increases the sedimentation degree of humic substances. But in the experiment this solution didn't changed the result. 10% HCL provides sedimentaion of humic acids from base solution [12].

The superiority of the mixing type has also been determined, the use of ultra-turax relatively increases the extracted amount of humic acids.

In order to characterize humic substances in the samples E4/E6 humification coefficient value was evaluated, which is calculated based on the ratio of absorbance at 465 nm and 665 nm. Absorbance at 465 nm expresses presence of humic acids formed in initial humification stage and absorbance at 665 nm indicates presence of humic acids formed in well-humified organic matter. E4/E6 humification coefficient is calculated in order to categorize the degree of humification.

© GMN

A low ratio indicates a relatively high degree of condensation of aromatic constituents; a high ratio the presence of relatively more aliphatic structures.

The E4/E6 ratio is expected to decrease with increasing molecular weight. A low ratio E4/E6<5 indicates a relatively high degree of humification, while high ration E4/E6<10 confirms the presence of fulvic acids majority indicating preferential formation of small molecules [8].

Based on the results low ratio of E4/E6 is determined in the following samples: anaklia, churia and ispani peat peloids, which indicates high humification degree in the peloids.

High ration of E4/E6 coefficient is determined in chirukhi and peranga peat peloids, which indicates the presence of fulvic acids, relatively more aliphatic structures and thus a low degree of humification.

Conclutions.

1. Extraction conditions of humic substances from the peat peloids samples were determined: a. extragent with maximum yield - 1.0N NaOH; b. mixing type - KA-ULTRA TURAX-T18 - 20 000 rpm/min; c. Precipitant of humic substances -10% HCL.

2. Composition of humic substances are studied in the samples and their relatively high content is determined in Anaklia and Churia sphagnum peat peloids.

3. For characterization of humic substances E4/E6 humification coefficient was evaluated. Low ration of E4/E6 <5 was established in anaklia, churia and ispani peat peloids. High ration of E4/E6 <10 coefficient is determined in chirukhi and peranga peat peloids.

REFERENCES

1. Aeschbacher M, Graf C, Schwarzenbach RP, Sander M. Antioxidant properties of humic substances. *Environ Sci Technol* 2012; 46(9): 4916–4925.
2. Agarwal S.P., Anwer K., Khanna R., Ali A., Sultana Y. Humic acid from Shilajit a physico-chemical and spectroscopic characterization. *J. Serb. Chem. Soc.* 2010; 75 (3): 413–422.
3. Beran V., Matlova L., Kaevska M., Moravkova M., Shitaye J.E., Pavlik I. Mycobacteria in peat used as a supplement for pigs: failure of different decontamination methods to eliminate the risk. *Veterinarni Medicina* 2012; 57 (4): 212–217.
4. Bruna Alice Gomes de Melo, Fernanda Lopes Motta, Maria Helena Andrade Santana. Humic acids: Structural properties and multiple functionalities for novel technological developments *Materials Science and Engineering* 2016; 62: 967–974.
5. Chadzopulu A., Adraniotis J., Theodosopoulou E., The therapeutic effects of mud; *Prog Health Sci* 2011; 1(2).
6. Constance J., van Rensburg The Antiinflammatory Properties of Humic Substances: A Mini Review. *Phytother. Res.* 2015; 29: 791–795.
7. Gutenbrunner Ch, Tamas Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol.* 2010; 54 (5): 495–507.
8. Haddad G., El-Ali F., Halim Mouneimne A. Humic Matter of Compost: Determination of Humic Spectroscopic Ratio (E4/E6) 2015; 4(01): 56–72.
9. Michael H.B. Hayes A. Roger S. Swift B., Corinna M. Byrne A., and Andre J. Simpson. The Isolation and Characterization of Humic Substances and Humin from Grey Brown Podzolic and Gley Grassland Soils; 2010 19th World Congress of Soil Science, Soil Solutions for a Changing World.
10. Richard T. Lamar, A New Standardized Method for Quantification of Humic and Fulvic Acids in Humic Ores and Commercial Products. *Journal of AOAC International* 2014; 97(3).
11. Rodrigues A., Brito A., Janknecht P., Proenc M., Nogueira R. Quantification of humic acids in surface water: effects of divalent cations, pH, and filtration. *Journal of Environmental Monitoring.* 2009; 11: 377–382.
12. Sim Siong Fong, Lau Seng, Wong Nan Chong, Janice Asing, Muhammad Faizal. Md Nor. Amira Satirawaty, Mohd Pauzana. Characterization of the Coal Derived Humic Acids from Mukah, Sarawak as Soil Conditioner. *J. Braz. Chem. Soc.* 2006; 17(3): 582–587.
13. Vašková, J., Veliká, B., Pilátová, M., Kron, I., Vaško, L. Effects of humic acids in vitro. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2011; 47: 376–382.
14. Zhrebkera A., Perminova I., Konstantinova A., Volikova A., Kostyukevich Yu., Kononikhinb A., Nikolaevb E. Extraction of Humic Substances from Fresh Waters on Solid-Phase Cartridges and Their Study by Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Chemistry* 2016; 71(4): 372–378.

SUMMARY

EXTRACTION AND CHARACTERIZATION OF HUMIC SUBSTANCES FROM SPHAGNUM PEAT PELOIDS

Tsertsvadze A., Ebralidze L., Berashvili D., Matchutadze I., Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Department of pharmaceutical technology; GM Pharmaceuticals LTD, Georgia

The objective of the research was development extraction process of humic substances from sphagnum peat peloids, selection of extragent and characterization of humic substances.

The objects of the research: Kolkheti peat peloids (Ispani, Anaklia, Churia, Chirukhi, Peranga) of different formation phases.

Research was held using modern instrumental methods of analysis: UV spectrophotometer, Scanning Electron Microscopy, Centrifuge, Dry oven, Ultraturax.

In the research extraction process of humic substances from sphagnum peat peloids was developed and composition of humic substances was studied, also E4/E6 humification coefficient was evaluated.

Based on the results extraction conditions of humic substances from the peat peloids samples were determined: a) extragent with maximum yield - 1.0N NaOH; b) mixing type - KA-ULTRA TURAX-T18 - 20 000 rpm/min; c) Precipitant of humic substances - 10% HCL. Composition of humic substances are studied in the samples and their relatively high content is determined in Anaklia and Churia sphagnum peat peloids. For characterization of humic substances E4/E6 humification coefficient was evaluated. Low ration of E4/E6 < 5 was established in anaklia, churia and ispani peat peloids. High ration of E4/E6 < 10 coefficient is determined in chirukhi and peranga peat peloids.

Keywords: peat peloids, humic substances.

РЕЗЮМЕ

ЭКСТРАКЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ТОРФЯНЫХ СФАГНУМОВЫХ ПЕЛОИДОВ

Церцвадзе А.М., Берашвили Д.Т., Ебралидзе Л.З., Мачутадзе И.А., Бакуридзе А.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической технологии; Фармацевтическое предприятие GMP, Тбилиси, Грузия

Торфяные пелоиды богаты преимущественно гуминовыми веществами, которые обладают высокой биологической активностью.

Целью исследования явилось извлечение гумино-

вых веществ из торфяных пелоидов и выбор подходящих условий метода анализа.

Объектом исследования представлены Колхетинские торфяные сфагnumовые пелоиды разного возраста - Испана, Анаклия, Чурия, Чирухи, Перанга.

В исследовании применялись физико-химические и современные инструментальные методы анализа.

В объектах исследования изучены содержание гуминовых веществ и проведена оценка $E4/E6$ – коэффициента гумификации.

На основании полученных в результате исследования данных установлено, что: 1) экстрагент и тип смешивания - максимальное количество гуминовых веществ наблюдается во время экстракции раствором NaOH (1.0 M) и использовании ультра-смесителя;

2) проведена оценка $E4/E6$ – коэффициента гумификации и определено низкое отношение коэффициента $E4/E6 < 5$ – в торфяных пелоидах Анаклия, Чурия и Испана и высокое отношение коэффициента $E4/E6 < 10$ - в торфяных пелоидах Чирухи и Перанга.

რეზიუმე

სფაგნუმიანი ტორფიანი პელოიდებიდან ჰუმინური ნივთიერებების გამოყოფა და დახასიათება

ა. ცერცვაძე, დ. ბერაშვილი, ლ. ებრაღიძე, ი. მაჭუტაძე, ა. ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი;
ფარმაცევტული საწარმო ჯი-ემ-პი, თბილისი, საქართველო

ტორფიანი პელოიდები მდიდარია უპირატესად ჰუმინური ნივთიერებებით, რომლებსაც ახასიათებს მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სფაგნუმიანი ტორფიანი პელოიდებიდან ჰუმინური ნივთიერებების ექსტრაქცია და ექსტრაქციის პირობების შერჩევა.

კვლევის ობიექტებს წარმოადგენდა კოლხეთის (ისპანი, ანაკლია, ჭურია, ჩირუხი, პერანგა) სხვადასხვა ასაკის სფაგნუმიანი ტორფიანი პელოიდები.

კვლევის დროს გამოყენებულია ფიზიკურ-ქიმიური და ანალიზის თანამედროვე ინსტრუმენტული მეთოდები.

საკვლევ ობიექტებში შესწავლილია ჰუმინური ნივთიერებების შემცველობა, შეფასებულია $E4/E6$ - ჰუმინიფიკაციის კოეფიციენტის მნიშვნელობა.

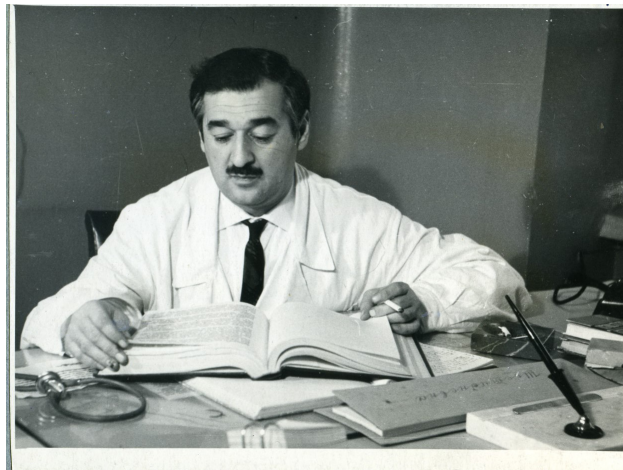
მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე შერჩეულია: 1) ექსტრაგენტი და შერევის ტიპი - ჰუმინური მჟავას შემცველობის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა NaOH (1,0 M) ხსნარით ექსტრაქციის დროს, ულტრა-შემრევის გამოყენებით; 2) შეფასდა $E4/E6$ - ჰუმინიფიკაციის კოეფიციენტის მნიშვნელობა და დადგინდა მისი დაბალი თანაფარდობა - $E4/E6 < 5$ ანაკლიას, ჭურიას და ისპანის ტორფიან პელოიდებში, ხოლო მაღალი თანაფარდობა გამოვლინდა ჩირუხის და პერანგას ტორფიან პელოიდებში - $E4/E6 < 10$.

* * *

HOMAGE TO PROFESSOR IRAKLI PAGAVA (1918-1988)

Vadachkoria Z., Manjavidze N., Pagava K.

Tbilisi State Medical University, Georgia



On March 28 2018 there would have been 100th birthday of a prominent Georgian Pediatrician Professor Irakli Pagava. After the graduation from Tbilisi State Medical Institute (now University) all his activity was connected with his Alma Mater, where he went through all steps of academic career from PhD student to position of Head of the Department for Child Diseases (until his death). At the same time he was Director of Pediatric Scientific Research Institute (1967-1978), Chief Pediatrician of the Ministry of Health of Georgia (1959-1964), President of Georgian Pediatric Society (1971-1988), Member of the Board Presidium of the All-union Pediatric Society (1967-1988). He was elected as a corresponding member of the Academy of Sciences of Georgia (1967) and was awarded the rank of Honored Scientist (1967) too. I. Pagava was multifaceted scientist. He studied the peculiarities of respiratory and cardiovascular systems in neonates, infants and children, functioning of hemato-encephalic barrier, brain biochemistry and cerebrospinal fluid in infants, functional asymmetry in children and adolescents.

He commenced to investigate psychosomatic relationships in pediatric clinic, emphasized the psychological aspects of hypogalactia, revealed the significance of Dimitri Uznadze's "Mood" phenomenon (in the frame of "Set" theory) in pathogenesis and modulation of clinical signs in child diseases. He carried out multiple researches on the immunological relationship between mother and fetus on the model of ABO blood group incompatibility and its effects on child's health.

I. Pagava paid great attention to the problem of so-called premorbidity. Already in early 1950s while determining normatives of arterial pressure in adolescents he singled out a group of children with labile arterial pressure, hyper-reactors and expressed the opinion that they might develop morbus hypertonicus in the future. This opinion was confirmed later by him and other authors as well. Nowadays there is no doubt that the significant part of adult hypertension starts in adolescence. He also expressed an opinion and proved it later that a variant of constitutional abnormality - exudative-catarrhal diathesis might be considered as a premorbid of allergic and even autoimmune diseases as well. Nowadays this statement is also generally accepted.

I. Pagava's investigations on medical geography, particularly on the prevalence of different non-infectious diseases in different regions of Georgia served as prerequisites for creation of medical mapping of the country.

Through the numerous publications he has conveyed to us a mosaic but very informative picture of the modern history of Georgian pediatrics.

Being an outstanding lecturer, he created fundamental manuals which have become table books for many generations of students and physicians. He was supervisor of more than 40 theses.

Excellent practitioner, open to novelties he used corticosteroid therapy from early 1950s, bacteriophage therapy from 1960s. He described a new diagnostic sign in cholera, discovered the phenomenon of disappearance of cerebrolytic ability of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis that had quite a diagnostic significance. He showed the clinical effectivity of Georgia's resort factors.

Acting for the country and nation, Irakli Pagava did not limit himself to the pediatric and medicine only. He participated actively in the work of the Regulatory Commission of Georgian literary language, established by the government regulation, was the vice-chairman of the Demographic Commission by the Academy of Sciences of Georgia. Multiple articles in mass-media, interviews, broadcasting, television, lectures and presentations on health and development of children were also the inalienable part of his public person activity.

During his whole life Irakli Pagava worked without sparing himself for development of pediatrics, for the benefit of younger generation. His input is very valuable.