GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 6 (291) Июнь 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии

საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 6 (291) 2019

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 ВИНИТИ 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 ВИНИТИ 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 Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

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

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD
Konstantin Kipiani - Head of Editorial board
Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,
Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otar Gerzmava, Elene Giorgadze,
Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,
Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia,
Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze,
Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili,
Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia, 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. Корректура авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf
In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

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

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

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

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

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

ავტორთა საყურადღებოდ!

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, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შეღებვის 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 ფჩხილებში 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:

Antonov O., Dolidze D., Gogolashvili D., Eminov M., Sokolov R.
PECULIARITIES OF ACID PRODUCTION AND PATHOGENESIS OF PYLORIC AND PREPYLORIC GASTRIC ULCER COMPLICATIONS 7

Адылханов Ф.Т., Фурсов А.Б., Й. Носо
АНАЛИЗ УРОВНЯ VEGF У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ 13

Harashchenko O., Antonov V., Konovalenko V.
SUPPORT TOOL FOR DECISION-MAKING IN SELECTING CHEMOTHERAPY TACTICS FOR TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS 20

Chiokadze M., Kristesashvili J.
IMMUNOBIOLOGICAL MECHANISMS AND MANAGEMENT OF RECURRENT PREGNANCY LOSS (REVIEW) 26

Петрашенко И.И., Лоскутова Т.А.
ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ И ТРАДИЦИОННОЙ АППЕНДЭКТОМИИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ 31

Бахтияров К.Р., Гаджиева С.И., Трубицына М.В.
НЕРЕЗЕКТОСКОПИЧЕСКАЯ АБЛЯЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МАТКИ (ОБЗОР) 37

Dvali M., Tsertsvadze O., Skhirtladze S.
INCIDENCE OF CME AFTER HYDROPHILIC AND ACRYLIC IOL IMPLANTATION – OCT RESULTS 42

Pantus A., Rozhko M., Kozovyi R., Paliychuk V., Kohut V.
USE OF FIBRE MATRIX FOR PRESERVATION OF THE ALVEOLAR CREST'S GEOMETRIC PARAMETERS AFTER TOOTH EXTRACTION 45

Шишниашвили Т.Э., Орденидзе Т.Д., Кипиани Н.В., Суладзе Т.Д.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРИЕСА ЗУБОВ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ 50

Duda L., Okhotnikova O., Sharikadze O., Zubchenko S.
COMPARATIVE ANALYSIS OF PREVALENCE OF THE MOST COMMON ALERGY DISEASES IN CHILDREN OF THE KYIV REGION (UKRAINE) 53

Немцова В.Д., Беловол А.Н., Высоцкая Е.В., Фалёва Е.Е.
ВЛИЯНИЕ ЛИПИДНОГО КОНТРОЛЯ НА ОТНОСИТЕЛЬНУЮ ДЛИНУ ТЕЛОМЕР ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 58

Patsia L., Ratiani L., Intskirveli N., Nakashidze I.
VERY LATE STENT THROMBOSIS 2 YEARS AFTER IMPLANTATION OF A DRUG-ELUTING STENT (CASE REPORT) 64

Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N.
ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS AND MALNUTRITION RISK IN HEALTHY ELDERLY GEORGIANS 67

Яворская В.А., Гребенюк А.В., Северин Ю.В., Кривчун В.М.
ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ И СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ 74

Andrejeva J., Kasradze M., Misiukeviciute L., Radziuviene R.
THE EFFECT OF PHYSICAL THERAPY WITH USE OF MUSICAL ELEMENTS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE 82

Кичук А.В.
ЗДОРОВЬЕ СОВРЕМЕННОГО СТУДЕНТА: К ВОПРОСУ О ПСИХИЧЕСКОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИХ 85

© GMN

Giorgadze E., Tsagareli M., Lomidze M., Sulikashvili T., Jeiranashvili N., Uridia N.
RECOMMENDATIONS BY GEORGIAN ASSOCIATION OF SKELETAL METABOLIC DISEASES ON THE INITIATION OF TREATMENT WITH USE OF AGE-DEPENDENT INTERVENTION THRESHOLD BASED ON FRAX IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS 89

Kmet T., Vlasyk L., Hrachova T., Turash M., Andriychuk N.
ACETYLATION PHENOTYPE AS A SUSCEPTIBILITY MARKER FOR DEVELOPMENT OF NITRATE-CADMIUM INTOXICATION IN YOUNG RATS 93

Kmet O., Filipets N., Kmet T., Hrachova T., Vepriuk Y.
ENALAPRIL EFFECT ON GLUTATHIONE CHAIN OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE BRAIN IN RATS WITH SCOPOLAMINE-INDUCED NEURODEGENERATION 98

Khatchapuridze Kh., Kekelidze N., Tsitsishvili Z., Bakradze G., Mchedlishvili M., Kordzaia D.
ON THE TOPIC OF SURGICAL DEBULKING OF EPITHELIAL OVARIAN CANCER (REVIEW) 102

Shyian D., Avilova O., Bondareva A., Prykhodko O.
ORGANOMETRIC CHANGES IN THYMUS UNDER THE INFLUENCE OF PROPYLENE GLYCOL 112

Chikvaidze N., Kintraia N., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.
PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF TROPHOBLASTIC HYPERPLASIA AND MICROENVIRONMENT ALTERATIONS IN CHORIONIC VILLI IN SPONTANEOUS ABORTIONS 117

Акулинина Ю.К., Бурдаев Н.И., Беречикидзе И.А., Ларина С.Н., Гринев А.Б.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДОКСИЦИКЛИНА И ГЛЮКАНТИМА В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙШМАНИОЗА *IN VITRO* 122

Deshko L., Bysaga Y., Bysaga Y.
PUBLIC PROCUREMENT IN THE HEALTHCARE SECTOR: ADAPTATION OF THE ADMINISTRATIVE LEGISLATION OF UKRAINE TO THE EU LEGISLATION 126

Дмитренко Э.С., Харченко В.Б., Щербаковский М.Г., Озерский И.В., Попович Е.Н.
МЕХАНИЗМ ПУБЛИЧНЫХ ЗАКУПОК В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ЕС И УКРАИНЕ: ФИНАНСОВО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ 130

Колбина Л.А., Паскаль Е.В., Богданова И.М.
ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ СРЕДИ СПЕЦИАЛИСТОВ СОЦИОНОМИЧЕСКОЙ СФЕРЫ 136

Yevtieieva D., Lapkin A., Maryniv V.
PUBERTY VS AGE: ON THE ISSUE OF A WARNING SIGN OF A VICTIM OF NON-VIOLENT INTERCOURSE WITH A MINOR 145

Shengelia R., Durglishvili N., Giorgadze K., Ketchakmadze I.
MENTAL HEALTH AND RELIGION: INTERRELATION AND CHALLENGES IN POST-SOVIET GEORGIA 151

НАУКА

PECULIARITIES OF ACID PRODUCTION AND PATHOGENESIS OF PYLORIC AND PREPYLORIC GASTRIC ULCER COMPLICATIONS

[1]Antonov O., [2]Dolidze D., [2]Gogolashvili D., [2]Eminov M., [1]Sokolov R.

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Hospital Surgery №1, Faculty of Medicine; [2]Department of General Surgery Russian Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of the Russian Federation

The choice of treatment method for peptic ulcer disease is one of the most important issues of surgical gastroenterology. The management of peptic ulcer complications with the incidence of 3.8-29.6% is a particularly challenging task [3,5]. The most frequent localization of stenosing and bleeding ulcers is the pyloroduodenitis zone. Complicated ulcers of this localization are observed in 79% of operated patients [1]. These ulcers are characterized by resistance to conservative therapy, a tendency to persistent and recurrent course leading to PDS development, perforation, bleeding [7,8]. This is due to the pathogenesis of pyloric channel ulcers which is based on dystrophic degenerative changes of the antrum wall and, as a result, motor and evacuation disorders [2,6,4].

On the other hand, the active introduction of antisecretory medications into clinical practice [7,8] makes the comparative studies on gastric juice acidity in various groups of patients very relevant in order to justify the effectiveness of this therapy and advisability of surgical intervention.

Material and methods. Our prospective study is based on simultaneous monitoring the results of clinical, laboratory and instrumental examination of 150 patients – 21 (14%) females and 129 (86%) males – suffering from ulcer disease. The age of the patients ranged from 19 to 74 years, the mean age being 41+/-2.3 years. All the patients were divided into two study groups.

The first group (70 patients) included patients with prepyloric and pyloric ulcers (3 types according to H.D. Johnson classification). In this group two series of observations were identified: patients with uncomplicated (n-19) and complicated (n-51) course of the disease. The prevalence of chronic, recurring course of the disease (n-42) and its associated complications (in 23 patients: the combination of stenosis and bleeding, in 15 patients: bleeding and penetration, in 13 patients: ulcer bleeding with the history of perforated ulcer) are the typical features for the patients of this group.

The second (experimental) group consisted of 80 patients suffering from duodenal ulcer. In 23 (28.7%) patients the course of the disease was often recurrent, in 54 (67.5%) patients the course of the disease was complicated by bleeding recorded in 23 (42.5%) of patients. 8 (14.8%) patients had ulcer perforation in their past medical history.

Both groups were comparable in terms of localization and the size of ulcer, gender and age. It is the considerable prevalence of peptic ulcer disease among working age (20-60 years) patients – 69.2% – with a significant predominance of men that catches the eye.

In 15 (10%) patients peptic ulcer had just been detected, the duration of medical history in 63 (42%) patients was less than 5 years. The ulcer disease history from 5 to 10 years was in the largest number of patients – 72 (48%).

All the patients underwent clinical examination including complete blood count, urinalysis, biochemical blood tests, chest x-ray, ECG, ultrasound of the abdominal cavity. Pentax FG-29V (Pentax, Japan), Olympus GIF-Q40 and Olympus GIF-XQ20 (Olympus, Japan), Fujonon FG-1Z (Fujonon, Japan) gastro-duodenoscopes were used for diagnostic and therapeutic esophagogastroduodenoscopy (EGD). To detect Helicobacter pylori in gastric mucosa EGD with “De-Nol test” was used.

To assess the acid releasing function of the stomach intragastric pH-measurement techniques were used – daily intragastric pH monitoring with the aid of Gastroscan apparatus. The examinations were conducted from 9 a.m. till 9 a.m. the following day. During the examination the patients kept self-control diaries in which they recorded the time of meals, sleep, the occurrence of pain, heartburn and other complaints. Three days prior to the examination antisecretory drugs were canceled for the patients for the duration of the study. The Pevzner diet №1 was prescribed with meals at 9.00, 14.00 and 18.00. Alcohol, carbonated drinks and mineral water ingestion and additional meals were excluded.

All the patients underwent barium swallow X-ray examination (Table 1).

The analysis of the stomach evacuation function showed that the overwhelming majority of patients with pyloric and prepyloric ulcers, even with uncomplicated course of the disease, have delayed evacuation from the stomach, while 80% of the patients with duodenal ulcers do not have motor evacuation disorders.

The data obtained were interpreted in accordance with generally accepted criteria (1, 6): 0.9-1.2 – expressed hyperacidity; 1.3-1.5 – hyperacidity; 1.6-2.0 – normacidity; 2.1-3.0 – hypoacidity; 3.1-6.0 – subanacidism; more than 6.1 – anacidity.

The analysis of the examination results was carried out on the basis of standard methods of statistical materials processing with the assessment of reliability of differences by the Student’s t-test. Considering that this test is not applicable to the processing of pH-measurement data (as a logarithmic index) the pH val-

Table 1. Indicators of evacuation function of the stomach in the patients of the study groups

Time of barium evacuation	Group 1 (n=70)	Group 2 (n=80)
Accelerated (up to 1.5 hour)	0	0
Timely (1.5 – 2 hours)	9 (12.9%)	64 (80%)*
Slow (more than 2 hours)	61 (87.1%)	16 (20%)*

*$p<0.05$

ues were converted to the concentration of active hydrogen ions according to the standard formula: pH=3-Lg (H+).

Results and their discussion. In order to study the specific features of daily rhythm of intragastric acidity, we analyzed the results of daily intragastric pH monitoring in patients with pyloric and prepyloric ulcers and patients with duodenal ulcers. Table 2 contains the results of daily monitoring of acidity expressed in the mean concentration of hydrogen ions and pH.

As it can be seen from the table, the mean daily intragastric acidity level in patients with duodenal ulcers is significantly higher compared to the patients suffering from type III ulcers according to H.D. Johnson classification and amounted to 32.3+/-2.6 and 19.6+/-2.3 mmol/L ($p<0.05$), respectively. Most notable was a very high level of intragastric concentration of hydrogen ions in the inter-digestive period in the patients with peptic ulcer disease in comparison to the patients suffering from type III ulcers according to H.D. Johnson classification – 62.4+/-6.1 and 44.7+/-4.1, respectively. The same difference was also found in the nighttime quantities with a high concentration of hydrogen ions throughout the night – 68.5+/-5.9 and 45.1+/-3.5($p<0.05$), respectively. The maximum rating of intragastric acidity in the patients of all the groups was recorded between 00.00 and 04.00 at night.

The preponderance of hydrogen ion concentration in patients with duodenal ulcers over concentration in patients with type III ulcers (71.3+/-8.5 mmol/L and 51.1+/-4.6 mmol/L, $p<0.05$) was statistically significant.

There was no statistically significant difference in the level of acidity at this time period in all groups of patients. In all groups the concentration of hydrogen ions decreased in the third period of night (04.00-08.00). During this period the differences in mean levels of intragastric acidity in patients with duodenal ulcers were statistically significant compared to patients with type III ulcers – 60.8+/-6.9; 64.7+/-5.5 and 33.2+/-3.3 mmol/L ($p<0.05$), respectively.

During EGD with "De-Nol test" a positive result for Hp content was found in 42 (60%) out of 70 patients with type III ulcers and 38 (47.5%) out of 80 patients with duodenal ulcers. It is noteworthy that in 28 (40%) patients of Group 1 with normal acidity index Hp results were negative.

In the 80-s of the XX century, histological studies of the pylorus and pyloric stomach in patients with type III ulcers conducted by C. Muller et al. [2,6] showed that hypertrophy and degeneration of myocytes, damage to the ganglion cells of the intermuscular plexus and pronounced fibrosis are observed in the muscles of the antrum of the stomach. A significant increase in the size of cell nuclei, karyorrhexis and karyolysis, a large number of eosinophils, fibrosis and obliteration of capillaries around the damaged cells were noted. According to the authors, it is these changes that cause the disturbance of the antrum and pylorus, a decrease in the peristaltic activity of the distal part of the stomach and a slowdown in evacuation from the stomach to the duodenum. These changes enhance the manifestations of duodenogastric reflux and antral gastritis, which in turn has a significant impact on the formation of type III ulcers.

These studies did not receive further development, there was no comparative analysis with the structural features of the wall of the antrum of the stomach in duodenal ulcers, correlation analysis with the study of the characteristics of gastric acid production in patients with type III ulcers, the effectiveness of antisecretory drugs.

We studied in detail the histological specimens of patients operated on by us. We analyzed the structural features of the wall of the antrum of resected stomachs of 7 patients suffering from duodenal ulcer (1 woman and 6 men) and 30 patients (26 men and 4 women) suffering from gastric ulcer (ulcers of the prepyloric and pyloric sections of the stomach) with pyloroduodenal stenosis and perforation. The age of the operated patients ranged from 32 to 54 years (39±2.4 years).

The stomach preparation was excised and placed in pH-neutral buffered formalin 12% for a period of more than 72 hours. When cutting the material, cuts were made parallel to the long axis of the stomach and perpendicular to its surface with the calculation of the presence of the ulcer defect and adjacent tissues in the biopsy specimen. After fixation, histological material was processed according to a standard procedure using a Leica TP 1020 histoprocessor (Made in Germany). The preparations were stained with hematoxylin-eosin.

When comparing the results, common signs were found in the preparations of each patient, which are characteristic of all preparations and for the morphological features of pyloric and prepyloric ulcers. Morphological changes were homogeneous.

Thus, in all patients with pyloric and prepiloric ulcers, characteristic changes in the muscular layer of the antrum wall were revealed - signs of dystrophy of the myocytes of the circular muscular layer with vacuolization of their cytoplasm (Fig. 1, 3, 5), edema and hypertrophy of the ganglia of the intermuscular

Table 2. Indicators of intragastric acidity in patients with peptic ulcer with various ulcer localizations

Time periods	**Mean intragastric concentration of hydrogen ions and pH**					
	Pyloric and prepyloric ulcers (n-19)		**Complicated cases of pyloric and prepyloric ulcers (n-51)**		**Duodenal ulcers (n-80)**	
	Mmol/L	pH	Mmol/L	pH	Mmol/L	pH
Period of 24 hours	19.6+/-2.3	1.7	18.3+/-2.1	1.6	32.3+/-2.6*	1.5
Day	14.3+/-1.9	1.8	15.2+/-1.6	1.9	19.2+/-1.8	1.7
Digestion	2.6+/-0.5	2.6	2.3+/-0.6	2.6	4.1+/-0.7	2.5
Inter-digestive period	44.7+/-4.1	1.4	41.3+/-3.9	1.3	62.4+/-6.1*	1.2
Night	45.1+/-3.5	1.4	43.1+/-1.6	1.3	68.5+/-5.9*	1.2
20.00-00.00	49.3+/-4.7	1.3	48.3+/-3.6	1.3	63.1+/-6.6*	1.2
00.00-04.00	51.1+/-4.6	1.3	50.2+/-4.3	1.3	71.3+/-8.5*	1.1
04.00-08.00	33.2+/-3.4	1.5	32.5+/-2.6	1.4	60.8+/-6.9*	1.2

*$p<0.05$

nerve plexus (Fig. 2, 5, 6), hemorrhages in the muscular layer (Fig. 4). The disorganization of the muscular layer of the pyloric part of the stomach is characteristic - the muscular layer with an impaired orientation of the muscle bundles (Fig. 2).

The primary nature of these changes can be judged by the characteristic changes in the nerve ganglia of the intermuscular nerve plexus (Fig. 2, 5, 6) with signs of edema and hypertrophy, as well as the presence of similar changes in the muscular layer of the antrum and pyloric part of the stomach, with a predominance of dystrophy over hypertrophy, in patients with and without compensated, subcompensated pyloroduodenal stenosis (combination of ulcer penetration with ulcerative bleeding, combination of ulcer bleeding and ulcer perforation in history) (Fig. 1,3,4,5).

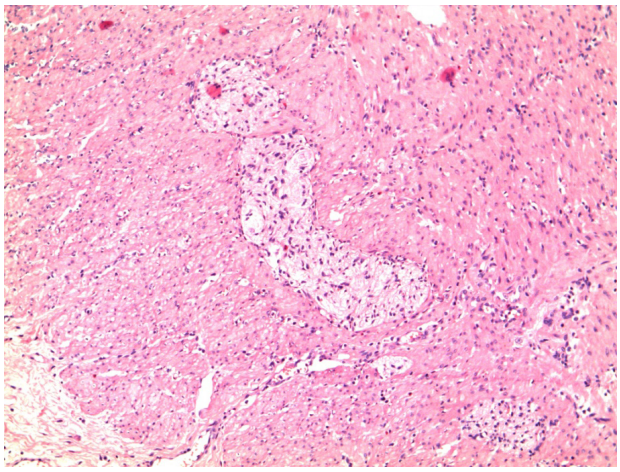


Fig. 1. Changes in the muscular layer of the antrum of the stomach with a combination of compensated PDS and YAGDK (dystrophy of the myocytes of the circular muscle layer with vacuolation of the cytoplasm, edema and hypertrophy of the ganglia of the intermuscular nerve plexus), x100

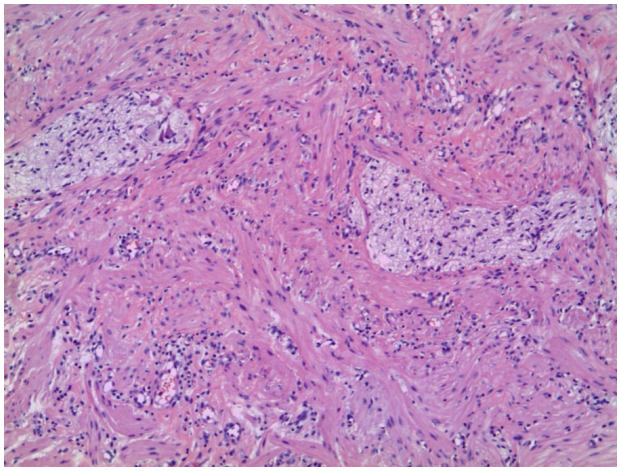
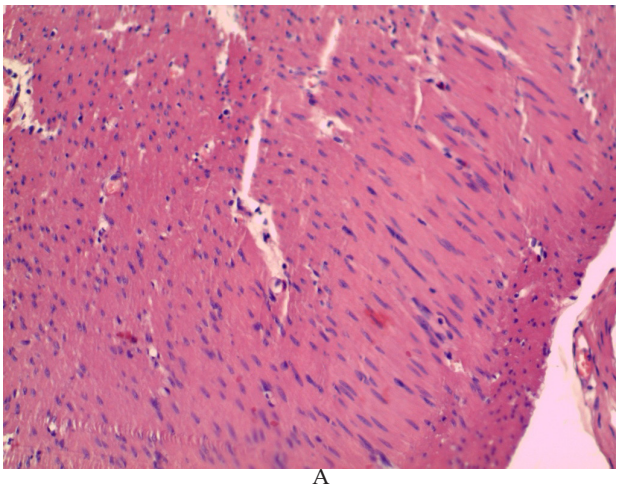
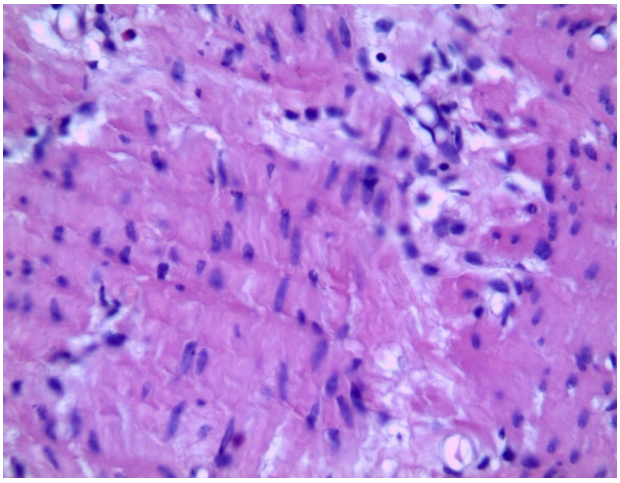


Fig. 2. Changes in the muscular layer of the pyloroduodenal region with a combination of penetration of the ulcer of the pyloric canal and CGDH (muscle membrane with disordered orientation of the muscle bundles, hypertrophy of the nervous ganglia), x 200

In all preparations, attention is paid to changes in cell nuclei - most of them are of irregularly shaped myocyte nuclei, characterized by karyomegaly alternating with the phenomena of karyorrhexis and karyolysis (Fig. 3, 6). These changes require further pathophysiological studies to determine the concentration of acetylcholine and histamine in the muscle tissue concentrate and to clarify the functioning of synaptic transmission in this zone.



A



B

Fig. 3. Changes in the muscular layer of the antrum of the stomach in a patient with a combination of penetration of the ulcer of the pyloric canal and UGDK (areas with myocyte hypertrophy): A x200, B x400

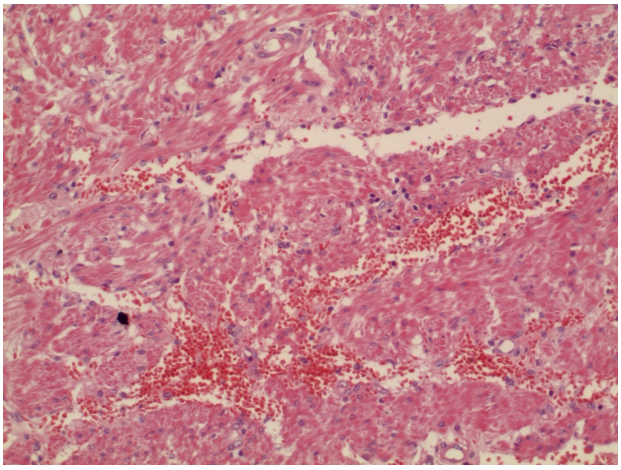


Fig. 4. Hemorrhages in the muscular layer of the antrum of the stomach in a patient with CGDD (prepyloric ulcer) and a history of perforated ulcer, x 200

Histological examination of the mucous membrane of the antrum of the stomach in patients with prepiloric and pyloric ulcers also revealed a number of general patterns, such as the development of chronic inflammatory infiltration of the lamina propria with the formation of lymphatic follicles, regenerative restructuring of the functional layer, focal cholangus metaplasia of the surface epithelium (Fig. 8).

In almost all cases, we noted the presence of inactive or active chronic antrum-gastritis, degeneration of epithelial cells, hemorrhage into the gastric mucosa.

It is pathological changes in the muscular layer and nerve ganglia of the antrum that cause the contraction of the antrum and pylorus, which is accompanied by a slowdown in evacuation of the contents from the stomach into the duodenum and increases the manifestations of gastric reflux and antral gastritis, contributing to the formation of pyloric and prepyloric ulcer.

In the light of the obtained data, it is necessary to note a very undesirable side effect of selective proximal vagotomy associated with a decrease in blood circulation in the body and in the antrum of the stomach to 74% [8] in patients with pyloric and prepiloric ulcers who already have there are pronounced trophic disorders of the wall of the antrum of the stomach.

The specificity of morphological changes in the antrum of the stomach in pyloric and prepyloric ulcers is confirmed by opposite data on the structure of the antrum in patients with duodenal ulcer, including the presence of bulbar ulcers of double localization (Fig. 9, 10).

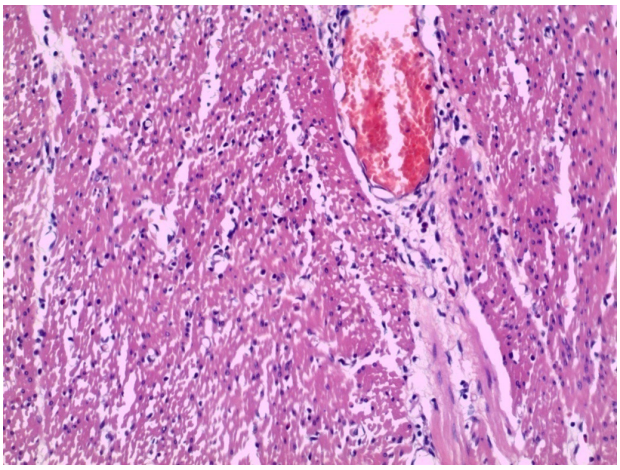


Fig. 5. Changes in the muscular coat of the antrum of the stomach with a combination of ulcer penetration with CGDD (dystrophy of the myocytes of the circular muscle layer with vacuolization of the cytoplasm of myocytes, edema and hypertrophy of the ganglia of the intermuscular nervous plexus), x 400

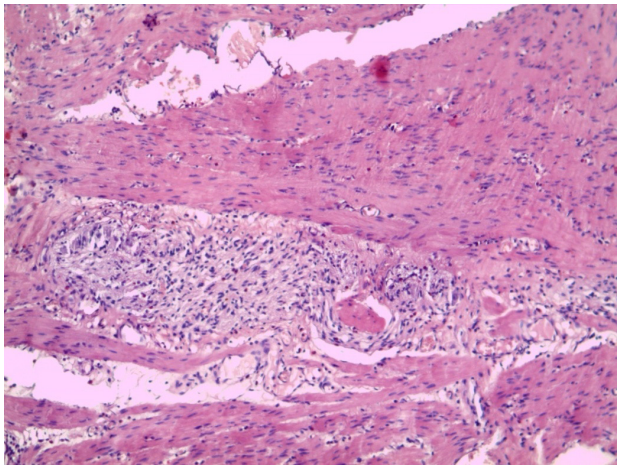
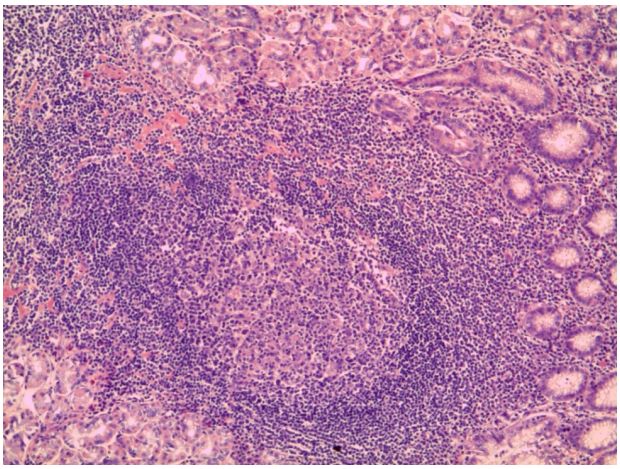
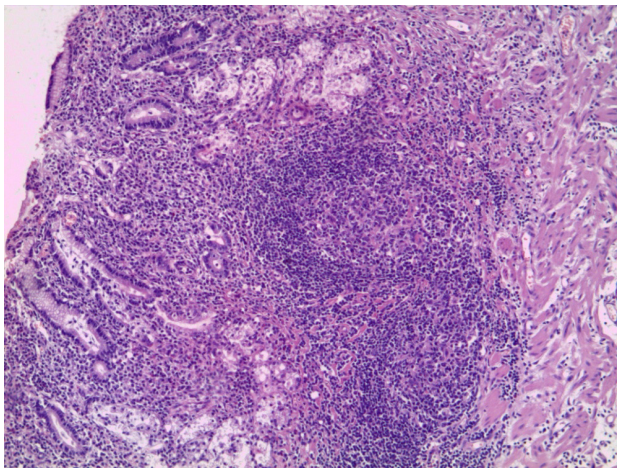


Fig. 6. Hypertrophy of the nervous ganglion of the intermuscular nerve plexus of the antrum of a stomach in a patient with ulcer and a perforated ulcer of the pyloric canal in history, x 200

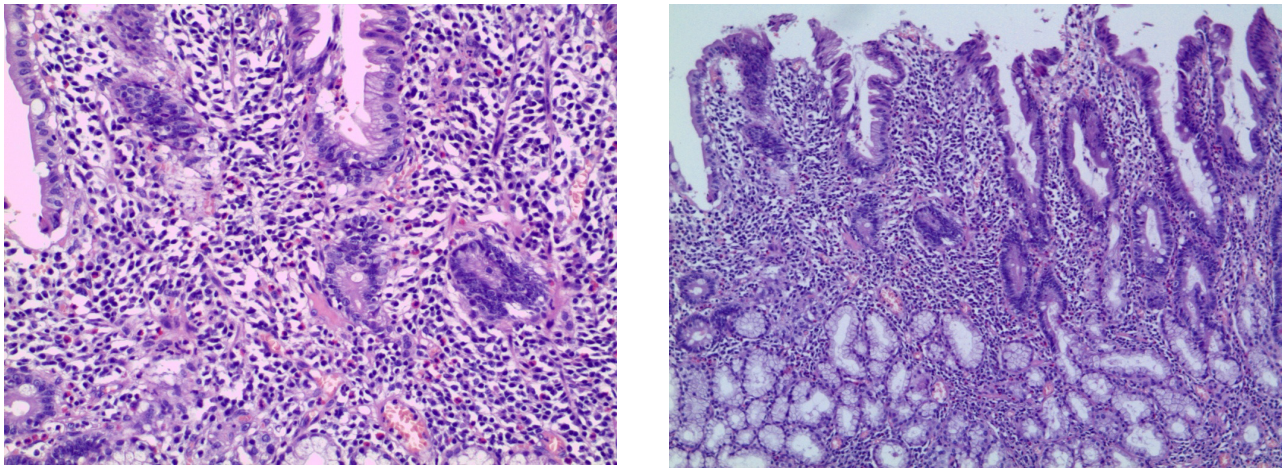


A



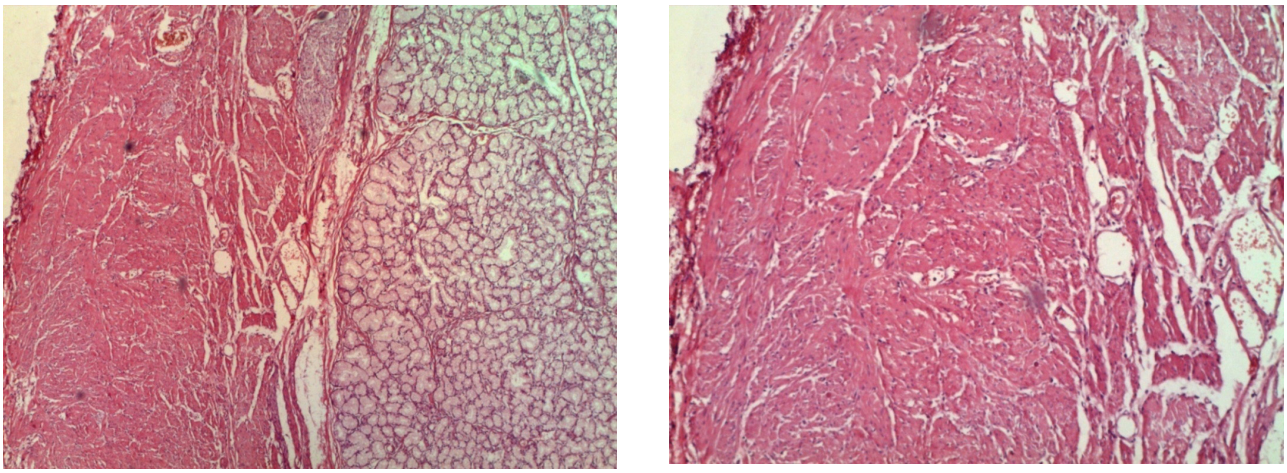
B

Fig. 7. Changes in the mucous membrane of the pyloroduodenal region with a combination of compensated PDS and UGDK (chronic inflammatory infiltration of the lamina propria with the formation of lymphatic follicles, regenerative rearrangement of the functional layer, focal colonic metaplasia of the surface epithelium): A x 200, B x 100



A B

Fig. 8. Changes in the mucous membrane of the pyloroduodenal region with a combination of penetration of the ulcer of the pyloric canal and UGDK (chronic inflammatory infiltration of the lamina propria with the formation of lymphatic follicles, regenerative rearrangement of the functional layer, focal colonic metaplasia of the surface epithelium): A x200, B x100



A B

Fig. 9. The muscular coat of the antrum of the stomach in a patient with "mirror" ulcers of the duodenal bulb (perforation of the anterior wall ulcer, ulcerative bleeding Ф2С from the ulcer of the posterior wall against the background of subcompensated pyloroduodenal stenosis): A x200, B x400

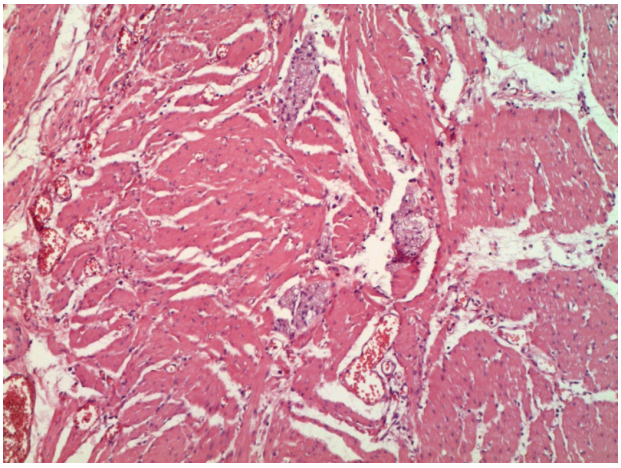


Fig. 10. Nerve ganglia of the intermuscular nerve plexus of the antrum of the stomach in a patient with duodenal ulcer (mirror ulcers of the duodenal bulb), complicated by perforation and subcompensated pyloroduodenal stenosis, x 200

Conclusion. Thus, in patients with duodenal ulcers a definite individual rhythm of daily intragastric acidity with a maximum rise at night was revealed. We identified a direct correlation between the level of intragastric acidity and localization of ulcer substratum. The patients with duodenal ulcers have a significantly higher level of daily intragastric acidity which remains high both in the inter-digestive period and at night. Whereas the course of pyloric and prepyloric ulcers is characterized by a significantly lower acidity, close to that of healthy people, with a statistically significant predominance of motor-evacuation disorders of the stomach, but without significant difference in the complicated and uncomplicated variants of peptic ulcer disease. The acidity of gastric juices in patients of Group 1 and Group 2 suggests that some other mechanisms, not associated with increased acid production, seem to play a role in development of ulcers in the pyloric canal; and antisecretory therapy for these patients is hardly advisable; what, in general, corresponds with the data of the world's literature.

These data allow us to substantiate the effectiveness of antisecretory drugs with a potent and long-lasting action in the treatment for active duodenal ulcer and prevention of its recur-

rence. At the same time, the antisecretory therapy for type III ulcers according to H.D. Johnson classification does not appear to be pathogenetically grounded. Further refinement of the pathogenesis of these ulcers is required, including morphological studies of the antrum and pylorus to develop pathogenetically well-grounded, definitive surgical procedures, especially in complicated peptic ulcer disease.

Analysis of histological preparations shows that even with the aggressive course of duodenal ulcer, the presence of "mirror" ulcers of the duodenal bulb and the development of associated complications of peptic ulcer, including against the background of pyloroduodenal stenosis, there are no changes in the nervous ganglia and profound disorganization of the smooth ulcers against the background of pyloroduodenal stenosis. myocytes with the development of intermuscular hemorrhage.

This study confirms the pathogenetic and clinical heterogeneity of peptic ulcer and obliges the clinician to identify the main pathogenetic mechanisms of pyloric and prepiloric ulcers, to determine the differential approach to drug therapy and the choice of method of operation.

REFERENCES

1. Bowling K, Balcombe A, Rait J, Andrews S. Technique to manage persistent leak from a prepyloric ulcer where a distal gastrectomy is not appropriate. // J. Surg. Case Rep.; 2015(8):1–3.
2. Muller C., Martinoli S. «Die Proximal-Selektive Vagotomie in der Behandlung der Gastroduodenalen UlcusKrankheit». Berlin-Heidelberg-New-York:Springel Vergal: 1985.
3. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, Bingener J, Møller MH, OheneYeboah M, et al. Perforated peptic ulcer. // Lancet. 2015; 386(10000): 1288–98.
4. Søreide K, Thorsen K, Søreide JA. Predicting outcomes in patients with perforated gastroduodenal ulcers: artificial neural network modelling indicates a highly complex disease. // Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 2015; 41(1): 91–8.
5. Søreide K, Thorsen K, Søreide JA. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. // Br. J. Surg. 2014; 101(1): 51–64.
6. Taylor T.V., Mac Leod D.A D., Gunn A.A. et al. Anterior lesser curve seromyotomy and posterior truncal vagotomy in the treatment of chronic duodenal ulcer. // Lancet, 1982, Vol. 16, - P. 846-848.
7. Thorsen K, Soreide JA, Kvaloy JT, Glomsaker T, Soreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. // World J. Gastroenterol. 2013;19(3): 347–54.
8. Thorsen K, Soreide JA, Soreide K. What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems. // J. Gastrointest. Surg. 2014; 18(7): 1261–8.

SUMMARY

PECULIARITIES OF ACID PRODUCTION AND PATHOGENESIS OF PYLORIC AND PREPYLORIC GASTRIC ULCER COMPLICATIONS

[1]Antonov O., [2]Dolidze D., [2]Gogolashvili D., [2]Eminov M., [1]Sokolov R.

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Hospital Surgery №1, Faculty of Medicine; [2]Department of General Surgery Russian Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of the Russian Federation

The purpose of the study was to identify the pathogenesis features of prepiloric and pyloric ulcers and to establish the cause of resistance to conservative therapy and the tendency to complicated course of type III ulcers according to H.D. Johnson.

A comparative analysis of acid production was carried out in 150 patents with duodenal ulcer (n-80) and peptic ulcer of type III according to H.D. Johnson classification (n-70). We revealed a definite individual rhythm of daily intragastric acidity with a maximum rise at night in patients with duodenal ulcer. The paper explores the peculiarities of digestive juice secretion depending on ulcerative substratum localization. The pathogenetic validity of the use of antisecretory drugs for duodenal ulcer treatment and the need to further improve the algorithm for pyloric and prepyloric ulcer therapy are shown.

For pyloric and prepiloric ulcers characteristic specific morphological changes in the muscle layer of the wall of the antrum, leading to the motor-evacuation disorders and promoting duodenogastric reflux - dystrophy myocytes circular muscle layer vacuolation of the cytoplasm, edema and hypertrophy ganglia intermuscular plexus, hemorrhages in the muscle sheath, violation of muscle bundles.

Keywords: pyloric ulcers, prepyloric ulcers, acid production, pathogenesis of peptic ulcer.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОТОПРОДУКЦИИ И ПАТОГЕНЕЗА ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПИЛОРИЧЕСКОЙ И ПРЕПИЛОРИЧЕСКОЙ ЯЗВАМИ ЖЕЛУДКА

[1]Антонов О.Н., [2]Долидзе Д.Д., [2]Гоголашвили Д.Д., [2]Эминов М.З., [1]Соколов Р.В.

[1]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Министерство Здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии №1, медицинский факультет; [2]Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, Россия

Цель исследования - выявить особенности патогенеза препилорических и пилорических язв и установить причину резистентности к консервативной терапии и склонность к осложненному течению язв III типа по классификации H.D. Johnson.

Обследовано 150 пациентов, из них страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (n=80) и язвенной болезнью желудка, в частности III типа по классификации H.D. Johnson (n=70). Течение язв пилорической и препилорической локализации характеризуется показателями кислотности желудочного сока, приближенными к показателям здорового человека, независимо от осложненного и неосложненного варианта течения язвенной болезни (18,3±2,1 и 19,6±2,3 ммоль/л, соответственно), а у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки отмечается высокий уровень суточной интрагастральной кислотности (32,3±2,6 ммоль/л). Патогенетическая роль Helicobacter pylori доказана у 66,7% пациентов. У 40% пациентов с язвами III типа по классификации H.D. Johnson при нормальных показателях кислотности желудочного сока обсемененности Helicobacter pylori не выявлено.

Для пилорических и препилорических язв характерны специфические морфологические изменения мышечного слоя стенки антрального отдела желудка, приводящие к моторно-эвакуаторным нарушениям и способствующие дуоденогастральному рефлюксу – дистрофии миоцитов циркулярного мышечного слоя с вакуолизацией их цитоплазмы, отеку и гипертрофии ганглиев межмышечного нервного сплетения, кровоизлиянию в мышечной оболочке, нарушению ориентации мышечных пучков.

რეზიუმე

მჟავიანობის და გართულებების პათოგენეზის თავისებურებების შესწავლა პაციენტებში პრეპილორული და პილორული წყლულებით

[1]ო.ანტონოვი, [2]დ.დოლიძე, [2]დ.გოგოლაშვილი, [2]მ.ემინოვი, [1]რ.სოკოლოვი

[1]მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჰოსპიტალური ქირურგიის კათედრა, სამედიცინო ფაკულტეტი; [2]რუსეთის დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ქირურგიის კათედრა, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპილორული და პილორული წყლულების პათოგენეზის თავისებურებების გამოვლენა, კონსერვატიული თერაპიის რეზისტენტობის მიზეზებისა და H.D. Johnson-ის კლასიფიკაციის მიხედვით III ტიპის წყლულების გართულებული მიმდინარეობებისკენ მიდრეკილების დადგენა.

გამოკვლეული იყო 150 პაციენტი თორმეტგოჯა ნაწლავისა და კუჭის წყლულოვანი დაავადებებით, მათ შორის 70 H.D. Johnson-ის კლასიფიკაციით III ტიპის წყლულებით. პრეპილორული და პილორული ლოკალიზაციის წყლულების მიმდინარეობა ხასიათდება ჯანმრთელი ადამიანის მონაცემებთან მიახლოებული კუჭის წვენის მჟავიანობის მაჩვენებლით, დამოუკიდებლად იმისგან, გართულებულია თუ არა წყლულოვანი დაავადებების მიმდინარეობა (18,3±2,1 და 19,6±2,3 მმოლ/ლ, შესაბამისად), ხოლო თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადებით პაციენტებს აღენიშნებათ მაღალი დღეღამური ინტრაგასტრალური მჟავიანობა (32,3±,6 მმოლ/ლ). Helicobacter pylory-ის პათოგენური როლი დადგენილია პაციენტების 66,7%-ში, ხოლო H.D. Johnson-ის კლასიფიკაციით III ტიპის წყლულების არსებობის 40%-ში კუჭის წვენის ნორმალური მჟავიანობის პირობებში ჰელიკობაქტერიის არსებობა არ აღინიშნება.

პილორული და პრეპილორული წყლულებისთვის დამახასიათებელია კუჭის კედლის ანტრალური განყოფილების კუნთოვანი შრის სპეციფიური მორფოლოგიური ცვლილებები, რომლებიც იწვევენ მოტორულ-ევაკუატორულ დარღვევებს და განაპირობებენ დუოდენოგასტრალურ რეფლუქსს - კუნთების ცირკულარული ფენის მიოციტების დისტროფიას, მათი ციტოპლაზმის ვაკუოლიზაციით, შეშუპებას და კუნთებშორისი განგლიების ნერვული ბმულების ჰიპერტროფიას, სისხლჩაცევას კუნთოვან გარსში, კუნთოვანი ბოჭკოების ორიენტაციის დარღვევას.

АНАЛИЗ УРОВНЯ VEGF У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

[1]Адылханов Ф.Т., [1]Фурсов А.Б., [2]Й. Носо

[1]Медицинский университет Астана, кафедра общей хирургии, Казахстан;
[2]Университет Шимане, отдел общей медицины, Изумо, Япония

Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) является актуальной проблемой ввиду того, что распространенность данной патологии составляет 25-64% [6,7,14,17,18,23], а частота рецидивов по различным данным варьирует в пределах от 7% до 83% [2,20].

Основной причиной рецидива ВБНК, наряду с техническими и тактическими ошибками, считается неоваскуляризация [3,5,12,15]. Неоваскуляризацией принято считать возникновение новых сосудов в зоне операции [5]. Несколько исследований подтвердили формирование новых вен в результате неоваскуляризации [3,5,12,15]. Такие вены могут заново соединить общую бедренную вену (ОБВ) и культю большой подкожной вены (БПВ). [5]. Что касается частоты неоваскуляризации, то результаты исследований явля-

ются противоречивыми. К примеру, в работе под названием «Pathogenesis and etiology of recurrent varicose veins» неоваскуляризация обнаружена в 25-94% случаев рецидива варикозных вен. Данные вены появлялись в разном количестве и в разных размерах, были извитыми и заново соединяли разобщенный во время операции бассейн глубоких и поверхностных вен [5]. По другим данным, неоваскуляризация возникала сравнительно редко, частота составляла 2% после эндовенозной лазерной абляции (ЭВЛА) и 18% - после традиционной флебэктомии (ТФ) [15]. Согласно другому исследованию, частота неоваскуляризации в области сафено-феморального соустья (СФС) встречается очень редко, составляя 1,9% случаев [12].

Установлено, что неоваскуляризация может привести к развитию рецидива даже после технически правильно выполненной флебэктомии [19]. Лигирование сосудов и повреждение мягких тканей при флебэктомии приводят к гипоксии клеток и выработке вазоактивных агентов, способствующих формированию новых вен [9]. Одним из таких вазоактивных агентов является VEGF [24].

VEGF – это так называемый фактор роста эндотелия сосудов, впервые открытый в 1989 году ученным Н.Феррара [8], является одним из важнейших промотеров и маркеров неоваскуляризации. Роль VEGF в организме двойственна. С одной стороны, он необходим для стабильности эндотелия и физиологического неоангиогенеза. С другой стороны, VEGF играет ведущую роль в патологическом ангиогенезе при опухолевых заболеваниях и является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия [13].

На сегодняшний день проводятся исследования, изучающие уровень VEGF у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей [11,21,25], которые достоверно выявили повышенный уровень VEGF у пациентов с ВБНК, увеличивающийся по мере прогрессирования заболевания. Большинство подобных исследований проводились более 5-10 лет назад. Работы, посвященные изучению уровня VEGF после хирургического лечения, немногочисленны, например, в исследовании V. Tisato с соавт., [22] приняли участие 32 пациента с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей (ХВН) C2-C4 клинического класса по международной классификации CEAP. Согласно результатам данной работы, уровень VEGF в плазме крови до операции был выше у пациентов с ВБНК, в сравнении с контрольной группой. Спустя 6 месяцев после флебэктомии уровень VEGF в плазме пациентов снизился и был близок к значениям в контрольной группе. Исследований, анализировавших изменение уровня VEGF после ЭВЛА, известно лишь одно [1], в котором проанализированы образцы крови 30 пациентов до операции и спусия 7 дней после операции. Тенденция к повышению уровня VEGF была выявлена спустя неделю после операции.

Имеются данные о влиянии травматизации тканей и лигирования сосудов на повышение уровня VEGF и усиление неоваскуляризации при традиционных открытых методах вмешательства. Качественных работ с большим объемом выборки, исследовавших изменение уровня VEGF и роль неоваскуляризации после эндовенозных методов лечения ВБНК, на сегодняшний день не выявлено, что ставит перед необходимостью изучения данного вопроса.

Целью исследования явилось определение уровня VEGF у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей до и после эндовенозной лазерной абляции и оценить роль VEGF при ее рецидиве.

Материал и методы. Исследование проводилось на клинических базах Медицинского Университета Астана в течение трех лет в период с 2016 по 2019 гг. Наблюдались пациенты, получавшие хирургическое лечение в объеме эндовенозной лазерной абляции по поводу варикозной болезни нижних конечностей, относящихся ко второму и третьему клиническому классу по CEAP (C2,Ep,As,Pr,n., C3,Ep,As,Pr,n.)

Критериями включения в исследование являлись принадлежность к C2,C3 клиническому классу, первичная этиология Ep с поражением поверхностных вен и/или перфорантных вен As,p, вне зависимости от наличия рефлюкса Pr,n, однако без окклюзии вен.

Критериями исключения - заболевания, способные повлиять на изменение уровня VEGF (таблица 1).

Пациенты отобраны методом случайной выборки, проанализированы данные здоровых добровольцев контрольной группы. В исследовании приняли участие 216 лиц, из них основную группу составили 136 пациентов, контрольную - 80 добровольцев.

Всем пациентам с ВБНК проводилась ЭВЛА с применением лазерной системы Dornier Medilas D MultiBeam diode laser system (wavelengths 940 nm) по технике, рекомендованной Международным консенсусом по эндовенозной термальной абляции варикозных вен [16]. Пациенты проходили повторный осмотр спустя ½ -1-3-6-12 месяцев и затем каждые 6 месяцев на протяжении 3 лет для выявления рецидива. За клинические признаки рецидива принимались: наличие расширенных, варикозно трансформированных вен, варикозных узлов, патологического вено-венозного рефлюкса, ретикулярного варикоза или телеангиэктазий.

Таблица 1. Критерии исключения

Название
Оперативное вмешательство, травмы или инфекции за 30 суток до исследования
Гематологические заболевания в настоящее время
Диабетическая ангиопатия (все степени)
Облитерирующие заболевания артерий (лодыжечно-плечевой индекс <0.8)
Почечная или печеночная недостаточность в стадии декомпенсации
Тромбоз глубоких вен в анамнезе (менее чем за 1 год до исследования)
Беременность или период лактации
Трофические нарушения кожи (на любых участках тела)
Доброкачественные или злокачественные опухоли любой локализации

Таблица 2 Распределение по возрасту, полу в основной и контрольной группе

Показатель	Группа		Уровень значимости различий (p)
	ЭВЛА	Здоровые	
Возраст	44,5 (SD 13,61)	43,8 (SD 13,62)	0,96
Пол (м/ж)	44/92 (32/68%)	30/50 (38/62%)	0,78

Забор образцов крови для определения VEGF проводился из подкожных вен лодыжки до операции и спустя 3-6 месяцев после оперативного вмешательства. Перед забором крови все пациенты и здоровые добровольцы находились в горизонтальном положении в течение 20 минут. Образцы крови помещались в вакуумные пробирки, затем центрифугировались на скорости 3500 оборотов в минуту, в течение 10 минут. Отобранные образцы хранились в холодовой камере при температуре -20°C до проведения анализа. Непосредственно перед проведением анализа образцы крови размораживались при температуре +20-+25°C. Для определения уровня VEGF проводился ELISA тест с использованием набора для определения VEGF Thermo Scientific, согласно инструкции производителя.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы Statistica 13.3 компании Stat soft.

Для выявления различия между VEGF пациентов с ВБНК и здоровых добровольцев при уровне значимости 0,05, проведен анализ мощности с использованием Т-критерия для независимых выборок. Для выявления статистически значимого различия при указанных параметрах при уровне значимости (p) 0,05 необходимо иметь 38 пациентов в каждой группе (рис. 1).

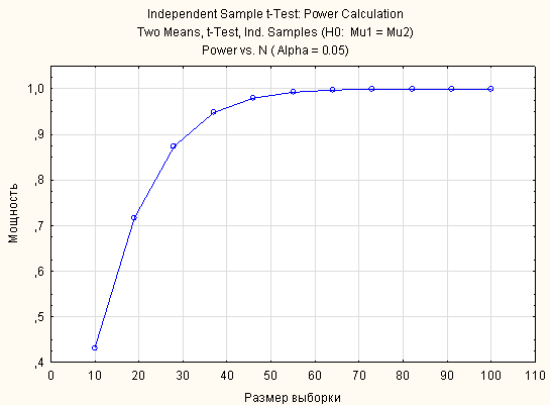


Рис. 1. График расчета мощности для выявления разницы VEGF у пациентов с ВБНК и здоровых добровольцев

В описательном анализе использовали среднее арифметическое, медиану, моду и стандартное отклонение с доверительным интервалом 95%. Для проверки на нормальность распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Значимость изменений исследуемых параметров до и после лечения в группах определялась с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Сравнение двух выборок, а именно зависимости непрерывных переменных от группирующих определяли с применением непараметрического U критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.Выявление связи между показателями проводилось с использованием коэффицента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. В таблице 2 отображены результаты сравнения групп по возрасту и полу. Средний возраст в группе ЭВЛА 44,5 лет (SD 13,61), а в контрольной группе - 43,8 (SD 13,62). Распределение по полу было следующее: в группе ЭВЛА 44 (32%) мужчин и 92 (68%) женщины, среди здоровых добровольцев 30 (38%) мужчин и 50 (62%) женщин. Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту и полу, так как уровень значимости различий (p)=0,78.

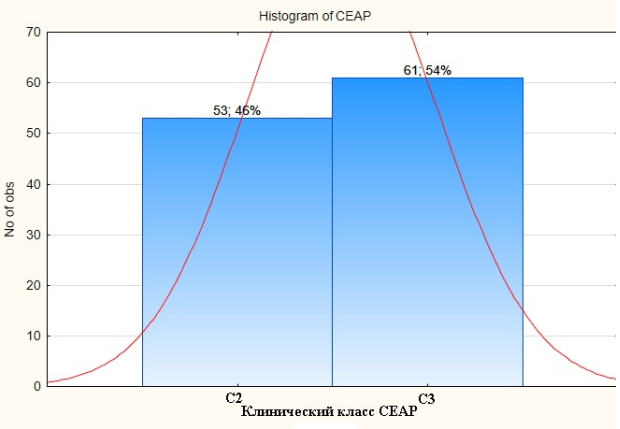


Рис. 2. Распределение пациентов основной группы по классу CEAP

Как видно из рис. 2 в основной группе 53 (46%) пациента относятся к С2 клиническому классу по классификации CEAP, а 61 (54%) - к С3 клиническому классу по CEAP.

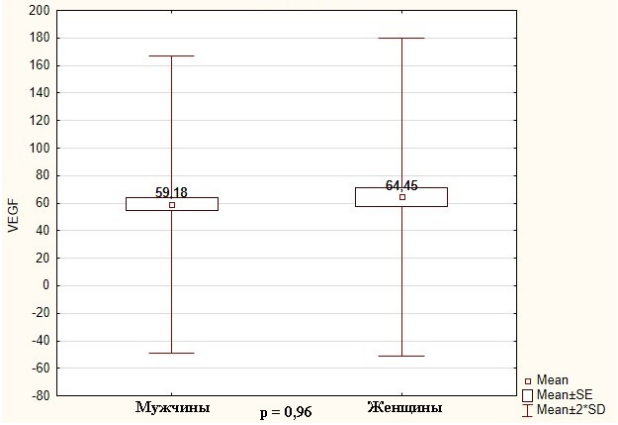


Рис. 3. Диаграмма размаха для VEGF в зависимости от пола

Проведен анализ зависимости VEGF от пола (рис. 3), результаты анализа показали, что средний уровень VEGF у мужчин составил 59,18 пг/мл, у женщин - 64,45 пг/мл, данные различия оказались статистически незначимыми (p=0,96). Таким образом, зависимости уровня VEGF от пола не выявлено.

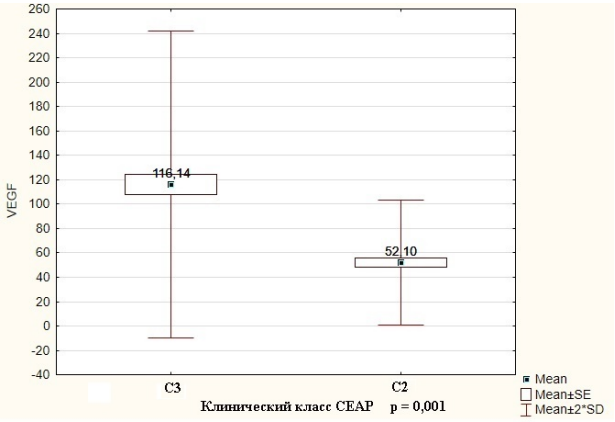


Рис. 4. Диаграмма размаха для VEGF в зависимости от клинического класса

Проведен анализ зависимости уровня VEGF от класса CEAP (рис. 4). У пациентов, относящихся к C3 клиническому классу, средний уровень VEGF составил 116,14 пг/мл, у пациентов C2 клинического класса - 52,10 пг/мл. Полученные результаты указывают на достоверное повышение среднего уровня VEGF при прогрессировании клинического класса (p=0,001).

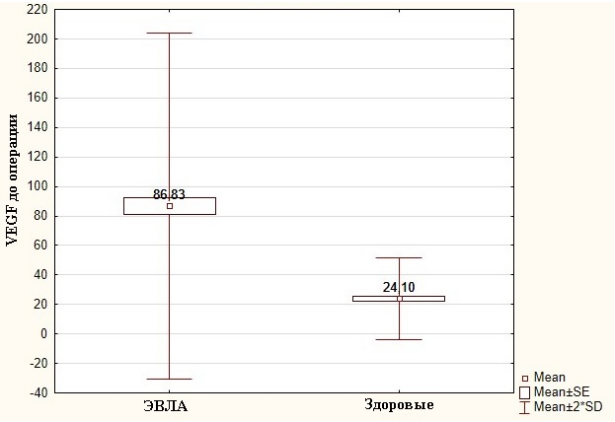


Рис. 5. Диаграмма размаха для VEGF до операции в основной и контрольной группах

Проведен сравнительный анализ уровня VEGF в основной и контрольной группах (рис. 5). Средний уровень VEGF в основной группе до операции составлял 86,63 пг/мл, а в контрольной группе - 24,10. Данные различия являлись статистически значимыми (p=0,01).

Анализ изменений уровня VEGF до и после операции показал, что средний уровень до операции составил 86,83 пг/мл, а спустя 3 месяца после операции снизился до 24,98 пг/мл (p=0,01). Данный показатель близок к таковому в контрольной группе (рис. 6). Проведенный анализ значимости изменения VEGF до и после операции с помощью критерия Вилкоксона показал, что изменение уровня VEGF после проведенного лечения является статистически значимым (p=0,01). Таким образом, выявлены статистически значимые различия между показателями уровня VEGF у пациентов с ВБНК до и после операции.

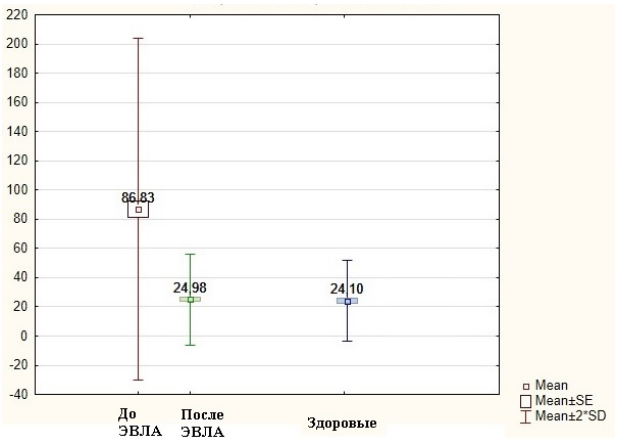


Рис. 6. Диаграмма размаха для уровня VEGF в основной группе до и после операции и в контрольной группе

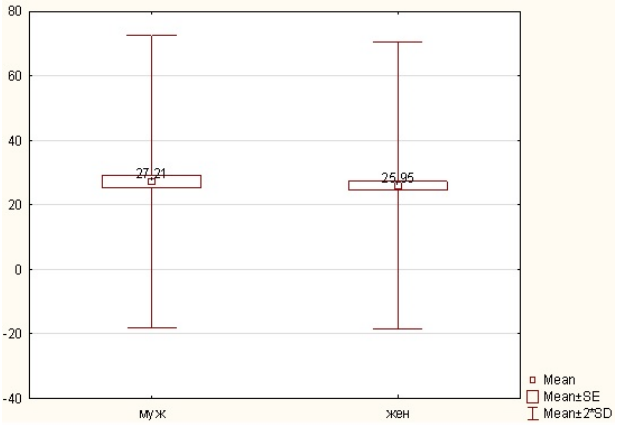


Рис. 7. Диаграмма размаха для уровня VEGF после операции в зависимости от пола

Проведен анализ зависимости уровня VEGF от пола в послеоперационном периоде (рис. 7). Средний уровень VEGF у мужчин составил 27,21 пг/мл, а у женщин - 25,95 пг/мл, данные различия были статистически недостоверными.

Пациенты после ЭВЛА наблюдались в течение 3 лет, за период наблюдения у 8 (6%) пациентов из 136 обнаружены признаки рецидива (рис. 8).

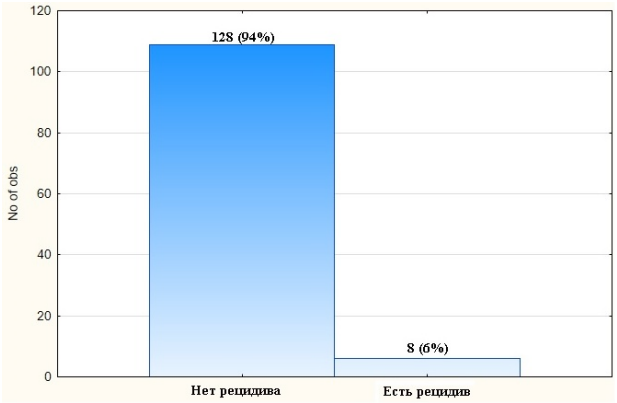


Рис. 8. Процент рецидива за период наблюдения

Таблица 3. Корреляция Спирмена

Spearman Rank Order Correlations. Marked correlations are significant at p <,05000							
Variable	**VEGF до ЭВЛА**	**VEGF после ЭВЛА**	**Возраст**	**Вес**	**Пол**	**CEAP**	**Рецидив**
VEGF до ЭВЛА	1,00	**0,64**	-0,14	0,05	-0,17	**0,64**	**0,36**
VEGF после ЭВЛА	**0,64**	1,00	-0,06	0,12	-0,11	**0,44**	**0,40**
Возраст	-0,14	-0,06	1,00	0,10	0,05	-0,01	0,01
Вес	0,05	0,12	0,10	1,00	0,05	0,01	0,10
Пол	-0,17	-0,11	0,05	0,05	1,00	-0,12	0,09
CEAP	**0,64**	**0,44**	-0,01	0,01	-0,12	1,00	0,09
Рецидив	**0,36**	**0,40**	0,01	0,10	0,09	0,09	1,00

Среди пациентов, у которых возник рецидив, средний уровень VEGF уже на 3 месяц после операции был статистически значимо выше (68,89 пг/мл) в сравнении с пациентами у которых в дальнейшем не наблюдалось признаков рецидива 22,57 мг/мл (p=0,01), рис. 9.

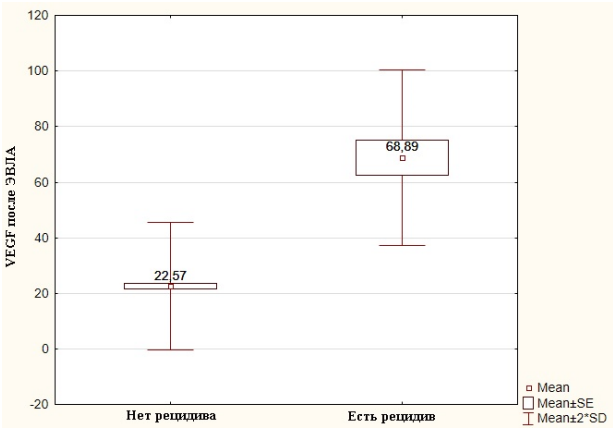


Рис. 9. Диаграмма размаха для уровня VEGF в зависимости от наличия рецидива

Произведен расчет корреляции Спирмена. Выявлена прямая корреляция VEGF с развитием рецидива (r=0,40) и прямая корреляция между классом CEAP и уровнем VEGF до ЭВЛА (r=0,64), таблица 3.

Согласно результатам исследования, у пациентов с варикозной болезнью уровень VEGF в сыворотке крови выше, чем у здоровых лиц. Подобные результаты представлены в работах [11,22,25], в которых исследован уровень VEGF у пациентов с ВБНК, получавших консервативное лечение и прооперированных традиционными хирургическими методами. Теория рецидива ВБНК вследствие неоваскуляризации предполагает, что травматизация мягких тканей при открытых методах операции (флебэктомия) может приводить к повышению уровня VEGF, усилению процессов неоваскуляризации, что впоследствии ведет к формированию новых вен и рецидиву заболевания [10]. Эндовенозная лазерная абляция исключает открытый доступ и в теории должна минимизировать вероятность этих осложнений. Поэтому, нашей целью было установить степень изменения уровня VEGF после эндовенозных методов лечения ВБНК, не предполагающих открытого вмешательства. ЭВЛА предполагает термальную деструкцию эндотелия вены, а VEGF, как известно, повышается в ответ на повреждение эндотелия, поэтому нашей задачей было определить значения уровня VEGF до и после ЭВЛА. Средний уровень VEGF у пациентов с ВБНК оказался значимо выше, чем у здоровых добровольцев контрольной группы. Выявлено, что средний уровень VEGF меняется в зависимости от клинического класса CEAP. Связи между полом и уровнем VEGF не выявлено. Анализ сыворотки пациентов спустя 3 месяца после проведенной ЭВЛА показал значимое снижение среднего уровня VEGF. Проводя сравнение полученных нами результатов с результатами исследования [1], обнаружены некоторые различия. В исследовании Al-Zoubi N.A. et al. [1] проведен контроль уровня VEGF спустя 7 дней после операции и выявлено повышение уровня VEGF. Нами проведен контроль уровня VEGF спустя 3 месяца после операции и обнаружена тенденция к снижению уровня VEGF. Возможно, различия в результатах объясняются сроками проведения контрольного анализа. В раннем послеоперационном периоде уровень VEGF действительно может повышаться в результате восстановления поврежденных клеток, так как известно, что уровень VEGF повышается при заживлении и процессах репарации поврежденных тканей [4]. Полученные нами результаты схожи с таковыми в исследовании Tisato V. et al. [22], в которой авторы определяли уровень VEGF в плазме крови пациентов до флебэктомии и выявили снижение уровня VEGF при контрольном анализе спустя 6 месяцев после операции.

Следует отметить, что в нашем исследовании, несмотря на проведенную ЭВЛА, у некоторых пациентов уровень VEGF спустя 3 месяца после ЭВЛА оставался высоким. Все пациенты после ЭВЛА наблюдались в течение 3 лет для выявления признаков рецидива. Рецидив возник у 8 (6%) пациентов. Средний уровень VEGF – одного из основных маркеров неоваскуляризации, у пациентов с рецидивом ВБНК, в сравнении с пациентами без рецидива был значимо выше уже на 3 месяце после операции. Выявлена прямая умеренная корреляция между уровнем VEGF и развитием рецидива ВБНК. Таким образом, у некоторых пациентов уровень VEGF может оставаться высоким после эндовенозной лазерной абляции. Причина сохранения повышенного уровня VEGF не ясна, возможно это происходит вследствие травматизации паравазальных тканей избыточным термальным воздействием. С другой стороны, на уровень VEGF может влиять недостаточное воздействие силы лазера и сохранение функционирующих рецепторов VEGF в стенке вены. Предполагается, что необходимо дальнейшее изучение роли VEGF и неоваскуляризации в рецидиве варикозной болезни, что позволит предотвратить развитие рецидива.

Выводы.

Полученные результаты позволяют сделать выводы, что:

1. Уровень VEGF в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей (86,63 пг/мл) в сравнении со здоровыми добровольцами (24,10 пг/мл).
2. Уровень VEGF зависит от клинического класса CEAP, у пациентов, относящихся к C3 клиническому классу, средний уровень VEGF был в два раза выше (116,14 пг/мл), в сравнении с пациентами клинического класса C2 (52,10 пг/мл) (p=0,001)
3. Средний уровень VEGF до операции составил 86,83 пг/мл, спустя 3 месяца после операции снизился до 24,98 пг/мл (p=0,01).
4. Среди пациентов, у которых возник рецидив, средний уровень VEGF уже на 3 месяц после операции был статистически значимо выше (68,89 пг/мл) в сравнении с пациентами, у которых в дальнейшем не наблюдались признаки рецидива (22,57 мг/мл) (p=0,01)
5. Выявлена прямая корреляция VEGF с развитием рецидива (r=0,40) и прямая корреляция между классом CEAP и уровнем VEGF до ЭВЛА (r=0,64).

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Zoubi N.A. et al. Evaluation of Plasma Growth Factors (VEGF, PDGF, EGF, ANG1, and ANG2) in Patients with Varicose Veins Before and After Treatment with Endovenous Laser Ablation // Photomedicine and Laser Surgery. 2018. № 3 (36). P. 169–173.
2. Beebe-Dimmer J.L. et al. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins // Annals of Epidemiology. 2005. № 3 (15). P. 175–184.
3. Birdina J., Pilmane M., Ligers A. The Morphofunctional Changes in the Wall of Varicose Veins // Annals of Vascular Surgery. 2017. (42). P. 274–284.
4. Birkenhauer E., Neethirajan S. A double-edged sword: the role of VEGF in wound repair and chemoattraction of opportunist pathogens. // International journal of molecular sciences. 2015. № 4 (16). P. 7159–72.
5. Brake M. et al.. Pathogenesis and etiology of recurrent varicose veins // Journal of Vascular Surgery. 2013. № 3 (57). P. 860–868.
6. Chang S.-L. et al. Association of Varicose Veins With Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease // JAMA. 2018. № 8 (319). P. 807.
7. Davies A.H. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence // Advances in Therapy. 2019. № S1 (36). P. 5–12.
8. Ferrara N., Henzel W.J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells (reprinted from biochemical and biophysical research communications, vol 161, p 851-858, 1989) // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2012. № 3 (425). P. 540–547.
9. Fischer R. et al. Late recurrent saphenofemoral junction reflux after ligation and stripping of the greater saphenous vein // Journal of Vascular Surgery. 2001. № 2 (34). P. 236–240.
10. Fischer R. et al. The unresolved problem of recurrent saphenofemoral reflux // Journal of the American College of Surgeons. 2002. № 1 (195). P. 80–94.
11. Howlader M.H., Smith P.D.C. Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2004. № 1 (27). P. 89–93.
12. Mariani F. et al. Selective high ligation of the sapheno-femoral junction decreases the neovascularization and the recurrent varicose veins in the operated groin. // International angiology : a journal of the International Union of Angiology. 2015. № 3 (34). P. 250–6.
13. Melincovici C.S. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. // Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. 2018. № 2 (59). P. 455–467.
14. Moore H.M. et al. The European burden of primary varicose veins // Phlebology: The Journal of Venous Disease. 2013. № 1_suppl (28). P. 141–147.
15. O'Donnell T.F. et al. Recurrence of varicose veins after endovenous ablation of the great saphenous vein in randomized trials // Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2016. № 1 (4). P. 97–105.
16. Pavlovic M.D. et al. Guidelines of the First International Consensus Conference on Endovenous Thermal Ablation for Varicose Vein Disease - ETAV Consensus Meeting 2012 // Phlebology. 2015. № 4 (30). P. 257–273.
17. Rabe E. et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. // International angiology : a journal of the International Union of Angiology. 2012. № 2 (31). P. 105–15.
18. Rabe E., Berboth G., Pannier F. Epidemiologie der chronischen Venenkrankheiten // Wiener Medizinische Wochenschrift. 2016. № 9–10 (166). P. 260–263.
19. Rij A.M. van et al. Neovascularization and recurrent varicose veins: More histologic and ultrasound evidence // Journal of Vascular Surgery. 2004. № 2 (40). P. 296–302.
20. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G.R. Epidemiology of chronic venous disease // Phlebology. 2008. № 3 (23). P. 103–111.
21. Shoab S.S., Coleridge-Smith P.D. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease // Journal of Vascular Surgery. 1998. № 3 (28). P. 535–540.
22. Tisato V. et al. Modulation of Circulating Cytokine-Chemokine Profile in Patients Affected by Chronic Venous Insufficiency Undergoing Surgical Hemodynamic Correction // Journal of Immunology Research. 2014.
23. Vuylsteke M.E. et al. Epidemiological Study on Chronic Venous Disease in Belgium and Luxembourg: Prevalence, Risk Factors, and Symptomatology // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2015. № 4 (49). P. 432–439.
24. Witmer A.N. et al. VEGFR-3 in adult angiogenesis // Journal of Pathology. 2001. № 4 (195). P. 490–497.
25. Yasim A. et al. Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins // Phlebology. 2008. № 1 (23). P. 15–20.

SUMMARY

ANALYSIS OF SERUM VEGF LEVEL IN PATIENTS WITH VARICOSE VEINS AFTER ENDOVENOUS LASER ABLATION

[1]Adylkhanov F., [1]Fursov A., [2]Noso Y.

[1]*Astana Medical University, department of general surgery, Kazakhstan;* [2]*Shimane University, Department of General Medicine, Izumo City, Japan*

The aim of the study was the analysis of serum VEGF level in patients with varicose veins before and after the endovenous

laser ablation (EVLA) and to study the role of VEGF in recurrence of the disease.

The research involved 216 persons. The study group included 136 patients with varicose veins. Control group included 80 healthy persons. All 136 persons were treated by endovenous laser ablation. To establish the presence of recurrent veins we conducted several observations of patients in period of 1/2-1-3-6-12 months after the treatment and then every 6 month during 3 years. Serum samples were collected from patients' before the operation and 3-6 month after the operation.

Serum VEGF level were significantly higher in study group (86,63 pg/ml) comparing to control group 24.10 pg/ml (p 0,01). Mean level of VEGF before the operation were 86.83 pg/ml and in 3 month after the operation decreased to 24.98 pg/ml (p=0,01). In recurrent cases VEGF level were 3 times higher than in non-recurrent cases (p=0,01). There is a direct correlation of VEGF level and recurrence r=0,40, also direct correlation established between the CEAP clinical class and VEGF level r=0,64.

Keywords: endovenous laser treatment, neovascularization, varicose veins, VEGF.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ УРОВНЯ VEGF У ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ ЭНДОВЕНОЗНОЙ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

[1]Адылханов Ф.Т., [1]Фурсов А.Б., [2]Носо Й.

[1]Медицинский университет Астана, кафедра общей хирургии, Казахстан; [2]Университет Шимане, отдел общей медицины, Изумо, Япония

Целью исследования явилось определение уровня VEGF у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей до и после эндовенозной лазерной абляции и оценка роли VEGF при ее рецидиве.

Наблюдались пациенты, получавшие хирургическое лечение в объеме эндовенозной лазерной абляции (ЭВЛА) по поводу варикозной болезни нижних конечностей.

В исследовании приняли участие 216 лиц, из них основную группу составили 136 пациентов, а контрольную - 80 добровольцев. Всем пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей проведена ЭВЛА. С целью выявления рецидива пациенты повторно осматривались спустя ½ -1-3-6-12 месяцев после операции и далее каждые 6 месяцев на протяжении 3 лет. Забор образцов крови для определения VEGF проводился до операции и спустя 3-6 месяцев после операции.

Уровень VEGF в сыворотке крови был значительно выше в группе исследования (86,63 пг/мл) в сравнении со здоровыми добровольцами (24,10 пг/мл) (p=0,01). Средний уровень VEGF до операции составил 86,83 пг/мл, а спустя 3 месяца после операции снизился до 24,98 пг/мл (p=0,01). У пациентов с рецидивом ВБНК уровень VEGF после операции был в 3 раза выше, чем у пациентов без рецидива (p=0,01). Выявлена прямая корреляция уровня VEGF с развитием рецидива (r=0,40) и прямая корреляция между классом CEAP и VEGF (r=0,64).

რეზიუმე

ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) დონის ანალიზი ენდოვენური ლაზერული აბლაციის ჩატარების შემდეგ პაციენტებში ქვედა კიდურების ვენების ვარიკოზული დაავადებით

[1]ფ. ადილხანოვი, [1]ა. ფურსოვი, [2]ი.ნოსო

[1]ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზოგადი ქირურგიის დეპარტამენტი, ყაზახეთი; [2]შიმანეს უნივერსიტეტი, ზოგადი მედიცინის დეპარტამენტი, იზუმო, იაპონია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა VEGF-ის (ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის) დონის შეფასება და მისი როლის განსაზღვრა ქვედა კიდურების ვენების ვარიკოზული დაავადების (ქკვვდ) მქონე პაციენტებში ენდოვენური ლაზერული აბლაციის (EVLA) ჩატარებამდე და ჩატარების შემდეგ.

გამოკვლეულია პაციენტები, რომელთაც ქვედა კიდურების ვენების ვარიკოზულ დაავადებასთან დაკავშირებით ჩაუტარდათ ქირურგიული მკურნალობა ენდოვენური ლაზერული აბლაციით (n =216, მათგან 136 - ძირითადი ჯგუფი, 80 - საკონტროლო).

ქკვვნ-ს მქონე 136 პაციენტს ჩაუტარდა ენდოვენური ლაზერული აბლაცია. რეციდივის გამოვლენის მიზნით პაციენტები ხელმეორედ გამოკვლეულ იყვნენ ოპერაციიდან 1/2 – 1 – 3 – 6 -12 თვის შემდეგ და ყოველ 6 თვეში 3 წლის განმავლობაში.

ქკვვნ-ს მქონე პაციენტების სისხლის შრატში VEGF-ს დონე (86,63 პგ/მლ) გაცილებით მაღალი იყო, ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით (24,10 პგ/მლ, (p=0,01); საშუალო მაჩვენებელი ოპერაციამდე იყო 86,83 პგ/მლ, ხოლო ოპერაციიდან 3 თვის შემდეგ შემცირდა 24,98 პგ/მლ-მდე (p=0,01). ქკვვნ-ს რეციდივის მქონე პაციენტებს ოპერაციის შემდეგ VEGF დონე 3-ჯერ მაღალი ჰქონდათ, ვიდრე ქკვვნ-ს მქონე პაციენტებს, რომლებსაც რეციდივი არ აღენიშნათ (p=0,01). გამოვლენილ იქნა VEGF-ის დონის პირდაპირი კორელაცია რეციდივის განვითარებასთან (r=0,40), აგრეთვე, CEAP კლასის პირდაპირი კორელაცია VEGF-თან (r=0,64).

SUPPORT TOOL FOR DECISION-MAKING IN SELECTING CHEMOTHERAPY TACTICS FOR TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

[1]Harashchenko O., [2]Antonov V., [1]Konovalenko V.

[1]R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, of National Academy of Science of Ukraine; [2]National Aviation University, Ukraine

Breast cancer (BC) is the most commonly occurring oncologic disease in the female population of Ukraine and number one among neoplastic diseases in females [1]. Over the past decades (1962–2018) BC morbidity rate in Ukraine increased more than two times and achieved 38.6 cases per 100,000 of population. BC also ranks first in female mortality rate due to malignant diseases, accounting for about 20% of female deaths from all oncologic diseases.

Due to the introduction of modern methods and therapeutic regimens for the treatment of BC patients, a certain stabilization of the indicator "number of registered deaths" was achieved. Chemotherapy is one of the methods in combination therapy of BC patients. Several regiments of mono- and polychemotherapy were proposed for the treatment of BC patients, however, the principles of a selection of effective cytostatics combination for neoadjuvant and adjuvant treatment of BC patients remain unclear. The main cause of insufficient effectiveness of chemotherapy in cancer patients is the acquisition of multi-drug resistance (MDR) phenotype by malignant cells. There are two variants of tumor MDR – intrinsic and acquired. In intrinsic MLR, tumor cells exhibit resistance to chemotherapy before treatment is started. The acquired MDR occurs in tumor cells under the influence of medications, used in treatment of patients with cancer [2].

The problem of determination of individual tumor sensitivity to the effect of one or another drug remains unsolved for today. In this area of research, the promising approach may be the determination of the expression of miRNAs [3], which can serve as biological markers, predicting sensitivity or resistance of tumors of different genesis to drug therapy [4,5]. For example, expression of miR-221 and miR-222 was associated with BC sensitivity to tamoxifen [6] and fulvestrant [7], expression of miR-192-5p had an impact on sensitivity of breast cancer cells to doxorubicin [8]; in the study [9] it was demonstrated that suppression of miR-let-7a was associated with resistance to epirubicin, suppression of miR-345 and miR-7 was associated with BC sensitivity to cisplatin [10], expression of miR-497 was associated with sensitivity to 5-fluorouracil [11], and expression of miRNA -326 was associated with sensitivity to etoposide [12].

The urgency of the study is caused by low 5-year survival rate and high mortality of BC patients which significantly associates with uncertain principles of selection of effective cytostatics combination for neoadjuvant or adjuvant polychemotherapy in the treatment of BC patients. For this very reason, practical oncology has the need for development and introduction of modern low-invasive methods for determination of molecular markers of individual sensitivity of tumor cells to polychemotherapy.

Aim of the work - to enhance the effectiveness of treatment patients with BC by individualization of the standard polychemotherapy regimens following the levels of circulating serum miRNAs, which are associated with sensitivity to polychemotherapy.

Materials and methods. To predict the effectiveness of the standard polychemotherapy regimens for BC patients, considering the level of miRNAs, associated with sensitivity to polychemotherapy the method of mathematic modeling was applied [13]. For this, a conceptual model was created, formalized and transformed into a mathematic model. Model verification was provided with Fortran 2018 program complex.

Results and their discussion. Modern chemotherapy regiments for BC patients include the following cytostatics:

- Anthracyclines:
  - Doxorubicin (A)
  - Epirubicin (E)
  - Cyclophosphamide (C)
  - Fluorouracil (F)
- Taxanes:
  - Docetaxel (D)
  - Paclitaxel (P)
  - Methotrexate (M).

To treat the patients with BC of the various histological type the oncologists use chemotherapy regimen, presented in Table 1. The table demonstrates that totally there are nine major chemotherapy regimens to treat the patients with BC, and, considering the fact that the group of anthracyclines and taxanes includes several cytostatics (doxorubicin/epirubicin or paclitaxel/docetaxel), the number of combination regimens increases. Such a situation greatly complicates for chemotherapist the problem of choice of effective tactics of treatment patients with BC.

Usually, the choice of tactics for chemotherapy of oncologic patients is based on previous clinical studies of the effectiveness of different treatment regimens for patients with a certain type of oncologic disease. Nevertheless, the course of neoplastic process and effectiveness of patients' treatment are influenced by a number of individual factors – patient's general status, genetic and epigenetic characteristics, both of patient and tumor. The promising marker of tumor sensitivity to chemotherapy is a level of miRNAs, circulating in a patient's blood serum. As a marker of tumor sensitivity/resistance of breast tumors to chemotherapy, we selected the following miRNA pattern that was shown in Table 2.

The assignment of the chosen miRNAs to the markers of sensitivity/resistance to cytostatics, included into standard regimens of CT in BC, is shown in Table 3.

Table 1. Molecular subtypes and standard chemotherapy regimens in BC

Subtype of BC	Molecular characteristics	Regimen of CT
Luminal A	ER^+, PR^+, HER2new$^-$, Ki-67<14%	AC, FAC, EC, FEC,
Luminal B	ER^+, $PR^\pm$, HER2new$^\pm$, Ki-67>14%	CMF
HER2new	ER^-, PR^-, HER2new$^+$	AD, AP, DAC, PAC,
Triple negative	ER^-, PR^-, HER2new $^-$	ED, EP, D, P

Table 2. The pattern of miRNAs, selected as a marker of sensitivity to CT

miRNA	Mechanism	Identified targets
25-3p	Promotion of proliferation [14, 15]	ADAR1, DHFR
	Regulation of proliferation, angiogenesis, and differentiation of CSCs (cancer stem cells) into endothelial cells [16]	ZBTB10, MYT-
27a		
		1, FOXO1
30a	Sensitizes to paclitaxel [17]	BECN1
139-5p	Regulation of cell growth and apoptosis [18]	Notch1
155	Regulates DNA repair, increases the activity of telomerase through TERF1, modulates resistance to doxorubicin, paclitaxel, and VP-16 [19]	MSH2, MSH6, FOXO3A, TERF1
200c	Regulates TGF-β signaling pathway, invasion, viability, apoptosis, cell cycle, expansion of BCSCs (breast cancer stem cells), and conversion of non-stem/stem-like phenotypes [20-22]	BMI-1, ZNF17, ZEB1, PLCG1
205	Inhibition of PI3K/Akt/mTOR and AP1 effector [23], Hippo signaling pathway, regulation of tumor angiogenesis, growth, and metastasing	YAP1
497	Inhibits proliferation and invasion, induces apoptosis [24,25]	Bcl-w
663	Inhibition of apoptosis, modulation of resistance to cyclophosphamide, docetaxel, and doxorubicin [27]	HSPG2

Table 3. The assignment of chosen miRNA pattern to the markers of sensitivity/resistance to specified cytostatic

Cytostatic	miRNAs, characterizing sensitivity	miRNAs, characterizing resistance
Doxorubicin	200c [28, 29]	155 [19]
	205 [30, 31]	25 [32]
Paclitaxel	30a [17, 33]	155 [19]
	335 [34]	205 [35]
Docetaxel	139-5p [18]	663 [27]
	205 [36]	
Fluorouracil	200c [37]	27a [38]
	497 [11]	
Cyclophosphamide	200c [30] 205 [39]	663 [27]
Epirubicin	200c [40]	205 [35]
Methotrexate	-	25-3p [14]

The principle of evaluation is based on the calculation of complex assessment of the effectiveness of determined CT regimens by criterion "level of miRNA expression" by the formula:

$$K_i = \frac{1}{n_i}\sum_{j=1}^{n_i}(\uparrow S_j + \downarrow S_j) + \frac{1}{l_i}\sum_{k=1}^{l_i}(\uparrow R_k + \downarrow R_k)$$

(1), where

K_i – tumor sensitivity to certain cytostasic $i = \overline{1, M}$;

M – number of cytostatics, included into certain CT regimen;

j - number of miRNAs in its range n_i that is used in the determination of *i*th cytostatic, $j = 1, n_i$;

↑ - expressed miRNA;

↓ - suppressed miRNA;

n_i - number of miRNAs, associated with sensitivity to *i*th cytostatic;

S_j – index of expression/suppression of *j*th miRNA, associated with sensitivity to *i*th cytostatic;

l_i - number of miRNAs, associated with resistance to *i*th cytostatic;

R_k – index of expression/suppression of *k*th miRNA, associated with resistance to *i*th cytostatic.

For each *i*th cytostatic the numbers n_i and l_i are such that their sum is less or equal to *N* – the total number of miRNAs, used in the analysis.

Indicators of miRNAs expression or suppression were scored with a nominal scale according to the following scheme:

- in case if expression/suppression of certain miRNA is associated with sensitivity to chosen cytostatic, a value "1" was attributed;
- in case if expression/suppression of certain miRNA is associated with resistance to chosen cytostatic, a value "-2" was attributed;
- in case if expression/suppression of certain miRNA does not affect the sensitivity to chosen cytostatic, a value "0" was attributed.

The effectiveness of the CT regimens, presented in Table 1, was calculated with regard to individual sensitivity to each cytostatic, included into CT regimen, with the formula:

$$EC = \varphi \sum_{j}^{n} \frac{1}{\alpha} K_j$$

(2), where

EC – estimated effectiveness of CT regimen

K_j – sensitivity to cytostatic, included into certain CT regimenφ – coefficient, characterizing the effect of the given CT regimen taking into account the molecular subtype of the tumor (if CT regimen is used in the given type of the BC, φ = 1, if no, then φ = 0).

α – coefficient, corresponding to the number of cytostatics, included into certain CT regimen.

Verification of the efficacy of the mathematic model was provided with Fortran 2018 program complex. For modelling of expression/suppression of chosen miRNAs random number generator that generated numbers in a range from 0 to 1 was applied. If the generated number was ≤0.5, it was considered that miRNA was suppressed, if the generated number was >0.5, it was considered that miRNA was expressed. Table 4 demonstrates the generation of miRNA expression for the first ten virtual patients.

Based on automatically generated levels of miRNA expression (Table 4) that were associated with sensitivity or resistance to certain cytostatic, we calculated indicator of the frequency of sensitivity events of virtual patients to each cytostatic with the formula (1). Most often the virtual patients were sensitive to docetaxel (in 38 861 cases), and least often to methotrexate (in 3047 cases). Generally, the cytostatics, considering the sensitivity of virtual patients, may be ranged as following: D>C>P>F>E>A>M.

Model calculation of effectiveness for the standard CT regimens (AC, AD, AP, ED, EP, EC, FAC, CMF, D, P, FEC, DAC, PAC, DEC, and PEC) was performed according to the formulas 1 and 2. The results of calculation of the effectiveness of CT regimens, without regard for the coefficient φ, for the first 10 virtual patients are presented in Table 6. If the estimated effectiveness of CT regimen gets negative values, this may indicate a probable resistance to this CT regimen. As an example, virtual patient No. 3 demonstrated negative values in all CT regimens that may have indicated multi-drug resistance. If the estimated effectiveness of CT gets positive values, this may indicate a probable sensitivity of the given virtual patient to certain CT regimen. Accordingly, virtual patient No. 2 gets positive values in the regimens AP, EP, P, PAC, and PEC. The analysis of this patient's data shows high sensitivity to paclitaxel and CT regimens with paclitaxel. According to the principles, laid down in the basis of this model, CT regimen, having the highest positive score, is considered the most effective; therefore the estimated effectiveness of regimens can be put in order of effectiveness decrease, as follows: P>EP>AP>PEC>PAC.

Table 7 presents the frequency of an event of the most effective CT regimens for 100 000 virtual patients. In the calculation of the frequency of the event of the most effective CT regimens by Fortran 2018 complex program, we encountered certain program limitations. In that way, when several regimens obtained the same number of scores, the first one in a line was considered the most effective. Also, if all the regimens in a line had negative values – as the most effective was considered the regimen with the smallest negative value, but, according to the principles, laid down in the mathematical model, all regimens with negative scores should be excluded as ineffective. Supposedly, these limitations influenced significantly the index of the frequency distribution for the most effective CT regimens.

Table 4. Excerpt from the table with random regulation of expression level in a chosen miRNA pattern

Virtual patient, serial No.	**Micro RNA**									
	200c	**205**	**30a**	**155**	**25**	**27a**	**663**	**335**	**139-5p**	**497**
1	.744	.263	.398	.515	.190	.968	.892	.601	.085	.000
2	.967	.726	.995	.877	.512	.592	.810	.582	.560	.090
3	.294	.907	.858	.165	.962	.902	.653	.899	.426	.297
4	.094	.592	.544	.689	.790	.395	.515	.308	.415	.936
5	.780	.224	.192	.072	.773	.492	.845	.600	.432	.609
6	.992	.909	.412	.439	.314	.739	.579	.617	.181	.084
7	.037	.442	.175	.129	.076	.456	.335	.699	.164	.577
8	.165	.191	.390	.833	.067	.093	.674	.579	.467	.504
9	.255	.151	.588	.614	.673	.622	.871	.114	.991	.959
10	.633	.648	.096	.396	.270	.198	.272	.897	.593	.799

Table 5. Absolute indicator of the frequency of event for cytostatics with the highest estimated sensitivity

Cytostatic	A	D	P	F	C	E	M
Frequency of event	6111	38861	14398	10895	18714	7974	3047

Table 6. Estimated effectiveness of chemotherapy regimens

Virtual patient, serial No.	Standard chemotherapy regimens														
	AC	AD	AP	ED	EP	EC	FAC	CMF	D	P	FEC	DAC	PAC	DEC	PEC
1	-	-	.333	-	.250	-	-	-.833	-	1.500	-	-	-.278	-	-.333
	1.167	1.917		2.000		1.250	1.111		3.000		1.167	1.778		1.833	
2	-.250	-.250	1.250	.000	1.500	.000	-.500	-	-	2.000	-.333	-.500	.500	-.333	.667
								1.333	1.000						
3	-	-	-	-.750	-.500	-.750	-	-	-	-	-	-	-	-	-.833
	1.750	1.750	1.500				1.667	1.667	1.500	1.000	1.000	1.667	1.500	1.000	
4	-	-	.500	-.750	.750	-.750	-.667	-	-	1.500	-.500	-	-.167	-	.000
	1.000	1.000						1.167	1.500			1.167		1.000	
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-.667	-	-	-	-
	1.917	2.667	1.917	2.000	1.250	1.250	1.111	1.000	3.000	1.500		2.278	1.778	1.833	1.333
6	-	-	-	-.250	-.250	.000	-	-.667	-	-	-.333	-	-	-.500	-.500
	1.167	1.417	1.417				1.111		1.500	1.500		1.278	1.278		
7	-.417	-.917	-	-	-	-.500	-.278	.333	.000	-	-.333	-.278	-.778	-.333	-.833
			1.667	1.000	1.750					1.500					
8	-	-	-.167	-	-.250	-	-	-.667	-	1.500	-	-	-.778	-	-.833
	1.917	2.417		2.500		2.000	1.278		3.000		1.333	2.278		2.333	
9	-	-	.000	-	-.250	-	-	-	-	1.500	-	-	-.667	-	-.833
	1.750	2.000		2.250		2.000	1.833	2.000	2.500		2.000	2.000		2.167	
10	1.083	1.083	-.667	1.500	-.250	1.500	.889	.833	2.000	-	1.167	1.389	.222	1.667	.500

Table 7. Absolute index of the frequency of CT regimens indication in the capacity of the most effective

A molecular subtype of BC	Chemotherapy regimens							
	AC	FAC	EC	FEC	CMF			
Luminal A and B	68914	1922	18938	6318	3908			
HER2 new and Triple negative	AD	AP	DAC	PAC	ED	EP	D	P
	22572	752	6947	1648	3165	2287	27609	35020

As a result, we developed a tool of decision-making support for oncologists that may significantly facilitate the development of the CT tactics in BC patients at the stage of selection of effective CT regimen.

Conclusions.

1. Basing on the analysis of literature data we selected the pattern with 10 miRNAs (200c, 205, 30a, 155, 25-3p, 27a, 663, 335, 139-5p, and 497), circulating in blood serum, as markers of sensitivity/resistance of breast tumors to chemotherapy.
2. Experimental verification of the performance of the developed mathematic model with the application of the Fortran 2018 complex program demonstrates its good perspectives in prognostication of CT effectiveness.
3. The developed mathematic model may serve as a basis for scheduling of effectiveness prognosis of certain polychemotherapy regimens in an individual patient.

REFERENCES

1. РАК В УКРАЇНІ, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // БЮЛЕТЕНЬ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЕСТРУ УКРАЇНИ № 20. - КИЇВ – 2019. – с. 101.
2. Szakacs G., J. K. Paterson, J. A. Ludwig, C. Booth-Genthe, M. M. Gottesman Targeting multidrug resistance in cancer // Nat Rev Drug Discov. – 2006. – V.5, №3. – P. 219-234.
3. Cortez M. A., C. Bueso-Ramos, J. Ferdin, G. Lopez-Berestein, A. K. Sood MicroRNAs in body fluids--the mix of hormones and biomarkers // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. – V.8, №8. – 467-477.
4. Uhr, K., et al., MicroRNAs as possible indicators of drug sensitivity in breast cancer cell lines.// PLoS One, 2019. 14(5): e0216400.
5. Shao, B., et al., Plasma microRNAs Predict Chemoresistance in Patients With Metastatic Breast Cancer. // Technol Cancer Res Treat, 2019. 18: p. 1533033819828709.
6. Gan, R., et al., Downregulation of miR-221/222 enhances sensitivity of breast cancer cells to tamoxifen through upregulation of TIMP3. // Cancer Gene Ther, 2014. 21(7): p. 290-6.
7. Rao, X., et al., MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways. // Oncogene, 2011. 30(9): p. 1082-97.
8. Zhang, Y., et al., miRNA-192-5p impacts the sensitivity of breast cancer cells to doxorubicin via targeting peptidylprolyl isomerase A. Kaohsiung J Med Sci, 2019. 35(1): p. 17-23.
9. Wu, J., et al., Reduced Let-7a Is Associated with Chemoresistance in Primary Breast Cancer.// PLoS One, 2015. 10(7): p. e0133643.
10. Pogribny, I.P., et al., Alterations of microRNAs and their targets are associated with acquired resistance of MCF-7 breast

cancer cells to cisplatin. // Int J Cancer, 2010. 127(8): 1785-94.
11. Wang, L., et al., MicroRNA-497 inhibits tumor growth and increases chemosensitivity to 5-fluorouracil treatment by targeting KSR1. // Oncotarget, 2016. 7(3): 2660-71.
12. Pan, Y.Z., M.E. Morris, and A.M. Yu, MicroRNA-328 negatively regulates the expression of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human cancer cells. // Mol Pharmacol, 2009. V. 75(6): 1374-9.
13. Matsenko V.G. Mathematic modeling: study guide. Chernivtsi: Chernivtsi National University, 2014. – 519 p.
14. Nakano, M., et al., A-to-I RNA Editing Up-regulates Human Dihydrofolate Reductase in Breast Cancer. J Biol Chem, 2017. 292(12): p. 4873-4884.
15. Chen, H., et al., MiR-25-3p promotes the proliferation of triple negative breast cancer by targeting BTG2. Mol Cancer, 2018. 17(1): 4.
16. Tang, W., et al., miR-27a regulates endothelial differentiation of breast cancer stem like cells.// Oncogene, 2014. 33(20): 2629-38.
17. Zou, Z., et al., MicroRNA-30a sensitizes tumor cells to cisplatinum via suppressing beclin 1-mediated autophagy. // J Biol Chem, 2012. 287(6): 4148-56.
18. Zhang, H.D., et al., MiR-139-5p inhibits the biological function of breast cancer cells by targeting Notch1 and mediates chemosensitivity to docetaxel. // Biochem Biophys Res Commun, 2015. 465(4): 702-13.
19. Kong, W., et al., MicroRNA-155 regulates cell survival, growth, and chemosensitivity by targeting FOXO3a in breast cancer. // J Biol Chem, 2010. 285(23): 17869-79.
20. Shimono, Y., et al., Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells.// Cell, 2009. 138(3): p. 592-603.
21. Luo, M.L., et al., Prolyl isomerase Pin1 acts downstream of miR200c to promote cancer stem-like cell traits in breast cancer. // Cancer Res, 2014. 74(13): p. 3603-16.
22. Lim, Y.Y., et al., Epigenetic modulation of the miR-200 family is associated with transition to a breast cancer stem-cell-like state. // J Cell Sci, 2013. 126(Pt 10): p. 2256-66.
23. Du, Y.E., et al., MiR-205/YAP1 in Activated Fibroblasts of Breast Tumor Promotes VEGF-independent Angiogenesis through STAT3 Signaling.// Theranostics, 2017. 7(16): p. 3972-3988.
24. Shen, L., et al., miR-497 induces apoptosis of breast cancer cells by targeting Bcl-w. //Exp Ther Med, 2012. 3(3): p. 475-480.
25. Wei, C., et al., MicroRNA-497 induces cell apoptosis by negatively regulating Bcl-2 protein expression at the posttranscriptional level in human breast cancer. // Int J Clin Exp Pathol, 2015. 8(7): p. 7729-39.
26. Haiyan H, Shuqin L, Xiuying C, et al. The overexpression of hypomethylated miR-663 induces chemotherapy resistance in human breast cancer cells by targeting heparin sulfate proteoglycan 2 (HSPG2). // J Biol Chem. 2013;288(16):10973–10985.
27. Hu, H., et al., The overexpression of hypomethylated miR-663 induces chemotherapy resistance in human breast cancer cells by targeting heparin sulfate proteoglycan 2 (HSPG2).// J Biol Chem, 2013. 288(16): 10973-85.
28. Kopp, F., et al., miR-200c sensitizes breast cancer cells to doxorubicin treatment by decreasing TrkB and Bmi1 expression.// PLoS One, 2012. 7(11): p. e50469.
29. Tryndyak, V.P., F.A. Beland, and I.P. Pogribny, E-cadherin transcriptional down-regulation by epigenetic and microRNA-200 family alterations is related to mesenchymal and drug-resistant phenotypes in human breast cancer cells.// Int J Cancer, 2010. 126(11): p. 2575-83.
30. Hu, Y., et al., miRNA-205 targets VEGFA and FGF2 and regulates resistance to chemotherapeutics in breast cancer. //Cell Death Dis, 2016. 7(6): p. e2291.
31. Li, Q., et al., Correction: Circulating miR-19a and miR-205 in Serum May Predict the Sensitivity of Luminal A Subtype of Breast Cancer Patients to Neoadjuvant Chemotherapy with Epirubicin Plus Paclitaxel. // PLoS One, 2015. 10(8): p. e0136826.
32. Wang, Z., et al., MicroRNA-25 regulates chemoresistance-associated autophagy in breast cancer cells, a process modulated by the natural autophagy inducer isoliquiritigenin. // Oncotarget, 2014. 5(16): p. 7013-26.
33. Bockhorn, J., et al., MicroRNA-30c inhibits human breast tumour chemotherapy resistance by regulating TWF1 and IL-11. Nat Commun, 2013. 4: p. 1393.
34. Wang, Y., et al., N-peptide of vMIP- reverses paclitaxel-resistance by regulating miRNA-335 in breast cancer. Int J Oncol, 2017. 51(3): p. 918-930.
35. Li Q, Liu M, Ma F, Luo Y, Cai R, et al. (2014) Circulating miR-19a and miR-205 in Serum May Predict the Sensitivity of Luminal A Subtype of Breast Cancer Patients to Neoadjuvant Chemotherapy with Epirubicin Plus Paclitaxel. PLoS ONE 9(8): e104870.
36. Cai, Y., et al., MicroRNA-205 increases the sensitivity of docetaxel in breast cancer. Oncol Lett, 2016. 11(2): 1105-1109.
37. Yin, J., et al., A Bmi1-miRNAs cross-talk modulates chemotherapy response to 5-fluorouracil in breast cancer cells. PLoS One, 2013. 8(9): p. e73268.
38. Geretto, M., et al., Resistance to cancer chemotherapeutic drugs is determined by pivotal microRNA regulators. Am J Cancer Res, 2017. 7(6): p. 1350-1371.
39. Al-Khanbashi, M., et al., Tissue and Serum miRNA Profile in Locally Advanced Breast Cancer (LABC) in Response to Neo-Adjuvant Chemotherapy (NAC) Treatment. PLoS One, 2016. 11(4): p. e0152032.
40. Chen, J., et al., Down-regulation of microRNA-200c is associated with drug resistance in human breast cancer. Med Oncol, 2012. 29(4): p. 2527-34.

SUMMARY

SUPPORT TOOL FOR DECISION-MAKING IN SELECTING CHEMOTHERAPY TACTICS FOR TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

[1]Harashchenko O., [2]Antonov V., [1]Konovalenko V.

[1]R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, of National Academy of Science of Ukraine; [2]National Aviation University, Ukraine

Breast cancer (BC) is the most commonly occurring oncologic disease in women over the world. The introduction of modern methods of diagnostics and treatment of BC patients allowed achieving some success in the disease control. Chemotherapy (CT) is one of the most effective treatments for BC patients, but the individualization of the choice of effective treatment regimens remains an unresolved issue.

Aim of the study: to develop approaches to enhance the effectiveness of treatment of BC patients following the levels of circulating serum miRNAs, which are associated with sensitivity to polychemotherapy.

Basing on the analysis of literature data we selected the pattern with 10 miRNAs (200c, 205, 30a, 155, 25-3p, 27a, 663, 335, 139-5p, and 497), circulating in blood serum, as markers of sensitivity/resistance of breast tumors to chemotherapy. A mathematic model was developed to estimate the effectiveness of the standard CT regimens basing on the level of expression of chosen miRNAs. Experimental verification of mathematic model performance was provided with Fortran 2018 program complex.

We developed a tool of decision-making support for oncologists that may significantly facilitate the development of the CT tactics in BC patients at the stage of selection of effective CT regimen.

The developed mathematic model may serve as a basis for scheduling of effectiveness prognosis of certain polychemotherapy regimens in an individual patient.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, miRNAs.

РЕЗЮМЕ

СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1]Гаращенко О.А., [2]Антонов В.К., [1]Коноваленко В.Ф.

[1]Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины; [2]Национальный авиационный университет, Украина

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное онкологическое заболевание среди женского населения. Внедрение современных методов диагностики и лечения больных РМЖ позволило достичь определенных успехов в борьбе с этим заболеванием. Химиотерапия (ХТ) является одним из высокоэффективных методов лечения больных РМЖ, однако персонализация выбора эффективных схем лечения остается нерешенным вопросом.

Цель исследования - разработать подходы повышения эффективности лечения больных раком молочной железы путем персонификации стандартных схем полихимиотерапии с учетом уровня циркулирующих в сыворотке крови miRNA, ассоциированных с чувствительностью к полихимиотерапии.

На основе анализа литературных данных в качестве маркеров чувствительности/резистентности опухолей грудной железы к химиотерапии выбран паттерн с 10 miRNA (200c, 205, 30a, 155, 25-3p, 27a, 663, 335, 139-5p и 497), циркулирующих в сыворотке крови.

Разработана математическая модель для расчета эффективности стандартных схем ХТ по показателю уровня экспрессии избранных miRNA. Проведена экспериментальная проверка работы математической модели с применением программного комплекса Fortran 2018.

Разработанная математическая модель может служить основой для планирования прогноза эффективности определенных схем полихимиотерапии у конкретной больной.

რეზიუმე

სარძევე ჯირკვლის კიბოს ქიმიოთერაპიის ტაქტიკის შერჩევისას გადაწყვეტილების მიღების ხელშემწყობი სისტემა

[1]ო.გარაშჩენკო, [2]ვ. ანტონოვი, [1]ვ. კონოვალენკო

[1]რ.კავეცკის სახელობის ექსპერიმენტული პათოლოგიის, ონკოლოგიისა და რადიობიოლოგიის ინსტიტუტე, უკრაინა; [2]ეროვნული საავიაციო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სარძევე ჯირკვლის კიბო ყველაზე ხშირი ონკოლოგიური დაავადებაა ქალებში. სადღეისოდ ქიმიოთერაპია სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის ერთ-ერთ ეფექტურ მეთოდს წარმოადგენს, ხოლო მკურნალობის ინდივიდუალური რეჟიმის შერჩევა - გადაუჭრელ პრობლემას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს მიდგომების შემუშავება სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტების მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდისათვის პოლიქიმიოთერაპიის სტანდარტული სქემების პერსონიფიცირების გზით სისხლის შრატში მოცირკულირე, პოლიქიმიოთერაპიისადმი მგრძნობიარე miRNA (მიკრო-რნმ) დონის გათვალისწინებით.

სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე, ქიმიოთერაპიის მიმართ ძუძუს კიბოს სენსიტიურობის/რეზისტენტულობის განმსაზღვრელ მარკერად შერჩეულ იქნა სისხლში მოცირკულირე 10 სხვადასხვა miRNA-ის პატერნი (200c, 205, 30a, 155, 25-3p, 27a, 663, 335, 139-5p, and 497).

შერჩეული miRNA-ების ექსპრესიის მაჩვენებლის მიხედვით შემუშავებულ იქნა მათემატიკური მოდელი ქიმიოთერაპიის სტანდარტული სქემების ეფექტურობის განსაზღვრისათვის. ჩატარდა მათემატიკური მოდელის ექსპერიმენტული შემოწმება პროგრამული კომპლექსის Fortran 2018 გამოყენებით.

შემუშავებული მათემატიკური მოდელი შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას პოლიქიმიოთერაპიის გარკვეული სქემების ეფექტურობის პროგნოზირებისათვის კონკრეტული პაციენტისთვის.

IMMUNOBIOLOGICAL MECHANISMS AND MANAGEMENT OF RECURRENT PREGNANCY LOSS (REVIEW)

Chiokadze M., Kristesashvili J.

The Center for Reproductive Medicine "Universe", Tbilisi, Georgia

Pregnancy loss or miscarriage is the most common complication of pregnancy: approximately 70% of conceptions fail to achieve viability and about 50% are lost before the first missed menstrual period. About 12-15% of clinical pregnancies end in spontaneous abortion, which is considered to be mainly due to abnormal embryonal karyotypes. Recurrent pregnancy loss (RPL) is less common, occurring in 2-5% of women of reproductive age [8,10,12], but it represents a psychological tragedy for couples and still big clinical challenge for their gynecologists. It is now well accepted that maternal age and number of previous losses increase the likelihood of subsequent miscarriage. Some authors indicate that, the relationship of maternal age to miscarriage correlates with the frequency of aneuploidy in oocytes [17]. The risk of miscarriage after two consecutive losses is 25%- 29% and after three consecutive losses- about 30% -40% [17,26]. The risk of subsequent pregnancy loss almost doubles after 44years (Tables 1,2).

Table1. Rate of miscarriages according to maternal age **[26]** \

Maternal age at conception (years)	Miscarriage rate %
up to 19	13
20-24	11
25-29	12
30-34	15
35-39	25
40-44	51
≥45	93

Table2. Rate of miscarriages according to previous pregnancy losses [12,16]

Number of previous miscarriages	Risk of miscarriage%
after 1 miscarriage	14-21
after 2 miscarriage	25-29
after 3 miscarriage	30-40

Despite the intensive research, about 50% of cases of RPL still remain unexplained, the vast majority of which are thought to be due to immunological causes [8,10,15] .

The aim of this article is to review the current understanding of underlying immunological mechanisms of RPL and highlight the modern approach to the diagnostics and treatment of this disorder. For this purpose following electronic databases were searched: Pubmed, Medline, Cochrane Library, Web of Science, EMBASE.

RPL is a multifactorial, heterogenous disorder with aetiological factors such as parental balanced chromosomal translocations, uterine anatomical abnormalities, hormonal and metabolic disturbances, hereditary and acquired thrombophilias, chronic endometritis, infections and immunological dysregulations [10,17]. There are many areas of controversy in the definition, aetiology, pathophysiological mechanisms, investigations and treatment of RPL. The European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE) issued a revised terminology for description of early pregnancy events [11]. A pregnancy loss after a raised serum β-hCG is defind as "biochemical loss". The term clinical miscarriage is used when pregnancy is confirmed by ultrasonography or histopathological examination. RPL may be subdivided into early/first trimester losses-before the 12th gestational week (g.w) and late/second trimester losses (g.w 12-21). About 90% of RPL occurs in the first trimester [11,21]. Different types of RPL are classified in Table 3.

Table 3. Types of RPL [8]

Primary RPL	No previous viable pregnancy (beyond 20 weeks'gestation)
Secondary RPL	After 1 or more previous viable pregnancy (beyond 20 weeks' gestation)
Tertiary RPL	Multiple miscarriages interspersed with normal pregnancies

The number of pregnancy losses needed to fulfill the criteria for RPL is also controversial. Traditionally, RPL has previously been defined as three or more spontaneous, consecutive losses before 22 w.g. [27]. The American Society for Reproductive Medicine and more recent ESHRE guidelines [11,35] defined it as "two or more failed clinical pregnancies". According to these guidelines, investigations should be initiated after two losses, especially, when woman is >35 old or couple shows subfertility [13].

After even a thorough evaluation the potential cause for RPL remains unexplained in about 50% of cases. During the last 25 years, it has become clear that a large percentage of unexplained RPL may be due to immunological causes [15,17,21]. First in 1953, Medawar proposed the concept of immune tolerance, giving as an example the case of the fetal allograft [3]. Since then numerous studies have been conducted addressing this issue, many of them however, have been poorly designed or controlled or involved insufficient number of patients/controls to warrant their conclusions . Due to the complexity of immunologic interactions between mother and fetus, the research in reproductive immunology is often frustratingly controversial and results of many studies can not even be compared [8,11]. A diversity of distinct immune alterations may act alone or in combination with additional immune or non-immune factors and result in isolated or recurrent pregnancy loss [8,15]. Nevertheless, significant advances in molecular immunobiology have clarified many immunologic parameters of feto-maternal relationship in both normal and disturbed pregnancy. To evaluate the immunological mechanisms leading to the miscarriage, it is necessary to understand the nature of the immune response in normal pregnancy.

Immunobiology of Normal Pregnancy. The fetus is as a *semi-allogeneic graft,* as it has genetic and antigenic contributions from both parents. Although fetal alloantigens inherited from the father should provoke a maternal response leading to fetal loss, normally this does not happen. This *immunological paradox of pregnancy* is considered to be the result of maternal unique im-

mune response, which is regulated by fetal antigen presentation and recognition/reaction to these antigens by maternal immune system [15,36]. Immunologic recognition of pregnancy is vital for successful gestation and inadequate recognition of fetal antigens may cause miscarriage. It seems that various mechanisms at the feto-maternal interface prevent embryo from rejection and only when several mechanisms fail, pregnancy loss occurs [15,37].

The Role of Natural Killer Cells in Pregnancy. Natural Killer (NK) cells are part of innate immune system and present the predominant leucocytes in endometrium during the period of implantation and early pregnancy [6,7,8]. NK cells are also found in peripheral blood. Uterine NK cells (uNK) and peripheral NK cells (pNK) express the same surface marker CD56 with different degree and are functionally and phenotypically different [20,25,29].

90% of pNK cells are $CD56^{dim}$ and $CD16^{+}$ and remaining 10% are $CD56^{bright}$ with low level or absent $CD16^{-}$, whereas 80% of uNK cells are $CD56^{bright}$ and $CD16^{-}$. The latter have limited cytotoxic activity and are the main source of regulatory cytokines, which play a key role in trophoblast invasion and angiogenesis [9,33]. They also initiate remodeling of spiral arteries to increase the blood supply to the fetus and are involved in production of T helper 2 (Th2) type cytokines and growth factors which promote placental development and local immunomodulation [19]. In contrast, $CD56^{dim}$ and $CD16^{+}$ uNK cells are primarily responsible for cytotoxicity and their number is increased significantly with stress and decreased in pregnant women [2,8]. It has been suggested, that uNK cells are recruited from blood, however exact mechanisms for this cyclic recruitment and subsequent proliferation and differentiation within the endometrial stroma are not well understood. Recent data suggest that they might also be produced locally from progenitor stem cells [6]. According to the recent multicenter study, uNK cells balance normal process of decidualization, selectively target and clear senescent decidual cells and govern endometrial rejuvenation and remodeling [4].

Assessment of uNK cells and their link to RPL is difficult to evaluate, since they are present mostly at the feto-maternal interface and they may be altered significantly after fetal demise, therefore, "cause Vs. effect" phenomenon is difficult to evaluate [8]. Another obstacle to the assessment of NK cells is the lack of commonly accepted standardized protocol and normal ranges for NK cells number and activity, therefore, prognostic value of measurement of pNK and uNK cells remains uncertain [16,18,33].

Th2-Type Immune Response. Nowadays the role of cytokines in feto-maternal relationship has been well documented. During the pregnancy there is a shift in the balance between Th1 and Th2 immune responses so that Th2-type cytokines- Interleukins (IL)- IL-4, IL-5, IL-10 predominate over Th1-type cytokines- IL-2, Interferon γ (IFN-γ), Tumor Necrosis Factor α (TNF-α) etc. and prevent the developing embryo against inappropriate anti-trophoblast cytotoxic reactions. However, the trophoblastic antigenic stimulus, maternal cells that are responsible for the enhancing response and the exact factors modulating Th2 shift remain poorly understood [19,31]. Nevertheless, specific trophoblastic proteins appear to stimulate endometrial macrophages for IL-10 production and modulate cytokine pattern preferably towards Th2-type cytokines. Finally, hCG produced by the trophoblast, induces the production of progesterone, which through the progesterone induced blocking factor (PIBF) may induce the production of IL-4 and thus, enhance a Th2 response [23]. Successful implantation occurs in pro-inflammatory microenvironment. Then Th1-type response is followed by a shift to Th2 immune answer. Notably, both pro-inflammatory Th1 and anti-inflammatory Th2 cytokines, and especially the correct balance between them are essential for the normal development of pregnancy[23].

Current understanding of immunological "cross talk" at the feto-maternal interface has changed immensely with the discovery of two additional T helper cell subsets: regulatory T-cells (Treg) which tolerate the pregnancy and pro-inflammatory IL-17 producing Th17 cells. They produce distinct effector cytokines. Their mutual antagonism and flexibility illustrates the importance of well-balanced cytokine environment for the successful pregnancy [30,31].

Immunobiology of Recurrent Pregnancy Loss. Immunological disturbances underlying RPL are of *autoimmune* or *alloimmune* origins [37]. During the autoimmune response maternal autoantibodies (autoreactive cells) target placenta and trophobalst and damage them. In alloimmune response maternal immune system reacts against the paternal alloantigens, presented by the embryo. Clinically these two categories can not be distinguished as both of them represent a diverse immunological dysbalance that lead to pregnancy loss, however classification helps to understand better underlying mechanisms, to identify candidates for immune testing and choose appropriate treatment.

Autoimmune pregnancy loss. Among the autoimmune factors, anti-Phospholipid antibodies (aPLa) have been reported to have the strongest evidence-based association with pregnancy loss[11, 27]. Their prevalence in RPL patients is 30-40%. aPLas are a heterogenous group of autoantibodies, mainly represented with Lupus anticoagulant (LAC), Anticardiolipin antibodies (ACL) and anti-β2 glycoprotein-I antibodies (β2 GPI), directed against anionic phospholipids (PL)-basic components of all cell membranes or PL-containing structures. *Antiphospholipid syndrome (APS)* was first defined by Hughes GR, in 1983 as a syndrome, consisting of recurrent thrombotic events and/or pregnancy loss linked with the persistent presence of aPLa. According to the RCOG, APS is the only evidence-based autoimmunological cause of RPL [27]. By revised Sapporo criteria (2006), it is the only autoimmune disorder in which pregnancy loss is part of the diagnostic criteria. International Consensus classification criteria for definition of APS is based on the presence of at least one clinical and one laboratory criteria [24].

Clincal criteria:

- Vascular thrombosis
- Pregnancy morbidity:

-- three or more consecutive unexplained miscarriages before 10 weeks' gestation

-- one or more deaths of morphologically normal fetuses after the 10th week of gestation

-- one or more preterm births before 34 weeks' gestation due to severe pre-eclampsia,

-- eclampsia or placental insufficiency.

Laboratory criteria (must be positive on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart, present in medium or in high titer):

- positive plasma levels of LAC;
- positive plasma levels of ACL antibodies of the IgG or IgM isotypes;
- positive plasma levels of the anti-β2 glycoprotein I antibody of the IgG or IgM isotypes.

The mechanisms whereby aPLa cause pregnancy loss include: alteration in prostacyclin/thromboxane metabolism resulting in vascular constriction, thrombosis and inflammation-mediated placental infarction, activation of inflammatory media-

tors (chemokines, cytokines reactive oxidants, proteolytic enzymes), which lead to oxidative damage and trophoblast injury [13,17,24]. Depending on the extent of damage, either death in utero or fetal growth restriction occurs.

Antithyroid and antinuclear antibodies. The involvement of antithyroid antibodies (ATA) in pathogenesis of RPL is considered by many researchers, but results of various studies are controversial. Some authors have found a higher prevalence of anti-thyroglobulin (TG) or anti-thyroperoxidase (TPO) antibodies in women with pregnancy losses [13]. However, other authors have reported no association between ATA and RPL. In 2011 a meta-analysis (involving 12,126 women) regarding the possible link between ATA, RPL and preterm birth [34] have founded that maternal ATA was strongly associated with miscarriages and preterm birth. In more recent ESHRE guideline [11], it has been stated also a clear association between RPL and ATA: in 28,7% of women with RPL Vs. 13% in Control group. Although the exact mechanism whereby ATA affects pregnancy is not known. It seems to be related to the disturbed folliculogenesis , Th1-mediated autoimmune reactions and alterations in profile of endometrial T-cells, which results in reduced secretion of IL-4,10 and hypersecretion of IFN-γ. This theory is supported by the coexistence of ATA with non-organ specific autoantibodies, as well as with the increased number of cytotoxic NK cells in RPL women. The results of some studies have shown, that women with ATA did not have overt thyroid disease, and the increase in pregnancy loss probably represents a generalized autoimmune defect rather than a thyroid-induced abnormality [13].

Antinuclear antibodies (ANA) are also associated with RPL, even in patients without an overt autoimmune disease, though this link remains controversial. Some previous studies reported, that ANA positivity was significantly higher in RPL women compared to controls, but others have found no increased prevalence of ANA in the same group [11]. The presence of ANA is associated with increased inflammation around the placenta, inducing the environment which does not promote the "acceptance" of the embryo. In most published studies the ANA titer in women with RPL is only mildly elevated and it is non-specific and common in general population. The direct pathophysiological link between the presence of ANA and RPL has not yet been documented and therefore, ANA testing could be considered only for explanatory purposes [11,36].

Immunopathology of Alloimmune Pregnancy Loss. Unfortunately, the specific mechanism causing fetal rejection is not known yet, since no relevant single mechanism has been recognized as essential for maintenance of pregnancy. There is an opinion that the breakdown of one or more tolerogenic mechanisms of pregnancy in some stress situation can cause fetal rejection [15,36]. These possible disturbances (absence of immunosuppressive pro-implantation factors at the feto-maternal interface, defective recognition of trophoblastic and immunoregulatory molecules by decidual cells, changed NK cells profile) alone or in combination, appear to disrupt the sensitive balance of maternal tolerance and lead to embryo rejection.

In contrast to normal pregnancy, a predominant Th1-type response or defective production of Th2-type cytokines occurs in miscarried pregnancy [23]. In response to the conceptus or other antigens, decidual lymphocytes secrete pro-inflammatory Th1-type cytokines- IL-2, IFN-γ, TNF-α etc. which cause: 1) lymphocyte infiltration of trophoblast and immune-induced inflammation, 2)cytotoxic reactions and tissue degradation by NK cells which result in trophoblast damage 3) hypercoagulation and vasculitis affecting maternal blood supply.

Bacterial endotoxins may also cause Th1-cytokine-triggered miscarriages. When specific decidual T cells recognize infectious agents, they become activated and secrete cytotoxic cytokines. Some authors have reported that about 20% of women with RPL were colonized with Ureaplasma sp. and Mycoplasma sp.(double the frequency compared to fertile controls); other selected organisms, such as chlamydia, toxoplasma, cytomegalovirus and herpes virus were found in female genitalia as well [13,17].

Role of NK , Treg and Th17 Cells in pregnancy loss. uNK cells seems to be the main cell population involved in alloimmune miscarriage. After the recognition of trophoblast debris by decidual macrophages and dendritic cells, as well as under the influence of Th1 cytokines, uNK cells are activated, acquire cytotoxic function and can damage the trophoblast either directly by releasing cytolytic granules or indirectly by producing inflammatory cytokines [36]. Dysregulated uNK cell number is associated with disturbed processes of trophoblast invasion, inadequate remodelling of uterine spiral arteries, excessive angiogenesis that lead to oxidative stress and termination of pregnancy [33].

The relationship between NK cells and reproductive outcome is one of the most controversial area in reproductive immunology. Many studies can not even be compared [11]. Some clinical studies have demonstrated that women who tend to miscarry repeatedly with chromosomally normal embryos, show increased number and activity of uNK and pNK cells [17,37]. The results of one recent extensive systematic review and meta-analysis [29] demonstrated no significant difference in the percentage of uNK cells in RPL women compared with fertile controls. However, meta-analysis of studies comparing the numbers of pNK cells in women with RPL vs. fertile controls showed a significantly higher level of pNK cells in RPL patients. According to another systematic review [32], the prognostic value of measurement of pNK or uNK cells remains uncertain. More studies are needed to confirm the role of NK cell assessment for prognosis of reproductive outcome.

Treg cells in uterus, through their immunosuppressive pathway, provide gestational tolerance and play an important role in maintenance of pregnancy. Some studies have shown that there is an increased level of Treg cells in peripheral blood in I and II trimesters, compared to non-pregnant women [30]. An absence of Treg expansion was found in deciduas of women suffering RPL. Some researchers propose that peripheral Treg level might be used to predict the risk of pregnancy loss in RPL women, but this is not fully studied and should not be used as a routine test.

Many of immune effects attributed to Th1 cells in the past are now attributed to the recently identified Th17 cells [12,36]. It is thought, that they may contribute to RPL with another set of immune mechanisms. In contrast to normal pregnancy, Th17 cells proportions increase in peripheral blood and decidua of women with RPL. Furthermore, the levels of related pro-inflammatory IL-17 and IL-23, as well as an elevated ratio of Th17/Treg cells were also found to be significantly increased in RPL group, compared to normal pregnant women [31].

Immunological testing and treatment of RPL. Diagnostic tests for the detection of immunological causes of RPL are the most disputable field in reproductive immunology. According to one recent systematic review, there is still a need to advance high level evidence-based immunological diagnostics and translate it into clinical practice, in order to match the clinicians' need for choosing individualized, safe treatment options [31]. Furthermore, there is an increasing demand from desperate couples with recurrent reproductive failure for an "immune cell tests"

and "immune treatments", despite the fact, that there is not an evidence-based immunological testing and treatments to offer them [11,14].

Immunological mechanisms of RPL are complex and only one separate parameter can not predict the outcome of pregnancy. Most of them are experimental and demand further investigation before their clinical application. aPLas are the only evidence-based cause for RPL and therefore, women with the history of RPL should be tested for them. Screening for other auto- and alloantibodies- ANA, ATA, partner's HLA-typing, also Th1/Th2 cytokine imbalance, is not supported by the consistent evidence and is of doubtful value [11,13,27].

There is a growing interest worldwide in understanding the potential role of altered number and function of NK cells in reproductive disorders, particularly RPL. Therefore, NK cell measurement in peripheral blood (by flow cytometry) and in endometrium (by immunohistochemistry) acquires more significance in clinical investigational protocols. According to the RCOG guidline [28], NK cell testing, as a surrogate marker, should only be applied in research-based clinics. Due to the lack of standardized method of measurement of NK cells, the results of previous studies were conflicting and non-comparable. On the basis of two recent multicenter studies [5,18] the standardized protocol for the measurement of uNK cells and a reference range for uNK cell percentage in periimplantation endometrium were established. The authors have demonstrated, that uNK cell percentage was significantly higher in women with recurrent reproductive failure, compared to fertile controls [5]. Although, not all the controversial issues regarding NK cell assessment and its relation to the reproductive outcome are solved and existing methods still need to be refined. Further research in a larger, well-defined population is needed to ensure the high quality results.

Women with RPL should be referred to a dedicated, specialized clinic. Unfortunately, the absence of meaningful immune markers makes it difficult to find evidence-based treatment for women with immunological disorders. Immunotherapy is suggested as one of the treatment options to improve pregnancy outcomes in these women [1,31]. Acccording to the ESHRE guideline and Cochrane systematic review [11,22] APS is the most frequently diagnosed and the most treatable immunological cause of RPL. For APS a combination of a low dose aspirin and a low molecular weight heparin (LMWH) is the treatment of choice and preventive measure to avoid further miscarriages. Other immunomodulatory treatment options include: Intravenous Immunoglobulin (IVIG), corticosteroids, TNFα inhibitors, granulocyte colony stimulating-factor, intravenous intralipids and lymphocyte immunotherapy[11,13]. However, several systematic reviews and meta-analysis reported no significant differences between the study and control groups [1,22,28]. These therapeutic approaches have controversial results and are not supported with evidence. They did not show to improve live birth rate in women with recurrent reproductive failure, while they may have serious adverse effects. Therefore, as reviewers concluded, these treatment modalities should be used only in the context of research.

Finally, it is noteworthy to mention, that psychological,"tender loving care" for women with recurrent pregnancy losses is associated with a favourable outcome of subsequent pregnancy. Therefore, couples, experiencing RPL should be admitted to the specialized, dedicated clinic, where they will be offered emphatic, couples' focused approach, sensitive and individual to their "loss history"[14].

REFERENCES

1. Achilli C, Seshadri S. et al. The role of immunotherapy in in vitro fertilisation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril, 2018; 110:1089-100.
2. Alecsandru D and García-Velasco J.A. Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leucocyte antigen. Fertility and Sterility, 2017; 107(6): 0015-0282.
3. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature.1953;172(4379):603–606.
4. Brighton P.J. Maruyama Y. et al., Clearance of senescent decidual cells by uterine natural killer cells in cycling human endometrium. Life 2017;6: e31274.
5. Chen X. Mariee N. Jiang L. et al., Measurement of uterine natural killer cell percentage in the periimplantation endometrium from fertile women and women with recurrent reproductive failure: establishment of a reference range. Am J Obstet Gynecol. 2017;217:680.e1-6.
6. Chiossone L. Vacca P. Orecchia P. Croxatto D. et al., In vivo generation of decidual natural killer cells from resident hematopoietic progenitors. Haematologica 2014; 99 (3), 448–457.
7. Chong HP, Quenby SM. Natural killer cells and reproductive health. The Obstetrician & Gynaecologist 2016;18:91–7.
8. Diejomaoh M.F.E. et al. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. Med Princ Pract. 2015; 24(suppl.1):38-55.
9. El-Azzamy H, Dambaeva S.V. et al. Dysregulated uNK cells and vascular remodelling in women with recurrent pregnancy losses. Am J Reprod Immunol. 2018;80:e13024.
10. El Hachem H, Crepaux V, Bouet PE et al., Recurrent pregnancy loss: current perspectives. Int J Women's Health. 2017:9 331-345.
11. ESHRE Early Pregnancy Guidline Group: Recurrent pregnancy loss. 2017, Version 2.
12. Hyde K, Andelin C, et al. Immunology of isolated and recurrent spontaneous pregnancy loss. Glob.libr.women's med. (ISSN: 1756-2228), 2014.
13. Khalife D, Ghazeeri G and Kutteh W. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. Seminars in perinatology 43 (2019), 105-115.
14. Koert E, Malling G.M.H, et al.Recurrent pregnancy loss: couples' perspective on their need for treatment, support and follow up. Hum.Reprod. 2019; 34(2):291–296.
15. Kuon R-J , Markert U.R. Daniel V, Toth B. Immunologische Aspekte habitueller Aborte, Diagnostik und therapeutische Optionen, Gynäkologische Endokrinologie May 2013, Volume 11, Issue, p 109-114.
16. Kuon R. Weber M. Markert U.R. Toth B. et al., Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. Am J Reprod Immunol. 2017;78:e12721.
17. Kutteh W.H Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2015;33:161–168
18. Lash G. Bulmer JN. Mariee N. Laird S. Quenby S.et al., Standardisation of uterine natural killer (NK) cell measurements in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. J Reprod Immunol. 2016; 116, 50-59
19. Lash G.E, Ernerudh J. Decidual cytokines and pregnancy complications: focus on spontaneous miscarriage. Journal of Reproductive Immunology 108 (2015) 83–89
20. Liu B. Mariee N. Laird S. Smith J. et al., The prognostic value of uNK cell count and histological dating in the mid-luteal phase of women with reproductive failure. Eur J Obst & Gynecol, Reprod Biol 2014; 181, 171-175.

21. Li YH, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice, Austral. J Gen. Pract, 2018, 10.31128/AJGP-01-18-4459.
22. Luchin F Wong, T Flint Porter, James R Scott. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database of Syst Rev 2014;(10).
23. Mallmann P. Immunologie in der Frauenheilkunde. Immunologie der Reproduktion (Kapitel 7). Gyn update 2011-Handbuch Gynäkologie/Geburshilfe 2011/2012.
24. Miyakis, S., et al.,International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost, 2006. 4(2): p. 295-306.
25. Moffett A and Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. Human Reproduction, 2015; 1-7.
26. Nybo Andersen AM, et al., Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ, 2000, 320:1708-1712.
27. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Green–top Guideline No. 17, Apr, 2011.
28. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The role of natural killer cells in human fertility. Scientific Impact paper No.53, 2016.
29. Seshadri S. Sunkara S.K. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2014 Vol.20, No.3, pp.429-438
30. Sharma S. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. Int J Dev Biol. 2014; 58(0): 219–229.
31. Syed B. Ali, Lucas M. et al. The role of immunological testing and intervention in reproductive medicine: A fertile collaboration? Am J Reprod Immunol. 2018;79:12784.
32. Tang AW, Alfirevic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility. A systematic review. Hum Reprod. 2011;26(8): 1971-80.
33. Tarek S Beytamouni and Esther Ghanem. Properties of uterine natural killer cells in human pregnancy, major receptors involved and routes of trophoblast invasion. Single Cell Biol, 2016. 5: 133.
34. Thangaratinam S, Tan A, Knox E et al, Association between thyroid antibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. Br Med J 2011;342:2616.
35. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion Fert&Ster. November 2012; 98 (5):1103–1111.
36. Varla-Leftherioti M. The Immunobiology of Recurrent Miscarriage. Howard J.A. Carp, MB BS, FRCOG. Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment, 2nd edition, 2015; 233-243.
37. Ydava B. Jeve and William Davies. Evidence-based management of recurrent miscarriages. J Hum Reprod Sci. 2014; 7(3): 159-169.

SUMMARY

IMMUNOBIOLOGICAL MECHANISMS AND MANAGEMENT OF RECURRENT PREGNANCY LOSS (REVIEW)

Chiokadze M., Kristesashvili J.

The Center for Reproductive Medicine "Universe", Tbilisi, Georgia

Recurrent pregnancy loss (RPL) is a profound personal tragedy for couples. It represent not only reproductive and social problems, but still big clinical challenge to their gynecologists worldwide. After even a thorough evaluation 50% of cases still remain unexplained, a large percentage of which is attributable to immunological causes.

The aim of this review is to outline the current understanding of immunological pathways of RPL and highlight the modern approach to the diagnostics and treatment of this disorder.

There is a growing interest worldwide in understanding the potential role of altered immunological mechanisms during pregnancy towards the reproductive outcome. Significant advances in molecular immunobiology have clarified many immune parameters of the unique feto-maternal relationship, however, due to the complexity and diversity of immunologic interactions between mother and fetus, many questions still remain unanswered. There is a lack of high quality literature regarding this issue and often it is frustratingly inconsistent.

Intensive research is being carried out to detect reliable, informative immune markers for the prediction of subsequent miscarriage risk. Furthermore, there is an increasing demand from desperate couples with RPL for an "immune cell tests" and "immune treatments", even though there are not evidences-based diagnostic and treatment modalities to offer them and results of different studies are contradictory.

Despite the extensive research in reproductive immunology, exact fine pathophysiological mechanisms, investigations and treatment of RPL is poorly understood. Therefore, constant updating of information and swapping scientific approaches around this topic would provide better insights into the immunological mechanisms underlying RPL.

Keywords: Immunobiology; miscarriage; Recurrent pregnancy Loss; immune tests; immunotherapy.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И МЕНЕДЖМЕНТ ПОВТОРНЫХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР)

Чиокадзе М.Дж., Кристесашвили Дж.И.

Центр репродуктивной медицины "Универс", Тбилиси, Грузия

Повторные потери беременности (ППБ) - патология, которая вызывает огромный психологический стресс у супружеских пар и по сей день остается вызовом для гинекологов во всем мире, является актуальной проблемой в современной репродуктологии. Даже после самого тщательного обследования диагноз неясен в 50% случаев, большинство из которых, по мнению многих ученных, иммунного генеза.

Представлен обзор современных данных об иммунных механизмах ППБ, описание текущих тенденций их диагностики и лечения, связанных с иммунологическими нарушениями.

Во всем мире отмечается растущий интерес к потенциальной роли измененного иммунного статуса в репродуктивных потерях. Современные достижения молекулярной биологии позволили выяснить многие аспекты уникальных, иммунологических взаимоотношениий между матерью и плодом, хотя ввиду сложности и многообразия этих отношениий многое остается загадкой. Литературные данные малочисленные и часто противоречивы. Научные работы

и исследуемые популяции гетерогенны, а результаты работ - несопоставимы. Интенсивные исследования проводятся с целью выделения надежных иммунных маркеров для прогнозирования риска прерывания последующей беременности. Кроме того, со стороны отчаявшихся женщин с ППБ отмечается растущая потребность в "тестировании иммунных клеток" и иммунном лечении, хотя научно-обоснованного подхода к этому вопросу по сей день не выявлено. Несмотря на интенсивные исследования в области репродуктивной иммунологии, данные о тонких патофизиологических механизмах, диагностике и лечении этой патологии остаются противоречивыми, поэтому постоянное обновление информации и обмен опытом между научными центрами имеет огромное значение, что позволит заглянуть глубже в иммунные механизмы, лежащие в основе ППБ.

რეზიუმე

ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების იმუნობიოლოგიური მექანიზმები და მართვა (მიმოხილვა)

მ.ჭიოკაძე, ჯ.ქრისტესაშვილი

რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრი „უნივერსი", თბილისი, საქართველო

ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები (ოგდ) კვლავ აქტუალურ პრობლემად რჩება თანამედროვე რეპროდუქტოლოგიაში. იგი არა მარტო ღრმა ფსიქოლოგიური ტრავმაა წყვილებისათვის, არამედ მოიცავს სოციალურ ასპექტსაც და ჯერ კიდევ დიდი გამოწვევაა მეან-გინეკოლოგებისათვის მსოფლიოში. სრული გამოკვლევების შემდეგაც ხშირად დიაგნოზის დადგენა ვერ ხერხდება შემთხვევათა 50%-ში, რომელთა დიდი ნაწილის მიზეზად იმუნოლოგიური დარღვევები მოიაზრება.

შრომის მიზანს წარმოადგენს ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების თანმხლები იმუნობიოლოგიური მექანიზმების შესახებ არსებული ცოდნის მიმოხილვა და ამ პათოლოგიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამედროვე ტენდენციების გაშუქება.

სადღეისოდ მსოფლიო მასშტაბით შეინიშნება მზარდი ინტერესი ორსულობისას განვითარებული იმუნური დარღვევების შესაძლო გავლენის შესახებ რეპროდუქციულ გამოსავალზე. მოლეკულური ბიოლოგიის მიღწევებმა ნათელი მოჰფინა დედა-ნაყოფს შორის არსებული უნიკალური იმუნოლოგიური ურთიერთობის მრავალ ასპექტს, თუმცა ამ ურთიერთობების სირთულისა და მრავალფეროვნების გამო ბევრი კითხვა კვლავ პასუხგაუცემელია. ლიტერატურაში არსებული მონაცემები არასაკმარისია და ხშირად ურთიერთგამომრიცხავიც. ინტენსიური კვლევები ტარდება საიმედო იმუნური მარკერების აღმოსაჩენად და ორსულობის მოსალოდნელი შეწყვეტის რისკის პროგნოზირებისათვის. ოგდ-ს მქონე სასოწარკვეთილი წყვილების მხრიდანაც შეინიშნება მზარდი მოთხოვნილება "იმუნური უჯრედების ტესტირებაზე" და იმუნურ თერაპიაზე, მიუხედავად იმისა, რომ მტკიცებულებაზე დაფუძნებული მიდგომა ამ საკითხის მიმართ არ არსებობს და ნაშრომთა შედეგებიც საკამათო და ურთიერთწინააღმდეგობრივია. ამდენად, ინფორმაციის მუდმივი განახლება და სამეცნიერო გამოცდილების ურთიერთგაზიარება კვლევით ცენტრებს შორის ძალზე მნიშვნელოვანია და ხელს შეუწყობს იმ იმუნოლოგიური მექანიზმების ღრმა წვდომას, რაც საფუძვლად უდევს ორსულობის განმეორებით დანაკარგებს.

ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ И ТРАДИЦИОННОЙ АППЕНДЭКТОМИИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

Петрашенко И.И., Лоскутова Т.А.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Аппендицит является наиболее частой патологией среди всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у беременных и, согласно литературным данным, встречается в 0,05-0,13% случаев [3,4,5,12]. Его частота в I и II триместре, соответственно, составляет 19-32% и 44-66%, в III триместре – только 15-16% [9,14,19]. Данная патология ввиду высокого уровня заболеваемости (0,03-5,2%) и стабильного уровня летальности, без тенденции к снижению (0,1-0,5%) по сей день остаётся актуальной проблемой [10,11,20]. При беременности в организме женщины происходят адаптационно-приспособительные процессы, направленные на обеспечение адекватного течения гестационного периода, роста и развития плода. Перестройка жизнедеятельности организма беременной связана также с изменениями во всех звеньях свертывающей системы крови [1,8,16]. Во время физиологической беременности они направленны на поддержание равновесия в системе гемостаза (увеличивается активность прокоагулянтного звена). Вместе с тем, в отношении остро возникающих в этот период хирургических заболеваний беременные обладают ограниченными компенсаторными возможностями [2,13,21]. Лечебная тактика при остром аппендиците предусматривает немедленное хирургическое вмешательство при любом сроке беременности. Немалую роль в гемостазиологических проблемах периоперационного периода играет характер оперативного вмешательства. Открытая аппендэктомия

(ТА) сопровождается большим процентом ранних и поздних послеоперационных осложнений [15,17], а лекарственные средства, применяемые во время анестезии, влияют на реологические свойства крови как на этапах операции, так и в послеоперационном периоде [1].

Лапароскопическое лечение острого аппендицита (ЛА) у беременных считается оптимальным, так как сопровождается существенно меньшей травматизацией тканей в сравнении с традиционным [18,22]. Целесообразность изучения динамики основных показателей свертывающей системы крови у беременных с острым аппедицитом при лапароскопической аппендэктомии, является чрезвычайно важной задачей и обусловлена тем, что сама беременность вызывает изменения в системе гемостаза организма, а операционная травма является дополнительным травмирующим фактором, который может приводить к гиперкоагуляции.

Целью исследования явилось определение особенностей изменений показателей свертывающей системы крови в условиях оперативного стресса при выполнении лапароскопической и традиционной аппендэктомии у беременных в разные сроки гестации.

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 100 больных с острым аппендицитом на фоне беременности, которые были госпитализированы в Областную клиническую больницу им. И.И. Мечникова г. Днепропетровска. Возраст беременных колебался в пределах от 18 до 40 лет, средний возраст составил 25,7±0,5 лет. Срок беременности составил от 4-5 до 35-36 недель. В соответствии с целью исследования больные были разделены на две группы. Женщинам I группы (n=75) в качестве хирургического лечения выполнена лапароскопическая аппендэктомия (ЛА), во II группе (n=25) аппендэктомия была выполнена лапаротомным путем (ТА). Группы обследованных сопоставимы по возрасту, сроку беременности, характеру изменений в червеобразном отростке (таблица 1).

Значение показателей свертывающей системы крови (количество тромбоцитов, время свертывания крови, концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время - АЧТВ, активированное время рекальцификации плазмы - АВР, тромбиновое время, протромбиновый индекс - ПИ) изучали у беременных с острым аппендицитом до операции, на I и III сутки после выполнения видеолапароскопической аппендэктомии. Изучение вышеуказанных показателей проводили на автоматическом коагулометре «Amelung Coagulometr KC 4A» (Trinity Biotech, Ирландия). Для диагностики внутрисосудистого свертывания крови оценивали уровень D-димера в плазме крови иммуно-турбодиметрическим анализом с помощью латекс-теста «Tina-quant a D-Dimer» («Roche Diagnostics», США) на системе «Roche/Hitachi Cobas c 6000». Определение фибринолитической активности проводили по методу М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузника [6].

Все операции проводились под внутривенным обезболиванием с искусственной вентиляцией легких эндотрахеальным методом. Методика традиционной аппендэктомии у женщин не отличалась от общепринятой и выполнялась через доступ по McBurney. При лапароскопическом вмешательстве у больных в I триместре беременности первый троакар 10 мм вводили слепо под пупком. Во II и III триместрах беременности применяли метод открытой лапароскопии Hassen и первый троакар вводили в эпигастрий по срединной линии или ниже и правее от мечевидного отростка грудины. Давление углекислого газа в брюшной полости поддерживали на уровне 10-12 мм рт.ст.

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере. Для вычислений использовали компьютерные программы «Microsoft Excel for Windows 2010». Основные характеристики представлены в виде количества наблюдений (n), средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней (± m), относительных величин (абс. %), уровня статистической значимости (p). Сравнение статистических характеристик в группах проводилось с использованием критерия Стьюдента (t), критерия Хи-квадрат Пирсона ($\chi 2$), в том числе с поправкой Йетса (Yates corrected), точного критерия Фишера. Значимым считали уровень достоверности $p<0,05$ [7].

Результаты и их обсуждение. Сравнение предоперационных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза у беременных с острым аппендицитом показало, что по мере прогрессирования беременности наблюдается активация коагуляционного звена. Концентрация фибриногена в III триместре в сравнении с I триместром повысилась на 27,6%, ПИ - на 41,4%, показатель АЧТВ снизился на 19,0%, АВР - на 8,1%, тромбиновое время - на 15,7% ($p<0,05$) (таблица 2). Анализ содержания D-димера, который является маркером активации системы гемостаза, поскольку отражает как образование тромбина в исследуемой крови, так и его лизис, свидетельствует о недостоверном повышении его уровня по мере прогрессирования беременности. Концентрация D-димера во II триместре повышается на 4,3% в сравнении с I, в III триместре - на 8,7% (таблица 2). Если принять во внимание наличие у беременных физиологической гемодилюции, то подобное увеличение показателей свидетельствует об абсолютном повышении концентрации факторов свертывания в поздние сроки беременности, что значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений при оперативном лечении.

Таблица 1. Распределение обследованных женщин по возрасту и сроку беременности

Группы	**Возраст беременных (абс.%)**					**Триместры (абс.%)**			**Всего**
	до 20	21-25	26-30	31-35	> 35	I	II	III	
I (ЛА)	12 (16,0%)	19 (25,3%)	23 (30,7%)	11 (14,7%)	10 (13,3%)	26 (34,7%)	35 (46,7%)	14 (18,7%)	75 (75,0%)
II (ТА)	4 (16,0%)	6 (24,0%)	8 (32,0%)	4 (16,0%)	3 (12,0%)	8 (32,0%)	12 (48,0%)	5 (20,0%)	25 (25,0%)
Всего	16 (16,0%)	25 (25,0%)	31 (31,0%)	15 (15,0%)	13 (13,0%)	34 (34,0%)	47 (47,0%)	19 (19,0%)	100 (100,0%)

Таблица 2. Изменения в показателях системы гемостаза при ЛА и ТА у беременных на разных сроках гестации

Показатели	Группы	Триместр	Этапы обследования		
			до операции	1-е сутки	3-и сутки
Тромбоциты, *10^9/л	ЛА	I	250,3±3,2	256,2±2,7	251,2±3,3
		II	260,2±3,1 #	265,3±3,4	259,1±3,7
		III	262,5±3,3 #	268,5±3,5	263,2±2,9
	ТА	I	252,3±3,2	264,2±2,7*	263,2±3,3
		II	263,2±3,1 #	275,3±3,2*	273,1±3,7
		III	264,7±3,4 #	277,5±3,1*	274,2±2,9
Время свертывания крови, мин.	ЛА	I	3,7±0,4	3,5±0,2	3,6±0,4
		II	3,9±0,7	3,8±0,5	3,7±0,8
		III	4,1±0,3	4,0±0,4	3,9±0,6
	ТА	I	3,6±0,3	3,3±0,2	3,4±0,3
		II	3,9±0,6	3,5±0,4	3,5±0,7
		III	4,1±0,2	3,8±0,1	3,7±0,6
Фибриноген, г/л	ЛА	I	2,9±0,1	3,3±0,1*	3,0±0,1**
		II	3,1±0,2	3,9±0,2*	3,3±0,2**
		III	3,7±0,3 #	4,7±0,2*	3,9±0,3**
	ТА	I	2,8±0,1	3,4±0,1*	3,1±0,1**
		II	3,0±0,2	4,1±0,3*	3,2±0,3**
		III	3,6±0,3 #	4,7±0,2*	3,8±0,3**
АЧТВ, сек.	ЛА	I	39,2±2,2	28,5±2,2*	35,4±2,1**
		II	35,4±2,1	25,3±2,7*	32,9±2,5**
		III	31,7±2,5 #	22,1±2,6*	29,6±2,3**
	ТА	I	38,2±3,2	25,3±2,2*	30,4±2,1**
		II	34,4±1,1	23,3±2,3*	29,9±2,5**
		III	32,6±1,5 #	22,1±2,1*	27,6±2,3**
АВР, сек.	ЛА	I	64,4±1,9	58,4±0,7*	60,4±0,5**
		II	61,5±1,1	57,7±0,4*	55,5±0,8**
		III	59,2±1,4 #	54,7±0,9*	52,5±0,2**
	ТА	I	64,5±1,8	56,7±1,6*	56,4±0,3*
		II	63,5±1,2	57,5±1,3*	58,2±0,9*
		III	59,0±1,3 #	53,3±1,1*	54,6±1,1*
Тромбиновое время, сек.	ЛА	I	17,8±0,4	15,9±0,2*	16,7±0,3**
		II	17,0±0,5	15,4±0,3*	16,8±0,7**
		III	16,5±0,4#	14,8±0,5*	16,4±0,5**
	ТА	I	17,2±0,3	16,2±0,2*	16,9±0,2**
		II	17,0±0,4	15,5±0,3*	16,4±0,3**
		III	16,2±0,3#	14,6±0,4*	15,5±0,2**
ПИ, %	ЛА	I	82±4,5	100±3,4*	88±3,7**
		II	97±5,3 #	119±3,7*	108±2,4**
		III	116±3,3 #	128±2,6*	118±4,2**
	ТА	I	84±3,5	106±2,4*	98±2,7**
		II	98±4,3 #	122±2,7*	114±2,4**
		III	112±2,3 #	130±1,6*	122±3,2**
Фибринолитическая активность, %	ЛА	I	11,8±0,3	10,6±0,6	10,9±0,2
		II	10,2±0,7	9,7±0,5	9,9±0,4
		III	9,9±0,8	9,5±0,3	9,8±0,6
	ТА	I	11,5±0,2	10,0±0,5	10,5±0,2
		II	10,7±0,6	9,8±0,5	10,0±0,3
		III	9,7±0,7	9,0±0,3	9,2±0,4
D-димер, мкг/мл	ЛА	I	0,46±0,02	0,48±0,02	0,47±0,02
		II	0,48±0,02	0,50±0,02	0,49±0,02
		III	0,50±0,01	0,51±0,01	0,50±0,02
	ТА	I	0,47±0,02	0,55±0,02*	0,49±0,02
		II	0,48±0,02	0,57±0,02*	0,50±0,02
		III	0,50±0,01	0,57±0,01*	0,51±0,03

*примечание: * $p<0,01$ - достоверность отличия показателей до операции и на 1-е сутки; ** $p<0,05$- достоверность отличия показателей на 1-е и 3-и сутки после операции; # $p<0,05$ – достоверность отличия показателей в I триместре*

Перед оперативным вмешательством у беременных с острым аппендицитом в обеих группах изменений в активности свертывающей системы крови не выявлено (таблица 2). Анализ полученных данных показал, что количество тромбоцитов остается в пределах нормы (180-320x10^9/л) на дооперационном этапе у всех беременных. В послеоперационном периоде во всех триместрах достоверных отличий в сравнении с дооперационным этапом у женщин I группы не выявлено ($p>0,05$). Известно, что функциональная активность тромбоцитов в значительной степени обусловлена тканевым повреждением. Однако нами такая зависимость не установлена после выполнения лапароскопической аппендэктомии, что является подтверждением ее малой травматичности. Во II группе наблюдалось достоверное увеличение количества тромбоцитов на 1-е сутки в I и II триместрах ($p<0,05$), которое сохранялось и на 3-и сутки послеоперационного периода.

Время свертывания крови и фибринолитическая активность в течение всего анализируемого периода находилось в пределах, которые соответствуют умеренно выраженной склонности к гиперкоагуляции, однако различия между показателями как в I так и во II группах статистически недостоверны ($p>0,05$).

Сравнение средних параметров свертывающей системы крови в группе с ЛА в предоперационном периоде и на 1-е сутки с высокой степенью достоверности показали ($p<0,05$): увеличение количества фибриногена, ПИ; укорочение АЧТВ, АВР и тромбинового времени. По коагуляционным тестам, характеризующим суммарную активность факторов внутреннего прокоагулянтного звена системы гемостаза, таких как АЧТВ, АВР наблюдалось достоверное уменьшение значений в динамике после лапароскопической аппендэктомии ($p<0,05$). Показатель АЧТВ уменьшился на 27,3%, 28,5% и 30,3%, АВР - на 9,3%, 6,2% и 4,5% для I, II и III триместров, соответственно ($p<0,05$). Тромбиновое время на 1-е сутки снизилось на 10,7%, 9,4% и 12,7% в I, II и III триместрах, соответственно ($p<0,05$). Количество фибриногена на 1-е сутки послеоперационного периода возрастает на 13,8% в I триместре, на 25,8% - во II триместре, на 27,0% - в III триместре ($p<0,05$). ПИ увеличивается на 1 сутки на 22%, 22,7% и 10,3% в I, II и III триместрах, соответственно ($p<0,05$). У беременных после лапароскопической аппендэктомии на 1-е сутки наблюдалась тенденция к повышению уровня D-димера.

Проведенные исследования выявили, что операционный стресс ведет к напряжению в системе гемостаза в группе беременных, которым выполнена ТА (таблица 2). Активация коагуляционного звена на первые сутки после ТА объясняется потенцирующим влиянием хирургической травмы на систему гемостаза. При выполнении ТА показатель АЧТВ уменьшился на 33,7%, 28,5% и 30,3%, АВР - на 12,1%, 9,4% и 9,6% для I, II и III триместров, соответственно ($p<0,05$). Тромбиновое время на 1-е сутки снизилось на 10,7%, 9,4% и 10,3% в I, II и III триместрах, соответственно ($p<0,05$). Количество фибриногена на 1-е сутки послеоперационного периода возрастает на 21,4% в I триместре, на 36,6% - во II триместре, на 30,5% - в III триместре ($p<0,05$). ПИ увеличивается на 1 сутки на 26,1%, 24,4% и 16,0% в I, II и III триместрах, соответственно ($p<0,05$). В послеоперационном периоде установлено достоверное повышение уровня D-димера у беременных после традиционной аппендэктомии ($p<0,05$).

Анализ коагуляционных тестов, характеризующих суммарную активность факторов внутреннего и внешнего прокоагулянтного звеньев системы гемостаза на третьи сутки послеоперационного периода выявил тенденцию к их нормализации ($p<0,05$) в сравнении с 1 сутками. Такие изменения наблюдались во всех триместрах.

Изменение системы гемостаза при лапароскопическом лечении острого аппендицита на фоне беременности свидетельствует о достоверном, однако умеренно выраженном, усилении коагуляционного потенциала крови как перед, так и после лапароскопической аппендэктомии, однако активация регуляторных механизмов свертывающей системы крови при эндовидеохирургических вмешательствах не выходит за границы физиологических норм.

Система гемостаза при традиционной аппендэктомии имеет более выраженные и стойкие гиперкоагуляционные изменения, которые усугубляются в условиях оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде наблюдается очень медленная тенденция к их восстановлению.

Послеоперационный период при лапароскопической аппендектомии отличался легкостью течения, отсутствием осложнений и болевого синдрома в местах прокола брюшной стенки. Все беременные выписаны на 3-4 сутки после операции на амбулаторное лечение. Родоразрешение произошло через естественные родовые пути у 70 (93,3%) женщин, у 2 (2,7%) выполнено кесарево сечение по акушерским показаниям, у 3 (4,0%) – беременность продолжается. Новорожденные здоровы, развиваются хорошо.

Анализ результатов традиционной аппендэктомии показал, что сильную боль в области послеоперационной раны отмечали 12 (48,0%) женщин. Общее количество осложнений после традиционной аппендэктомии составило 11 (44,0%): у 6 женщин отмечены серомы в области раны, у 2 беременных произошло нагноение послеоперационной раны, в 3 случаях наблюдался длительный парез кишечника. На 6-7 сутки послеоперационного периода 14 (56,0%) женщин переведены в акушерско-гинекологическое отделение в связи с возникновением угрозы прерывания беременности. Родоразрешение через естественные родове пути произошло у 20 (80,0%) женщин, из них преждевременные роды – у 2 (10,0%) женщин. Кесарево сечение выполнено 5 (20,0%) женщинам по акушерским показаниям. Задержка внутриуробного развития плода наблюдалась у 2 (8,0%) беременных, острый дистресс плода – у 4 (16,0%), преждевременное излитие околоплодных вод – у 3 (12,0%) женщин.

Таким образом, применение эндовидеохирургических технологий при остром аппендиците у беременных в сравнении с традиционной аппендэктомией обеспечивает минимальные изменения в системе гемостаза, малую травматичность, незначительный болевой синдром, эффективные лечебные возможности и не имеет какого-либо заметного отрицательного влияния на течение беременности, родов и состояние новорожденных.

Выводы.

1. Проведенное исследование показало, что ЛА на фоне беременности сопровождается менее выраженным повышением активности свертывающей системы крови на 1-е сутки послеперационного периода, которая сохраняется и на 3-и сутки в сравнении с ТА.
2. Оперативное вмешательство в группах с ЛА и ТА не вызывает генерализованного внутрисосудистого свертывания крови и диссеминированного тромбообразования, хотя коагуляционная активность крови достоверно повышена в группе женщин, которым выполнена традиционная аппен-

дэктомия. Подобное состояние системы свертывания крови можно рассматривать как адекватную приспособительную реакцию на агрессию, предназначенную уменьшить вероятное или реальное кровотечение.
3. Частота встречаемости периоперационных осложнений достоверно выше в группе беременных, оперированных традиционным методом.
4. Учитывая минимальные изменения в системе гемостаза при эндовидеохирургическом вмешательстве, благоприятные исходы беременности для матери и ребенка, выбор лапароскопического способа аппендэктомии является оптимальным для беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдина О.С. Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбогеморрагических осложнений / О.С. Аляутдина, Л.М. Смирнова, С.Г. Брагинская // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 2. – С. 18-23.
2. Асадова Н.О. Система гемостаза у беременных с миомой матки / Н.О. Асадова // XI Всероссийский научный форум «Мать и Дитя»: Москва, 2010. – С. 17-18.
3. Вопросы акушерской тактики при остром аппендиците у беременных / А.Г Хасанов, Ф.Ф. Бадретдинова, Р.Ф. Магафуров, З.Р. Шевченко [и др.]// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №4. – С.19–23.
4. Диагностика и лечение острого аппендицита у беременных / И.А. Журавлев, А.Р. Нуриева, О.К. Мамедова, А.А. Фарахутдинов // Вестник Башкир. гос. ун-та. Приложение. – 2015. – №2. – С.780–785.
5. Диагностический алгоритм при остром аппендиците у беременных /С.В. Доброквашин, А.Г. Измайлов, Д.Е. Волков, С.Л. Демьянов// Вестник соврем. клинич. Медицины. – 2013. – Т.6, №5. – С.83–85.
6. Зубовская Е.Т. Методы исследования системы гемостаза / Е.Т. Зубовская, С.Г. Светлицкая.: учеб.-метод пособие . – Минск.:БелМАПО, 2005.-365 с.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel /С.Н. Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич.−К.:Мирион,2001.−408 с.
8. Опыт лечения беременных пациенток с острой хирургической патологией / В.А. Бондаренко, М.В. Турбин, О.Л. Дегтярев, О.Г. Журавлев, А.А. Колесниченко // Эндоскопическая хирургия.-2013.-№1.-С. 143-144.
9. Особенности клиники и диагностики острого аппендицита у беременных /Д.В. Деева, С.В. Горохов, В.В. Козлов [и др.] // Бюл. мед. интернет-конференций. – 2013. – Т.3, №7. – С.1011.
10. Совершенствование диагностики и лечения острого аппендицита у беременных /А.О. Османов, С-М.А. Омаров, М.З. Загидов, А.М. Загидова //Общая реаниматология. – 2012. – Т.VIII, №5. – С.61–64.
11. Хирургические и акушерские аспекты лечебной тактики при остром аппендиците в различные сроки гестации / И.А. Журавлев, А.Р. Нуриева, О.К. Мамедова, И.М. Муратова [и др.]// Вестник Башкир. гос. университета. Приложение. – 2015. – №2. – С.786–790.
12. Acute appendicitis in pregnancy / S. Sushma S, J. Prashant, G. Linge, M.N. Shilpa et al. // IJBR. – 2014. – Vol.5, N1. – P.63–65.
13. Appendectomy in pregnancy: evaluation of the risk of a negative appendectomy / K. Ito, H. Ito, E.E. Whang et al.// Am.J.Surg. – 2012. – Vol.203, N2. – P.145–150.
14. Barber – Millet S. Update on the management of non – obstetric acute abdomen in pregnant patients / S. Barber – Millet, Bueno Lledo, J. Granero Castro P. // Cirugia Espanola. – 2016. – Vol. 94, N. 5. – P. 257–265.
15. Erbil Karaman. Maternal and fetal outcomes after laparoscopic vs. open appendectomy in pregnant women: data from two tertiary referral centers/ Erbil Karaman, Abbas Aras, Numan Gim // Ginekol. Pol. – 2016. – Vol. 87, N 2. – P.98–103.
16. Erkek A. Location of the appendix at the third trimester of pregnancy: A new approach to old dilemma/ A. Erkek, G. Anik Ilhan, B. Yildizhan// J. Obstet. Gynaecol. – 2015. – Vol.35.N 7. – P. 688–690.
17. Jayalall J.A. Role of Laparoscopy in the Management of Acute Abdomen in Pregnancy / J. A. Jayalal1, S.A. Sarasam // Int. J. Scientific Study. – 2015.- Vol 3, N 3. – P.48–54.
18. Kwon C. Y. Could laparoscopic appendectomy in pregnant women affect obstetric outcomes? A multicenter study / C. Y. Kwon, J. H. Park, K. H. Pak //Int. J. Colorectal Dis. – 2016. – Vol. 31(8) – P. 1475–81.
19. Laparoscopic appendectomy for acute appendicitis: How to discourage surgeons using inadequate therapy/T. Hori, T. Machimoto, Y. Kadokawa et al. // World J Gastroenterol.-2017.- Режим доступа doi: 10.3748/wjg.v23.i32.5849.
20. Recent trend of acute appendicitis during pregnancy /K. Kumamoto, H. Imaizumi, N. Hokama, T. Ishiguro et al. // Surg. Today. – 2015.
21. Risk of acute appendicitis in and around pregnancy: a population-based cohort study from England/ F. Zingone, A.A. Sultan, D.J. Humes [et al.]// Ann Surg. – 2015. – Vol.261, N2. – P. 332.
22. Wawiernia K. Ostre zapalenie wyrostka robaczkowego w ciąży – przegląd piśmiennictwa i doświadczenia własne / K. Wawiernia, B. Bukowicka, W. Tarnowski //Borgis – Postępy Nauk Medycznych . – 2014. – N8. – P. 536–541.

SUMMARY

POSTOPERATIVE COURSE IN LAPAROSCOPIC AND TRADITIONAL APPENDECTOMY IN DIFFERENT GESTATIONAL TERMS

Petrashenko I., Loskutova T.

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"

The purpose of the study was to assess the features of the postoperative period according to the parameters of the blood coagulation system in pregnant women who undergone laparoscopic and traditional appendectomy in different gestational terms. The age of pregnant women ranged from 18 to 40 years, the average age was 25.7±0.5 years. The gestational period was from 4-5 to 35-36 weeks. In accordance with the purpose of the work, the patients were divided into two groups. For women of group I (n=75), laparoscopic appendectomy was performed as a surgical treatment, in group II (n=25), appendectomy was performed by a laparotomy. It has been established that activation of the regulatory mechanisms of the blood coagulation system in the treatment of acute appendicitis during pregnancy does not go beyond the limits of physiological parameters both before and after laparoscopic appendectomy. The hemostasis system with traditional appendectomy has more pronounced and persistent signs of hypercoagulation that were aggravated under the conditions of surgical intervention and in the postoperative period there was a very slow tendency for their recov-

ery. Thus, changes in the hemostasis system in the traditional treatment of acute appendicitis during pregnancy compared with laparoscopic evidence of a significant increase in blood coagulation potential. Considering the minimal changes in the hemostasis system during endoscopic surgical intervention, the absence of surgical and obstetric complications, favorable pregnancy outcomes for mother and child, the optimal choice of the treatment is laparoscopic appendectomy in different periods of pregnancy.

Keywords: acute appendicitis, pregnancy, laparoscopic appendectomy, the blood coagulation system.

РЕЗЮМЕ

ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ И ТРАДИЦИОННОЙ АППЕНДЭКТОМИИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

Петрашенко И.И., Лоскутова Т.А.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Целью исследования явилось определение особенностей изменений показателей свертывающей системы крови в условиях оперативного стресса при выполнении лапароскопической и традиционной аппендэктомии у беременных в разные сроки гестации. Возраст беременных колебался от 18 до 40 лет, средний возраст составил 25,7±0,5 лет, срок беременности - от 4-5 до 35-36 недель. В соответствии с целью исследования больные разделены на две группы. Женщинам I группы (n=75) в качестве хирургического лечения выполнена лапароскопическая аппендэктомия, во II группе (n=25) аппендэктомия выполнена лапаротомным путем. Установлено, что активация регуляторных механизмов свертывающей системы крови при лечении острого аппендицита на фоне беременности не выходит за границы физиологических норм как перед, так и после лапароскопической аппендэктомии. Система гемостаза при традиционной аппендэктомии имеет более выраженные и стойкие гиперкоагуляционные изменения, которые усугублялись в условиях оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде наблюдалась очень медленная тенденция к их восстановлению. Таким образом, изменения в системе гемостаза при традиционном лечении острого аппендицита на фоне беременности в сравнении с лапароскопическим свидетельствует о достоверном усилении коагуляционного потенциала крови. Учитывая минимальные изменения в системе гемостаза при эндовидеохирургическом вмешательстве, отсутствие хирургических и акушерских осложнений, благоприятные исходы беременности для матери и ребенка выбор лапароскопического способа аппендэктомии является оптимальным при разных сроках беременности.

რეზიუმე

პოსტოპერაციული პერიოდის მიმდინარეობა ლაპაროსკოპიული და ტრადიციული აპენდექტომიის დროს გესტაციის სხვადასხვა ვადაზე

ი. პეტრაშენკო,. ტ. ლოსკუტოვა

დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოსტოპერაციული პერიოდის მიმდინარეობის თავისებურების შეფასება ლაპაროსკოპიული და ტრადიციული აპენდექტომიის პირობებში გესტაციის სხვადასხვა ვადაზე ორსულთა სისხლის შედედების სისტემის პარამეტრების საფუძველზე.

ორსულთა ასაკი მერყეობდა 18-დან 40 წლამდე, საშუალო ასაკი - 25,7±0,5 წელი, ორსულობის ვადა - 4-5 კვირიდან 35-36 კვირამდე.

კვლევის მიზნებიდან გამომდინარე, პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფის ქალებს (n=75) ჩაუტარდა ლაპაროსკოპიული აპენდექტომია, II ჯგუფის ქალებს (n =25) აპენდექტომია ჩაუტარდათ ლაპაროტომიის გზით. დადგენილია, რომ ორსულობის ფონზე მწვავე აპენდიციტის მკურნალობისას სისხლის შედედების სისტემის სარეგულაციო მექანიზმების აქტივაცია არ სცდება ფიზიოლოგიური ნორმების ფარგლებს როგორც ლაპაროსკოპიული აპენდექტომიის წინ, ასევე, მის შემდეგ. ტრადიციული აპენდექტომიის დროს ჰემოსტაზის სისტემას ახასიათებს უფრო მეტად გამოხატული და მდგრადი ჰიპერკოაგულაციური ცვლილებები, რომლებიც დამძიმდა ქირურგიული ჩარევის პირობებში, პოსტოპერაციულ პერიოდში კი აღინიშნა მათი აღდგენის ძალიან ნელი ტენდენცია.

ამრიგად, ცვლილებები ჰემოსტაზის სისტემაში მწვავე აპენდიციტის ტრადიციული მკურნალობის დროს ორსულობის ფონზე, ლაპაროსკოპიულ მეთოდთან შედარებით, სარწმუნოდ აძლიერებს სისხლის კოაგულაციურ პოტენციალს. ენდოვიდეოქირურგიული ჩარევის დროს ჰემოსტაზის სისტემაში განვითარებული მინიმალური ცვლილებების, ქირურგიული და სამეანო გართულებების არარსებობის, ორსულობის ხელსაყრელი შედეგების გათვალისწინებით დედისა და ბავშვისთვის ორსულობის სხვადასხვა ვადაზე აპენდექტომიის ლაპაროსკოპიული მეთოდის არჩევა ოპტიმალურად უნდა ჩაითვალოს.

НЕРЕЗЕКТОСКОПИЧЕСКАЯ АБЛЯЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МАТКИ (ОБЗОР)

Бахтияров К.Р., Гаджиева С.И., Трубицына М.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии; ООО «Сеть Семейных Медицинских Центров», Москва, Россия

Абляция эндометрия (АЭ) – малоинвазивное хирургическое вмешательство, направленное на разрушение эндометрия, предотвращение его циклической регенерации. На сегодняшний день операция является эффективным методом лечения доброкачественных заболеваний матки, в ряде случаев альтернативой радикальному хирургическому вмешательству в объеме гистерэктомии [20,30].

Методы, применяемые для АЭ, принято делить на первое и второе поколения. К технике первого поколения относятся резектоскопические методы, а именно: трансцервикальная резекция эндометрия, лазерная АЭ и роликовая АЭ. Они требуют предварительной подготовки эндометрия и шейки матки, прямой визуализации посредством гистероскопии, значительного опыта работы хирурга, стационарные условия [5,31,32].

В последние годы широко распространяются методы второго поколения, выполняемые без использования резектоскопа, называемые также глобальной АЭ. Эти устройства автоматизированы за счет микропроцессорной подачи энергии и, соответственно, требуют меньшего опыта и обучения, быстро выполняются, имеют низкие риски [5,13,15]. Выбор между ними зависит от многих факторов, в первую очередь это безопасность и эффективность, продолжительность процедуры, длина полости матки, размер диагностируемых фиброидов, простота в использовании и пригодность в амбулаторной практике [31,32].

Показания и противопоказания. Большое значение в достижении успеха при выборе АЭ методом лечения является адекватное проведение диагностического этапа [5,31,32].

Показаниями к АЭ являются: рецидивирующие маточные кровотечения, рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе, пролиферативные процессы в эндометрии в постменопаузе при невозможности проведения гормональной терапии [3,4].

Значимым аспектом на этапе обследования является исключение абсолютных противопоказаний, таких как беременность и планируемая в будущем реализация репродуктивной функции [5,21,31]. Противопоказаниями также являются онкологические заболевания, острая инфекция половых путей, ВМК in situ, кровотечение в постменопаузе, коагулопатии и прием антикоагулянтов [10,31]. При гиперплазии эндометрия, подозрении на злокачественные процессы, необходимо предварительно получить ткань полости матки для гистологического анализа. Препятствием к выполнению операции являются некоторые варианты аномалий развития матки. Размеры матки должны быть не более 9-10 недель беременности, длина по зонду в пределах 6-11 см, допустимо наличие фибром до 2-3 см [5,18,22,31]. К относительным противопоказаниям относятся: предшествовавшие операции на матке (миомэктомия, корпоральное кесарево сечение, 3 и более операций кесарева сечения в нижнем сегменте матки) [26]. При сочетанных показаниях к радикальному хирургическому вмешательству АЭ не показана [2]. Кроме того, необходимо учитывать риски анестезии и кровотечения [31].

Устройства второго поколения. Нерезектоскопическая абляция эндометрия (НРАЭ). Приборы для НРАЭ созданы для разрушения эндометрия без использования гистерорезектоскопа.

Биполярная высокочастотная абляция эндометрия.

Наиболее известный прибор для НРАЭ - NovaSure™ (Hologic Inc, Marlborough Mass USA), состоящий из генератора и одноразового зонда (d=6 мм) с дистально расположенной золотой пластиной и каналом для инстилляции CO_2. Одновременно с началом абляции происходит аспирация содержимого полости матки. Глубина вапоризации и коагуляции отличается на разных участках и зависит от увеличивающегося сопротивления в обработанной ткани. Процедура автоматически прекращается при сопротивлении более 50 Ом. Общее время абляции – до 2 минут. Для оптимальных исходов полость матки должна быть симметричной, по зондированию составлять 6-10 см, хотя сообщается об успешных исходах при длине полости матки 12 см; допустимый размер фиброида - до 2 см. По данным крупных зарубежных исследований с периодом наблюдения от 6 до 84 месяцев, частота аменореи для NovaSure™ варьирует в зависимости от сроков наблюдения и дизайна проводимых работ и составляет до 97,1%, частота удовлетворенности – 85,0-94,0% [17,32,39].

Необходимо отметить, что ретроспективные когортные исследования демонстрируют эффективность и безопасность системы NovaSure™ для пациенток с рубцом на матке после операции кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Из 194 пациенток, прошедших АЭ, 100 имели рубец на матке после операции кесарево сечение, у 94 в анамнезе роды через естественные родовые пути. При оценке результатов в группе кесарева сечения выявлено 3 случая побочных эффектов, во второй группе – 5. Не зарегистрировано случаев перфорации матки, повреждения кишечника и мочевого пузыря. Все пациентки предварительно проходили оценку полости матки под контролем гистероскопии в день абляции [6].

Второе устройство, представляющее биполярную высокочастотную НРАЭ – система Aurora™ (Minerva Surgical, Redwood City CA), одобрена FDA в 2015 г. Она состоит из блока регулятора и одноразового абляционного зонда, требующего расширения шейки матки до 7 мм. Ионизация аргона и его циркуляция в силиконовой мембране, передающей тепловую энергию эндометрию, способствуют его уничтожению. Мощность воздействия различается в зависимости от сопротивления ткани. Активация длится 2 минуты. Допустимая для процедуры длина по зондированию – до 10 см. Исследования демонстрируют показатели аменореи по истечении 12 месяцев – 69,5%, успех – 96,2% [23,24].

Термическая баллонная абляция эндометрия. Thermachoice® (Ethicon Inc, Somerville NJ) - первая нерезектоскопическая система, впервые одобренная FDA в США в 1997 г. Основной принцип работы осуществляется за счет силиконового баллона, наполненного солевым раствором, нагревание и активная циркуляция которого способствует

равномерному распределению воздействия на эндометрий и его разрушению. Однако в 2016 г. компания вывела устройство с рынка [5,32].

К представителям термической баллонной абляции относится и прибор Cavaterm (WallstenMedicalSA, MorgesSwitzerland), доступный во многих странах в течение двух десятилетий. Система имеет одноразовый регулируемый баллонный катетер, соединенный с центральным блоком управления, нагреваемый до 78^{0}С при давлении 230-240 мм рт. ст., циркуляция жидкости осуществляется в течение 10 минут. Система применяется для полостей от 4 до 10 см, противопоказана при длине цервикального канала более 6 см. Аменорея – 58% на момент истечения 48 месяцев, удовлетворенность – 83%. Существуют данные о применении термической баллонной абляции при наличии у пациенток рубца на матке [3,32].

Внимания заслуживает прибор для баллонной абляции Thermablate™ (IdomanTeoranta, Killateeaun, Ireland). Температура баллона 173°С позволяет уменьшить время операции до 2,5 минут. Устройство применяется при длине по зонду до 12 см. На сегодняшний день доступны проспективные обсервационные исследования, а также рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее Thermablate с прибором NovaSure™. Частота аменореи спустя 12 месяцев – 69-80,6%; степень удовлетворенности обычно высокая, нежелательные эффекты - нечасты [1,7,9,19,34].

Криоабляция. Криоабляция – метод второго поколения, также осуществляемый за счет температурного воздействия, однако в данном случае применяются отрицательные температуры. Используемая в настоящее время криотерапевтическая система Her Option™ (Coopersurgical Inc, Danbury CT) включает зонд (d=5,5мм) для создания зоны замораживания глубиной, примерно, 1,5 мм. Охлаждение до -20°С приводит к разрушению ткани. Число циклов замораживания обычно равно 2-3, длительность процедуры, в среднем, 10 минут (может достигать 20 минут). Как и все вышеперечисленные методы второго поколения пригоден в амбулаторных условиях. Возможная длина полости матки составляет 4-10 см, фиброид – до 2 см. Частота аменореи при проведении криоабляции по истечении 12 месяцев составляет 80% [13,32].

Защита от трансмурального замораживания и ранения мочевого пузыря обеспечивается симультанным использованием трансабдоминального ультразвука. Несмотря на это, описаны случаи стриктуры мочеточника и перфорации сигмовидной кишки у двух пациенток после криоабляции эндометрия. Однако, стоит отметить, что подобные осложнения случались у женщин, ранее перенесших кесарево сечение или миомэктомию [29].

Гидротермабляция. Система GenesysHydroThermablator™ (Boston Scientific Inc, Natick, MA) удаляет эндометрий путем инстилляции нагретого до 90°С физиологического раствора в полость матки под гистероскопическим контролем после предварительного расширения цервикального канала. Прибор состоит из одноразовой оболочки, которая подходит к ряду стандартных гистероскопов и присоединяется к блоку управления. Раствор циркулирует при давлении 50-55 мм рт. ст. и не выходит через фаллопиевы трубы или шейку матки, так как для этого необходимо гидростатическое давление 70 мм рт. ст., при потере от 10 мл раствора процесс автоматически прерывается. Процедура требует расширения шейки матки и длится более 10 минут (3 минуты необходимо для нагрева жидкости, 10 – для удаления эндометрия, 1 – для охлаждения). Возможная длина полости матки – до 10,5 см, допустимый размер фиброида – до 3 см [26]. Уровень аменореи составляет 57% на момент истечения 3 лет, общий показатель снижения менструальной кровопотери – 94%, удовлетворенность – до 98%. Возможные нежелательные явления встречаются редко и включают термическое повреждение шейки матки и влагалища [5,32].

Мы не стали подробно останавливаться на системе вапоризации Aegea Vapor System (Aegea Medical Inc, Redwood City, CA), получившей одобрение FDA в 2017 году, так как для её оценки требуется получение результатов центральных исследований. Однако первоначальные клинические данные свидетельствуют о воздействии устройства даже на аномальные полости [16,41]. Выводы об эффективности прибора для баллонной криоабляции Cerene® Cryoablation System (Channel Medical Systems, Emeryville CA) можно будет делать после публикации результатов исследования CLARITY [11].

Первое и второе поколения абляции эндометрия. По данным Кокрановского обзора [30], риск повторных операций после НРАЭ равен 26,3% (263/1000) (ОР – 0,69; ДИ – 0,48-0,99); для резектоскопической – 38,1% (381/1000) . Однако, по данным проведенного в Великобритании крупнейшего ретроспективного исследования [8], включающего 114910 женщин, даже обособленно рассматриваемая высокочастотная НРАЭ NovaSure™ имеет преимущество перед резектоскопической АЭ в отношении частоты повторных операций (ОР – 0,63-0,76).

Кроме того, исследования демонстрируют значительное снижение таких хирургических рисков, как перегрузка жидкостью, кровотечение и перфорация матки при НРАЭ в сравнении с резектоскопической [12,27,43].

Неудачные исходы чаще наблюдаются у женщин репродуктивного возраста до 40-45 лет (40%); реже в перименопаузальном возрасте (10%) [8], как при резектоскопической АЭ. Повторные операции, в основном, выполняются в течение первых 3 лет [36]. Наиболее распространенными индикаторами необходимости повторного хирургического вмешательства после НРАЭ являются кровотечение, боль и их комбинация [36,40,42].

Ряд ученых отмечает связь неудачных исходов НРАЭ с аденомиозом [36,37,42]. Однако, не все исследователи поддерживают достоверность подобной ассоциации [40]. Оценку влияния аденомиоза на успех АЭ затрудняют различия в качестве визуализации перед операцией и высокая базовая распространенность заболевания, которое часто протекает бессимптомно [14,35]. Кроме того, для пациенток с неудачными исходами НРАЭ иногда характерно изначальное присутствие тяжелой дисменореи [40,42].

Таким образом, основными преимуществами приборов второго поколения являются: высокий уровень автоматизации процесса; низкий риск перфорации, жидкостной перегрузки, кровотечения; потенциал амбулаторного использования. Успешность проведения НРАЭ в меньшей степени зависит от навыков и опыта хирурга в сравнении с резектоскопической. Доступные достоверные данные свидетельствуют, что методики сопоставимы с первым поколением в отношении эффективности и даже превосходят его. Побочные эффекты при этом встречаются реже и, в основном, у пациенток до 40-45 лет. На неудачные исходы, возможно, влияет наличие аденомиоза и тяжелой дисменореи.

Сравнение устройств нерезектоскопической аблации эндометрия. Сравнить системы абляции второго поколения, основанные на различных энергиях, и, непосредственно,

сами приборы между собой можно на основании показателей зарубежных исследований:

1) удовлетворенность пациентов после проведения НРАЭ различными системами в целом высокая – от 80% при использовании Thermachoice® до 98% Genesys HydroThermablator™, в среднем, по группе более низкий процент удовлетворенности наблюдается в группе термической баллонной АЭ.

2) необходимо отметить уровень аменореи, являющийся одним из главных показателей эффективности и компетентности проводимой операции. Он характеризуется вариабельностью, которая зависит от сроков наблюдения. Наибольший процент – до 97,1% демонстрирует широко известный прибор для нерезектоскопической биполярной высочастотной АЭ NovaSure™, Aurora™ – 96,2%; до 40 и 58% Thermachoice® и Cavaterm, соответственно, Thermablate™ – 69-80,6%; Her Option™ – 80%; Genesys HydroThermablator™ – 57% и снижение менструальной кровопотери – 94%.

3) относительно полости матки, подвластной системам НРАЭ, устройства практически равны между собой и эффективны при длине по зонду 6-10 см, а также при наличии фиброида до 2-3 см. Некоторые преимущества имеют NovaSure™ и Thermablate™, воздействуя на матку длиной до 12 см, Her Option™ и Cavaterm – от 4 см. Отчасти ограничение в использовании имеет Cavaterm, противопоказанная при длине цервикального канала более 6 см.

4) приборы второго поколения характеризуются временем выполнения абляции, в среднем, до 10 мин; в этом отношении преимуществом обладает система NovaSure™ – до 2 минут, а также Thermablate™ – до 2,5 минут; увеличение временного интервала наблюдается до 14 минут при использовании Genesys HydroThermablator™, при криоабляции Her Option™ возможно до 20 минут.

5) вышеописанные системы второго поколения оснащены автоматизацией процесса и контролем основополагающих параметров, таких как сопротивление, температура, давление, потеря жидкости. При их нарушении процесс прерывается, что, несомненно, является достоинством устройств.

6) следует отметить возможность успешного и эффективного применения систем NovaSure™ и Cavaterm при наличии рубца в нижнем маточном сегменте.

7) особого внимания в сравнении заслуживают индивидуальные осложнения применения устройств НРАЭ: единичные случаи стриктуры мочеточника и перфорации сигмовидной кишки – Her Option™, возможное и редко встречающееся термическое повреждение шейки матки и влагалища – Genesys HydroThermablator™.

8) все вышеупомянутые устройства пригодны для использования в амбулаторной практике.

Зарегистрированы научные работы, которые сопоставляют успехи широко известной NovaSure™ с другими устройствами и присваивают ей доминирующее положение. Gimpelson R.J.et al. [17], сравнивая NovaSure™ и Thermachoice® в рандомизированном клиническом исследовании, демонстрируют, что частота повторных операций после использования NovaSure™ составила 9,8% и 12,9% для ThermaChoice. А по данным Daniels J.P. et al. [13], частота аменореи при проведении криоабляции уступает таковой при NovaSure™ и составляет 80%.

Таким образом, устройства НРАЭ обладают высокой эффективностью, простотой в использовании, коротким временным интервалом осуществления операции, пригодны в амбулаторных условиях. Анализируя вышеперечисленные показатели оценки работоспособности и результативности, а также сравнительную характеристику приведенных исследований, можно утверждать, что лидирующую позицию среди приборов второго поколения занимает нерезектоскопическая биполярная высокочастотная АЭ NovaSure™. Кроме того, высокие уровни критериев демонстрируют Aurora™; Her Option™; Genesys HydroThermablator™, компенсирующая средний процент аменореи снижением менструальной кровопотери у пациенток. Сравнительно более низкие групповые показатели наблюдаются при термической баллонной АЭ. Однако не следует списывать со счетов Thermablate™, дающую достаточно высокий процент аменореи, способную работать при большей длине полости матки в течение всего 2,5 минут. Нежелательные эффекты систем абляции второго поколения встречаются редко и характеризуются единичными случаями, отмеченными в исследованиях Her Option™ и Genesys HydroThermablator™.

Контрацепция. После АЭ необходимо использование постоянной контрацепции [5,25,31,32].

Существуют предварительные данные по комбинации ВМС с левоноргестрелом и АЭ [33,37]. Такой подход может обеспечить лучшие результаты относительно боли и кровотечения, а также решить проблему контрацепции. Анализ статей, опубликованных с 2006 по 2016 г., обнаружил, что левоноргестрелсодержащая ВМС оказывает положительный эффект на качество жизни при лечении меноррагии [28].

Выводы. Подводя итоги, следует отметить, что НРАЭ, в отличие от резектоскопической, характеризуется автоматизацией процесса, низким риском перфорации, жидкостной перегрузки и кровотечения, исход вмешательства в меньшей степени зависит от опыта хирурга. Все устройства второго поколения, основанные на разных хирургических энергиях, демонстрируют высокие показатели эффективности, в частности, аменореи до 97,1%, а также общих параметров в целом. Среди них в качестве лучшей можно выделить систему для нерезектоскопической биполярной высокочастотной АЭ NovaSure™. Большое значение для осуществления успешной операции имеет отбор пациента с учетом имеющихся показаний и противопоказаний. Нежелательные эффекты глобальной АЭ встречаются редко и исчисляются единичными случаями. После операции необходимо использование постоянной контрацепции.

Таким образом, НРАЭ в ряде случаев является достойной альтернативой гистерэктомии, эффективно устраняет кровотечение, обладает малой инвазивностью и потенциалом амбулаторного использования. Необходимо популяризировать и внедрять в практическое здравоохранение НРАЭ как метод, способный обеспечить органосохраняющее лечение женщине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреусенко В.Г., Мишиева О.И., Голова Ю.А., Политова А.П., Ивановская Т.Н. Место баллонной термоаблации эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами эндометрия. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(6):19-24.
2. Давыдов А.И., Стрижаков А.Н. Оперативная гистероскопия. Москва: Династия. 2015.
3. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Гистероскопия: атлас и руководство. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 156, 172 с.

4. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштави А.Х., Смирнова С.О., Кочарян А.А. Аномальные маточные кровотечения (АМК) – современные возможности оптимизации тактики лечения. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2016;10(1):123-128.
5. Abimbola Famuyide, Endometrial Ablation: a Review Article, The Journal of Minimally Invasive Gynecology 2017.
6 Adkins R.T., Bressman P.L., Bressman P.B., Lucas T.L. Radiofrequency endometrial ablation in patients with a history of low transverse cesarean delivery. J Minim Invasive Gynecol. 2013 Nov-Dec;20(6):848-52.
7. Al-Shaikh G., Almalki G., Bukhari M., Fayed A., Al-Mandeel H. Effectiveness and outcomes of thermablate endometrial ablation system in women with heavy menstrual bleeding. J Obstet-Gynaecol. 2017:1-5.
8. Bansi-Matharu L., Gurol-Urganci I., Mahmood T., Templeton A., van der Meulen J., Cromwell D. Rates of subsequent surgery following endometrial ablation among English women with menorrhagia: population-based cohort study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2013 Nov;120(12):1500-7.
9. Bouzari Z., Yazdani S., Azimi S., Delavar M.A. Thermal Balloon Endometrial Ablation in the Treatment of Heavy Menstrual Bleeding. Med Arch. 2014 Dec;68(6):411-3.
10. Canela CD, Bhimji SS. Endometrial Ablation. [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
11. Connor M. New Technologies and Innovations in Hysteroscopy. Best Pract Res ClinObstetGynaecol. 2015 Oct;29(7):951-65.
12. Daniels J.P. The long-term outcomes of endometrial ablation in the treatment of heavy menstrual bleeding. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013; 25:320-6.
13. DanielsJ P, MiddletonL J, ChampaneriaR, KhanK S, CooperK, MolB W J et al. Second generation endometrial ablation techniques for heavy menstrual bleeding: network meta-analysis. BMJ 2012;344:e2564.
14. Di SpiezioSardo A., Calagna G., Santangelo F., Zizolfi B.,Tanos V., Perino A. et al. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. BioMed Research International, vol. 2017, Article ID 2518396, 7 pages, 2017.
15. Di SpiezioSardo A, Spinelli M, Zizolfi B, Nappi C. Ambulatory Management of Heavy Menstrual Bleeding. Women's Health. 2016;12(1):35-43.
16. Garza-Leal J., Castillo L., Harris M. Endometrial Ablation With the AEGEA Vapor System in Challenging Uterine Anatomies. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(6S):S46.
17. Gimpelson R.J. Ten-year literature review of global endometrial ablation with the NovaSure device. Int J of Women's Health. 2014 Mar 11;6:269-280.
18. Hachmann-Nielsen E., Rudnicki M. Clinical outcome after hydrothermal ablation treatment of menorrhagia in patients with and without submucous myomas. J Minim Invasive Gynecol. 2012; 19:212-216.
19. Herman M.C., Penninx J.P.M., Mol B.W., Bongersa M.Y. Ten-year follow-up of a randomised controlled trial comparing bipolar endometrial ablation with balloon ablation for heavy menstrual bleeding. BJOG. 2013;120(8):966-970.
20. Kalampokas E., McRobbie S.,Payne F., Parkin D.E. Long-term incidence of hysterectomy following endometrial resection or endometrial ablation for heavy menstrual bleeding. Int J Gynaecol Obstet. 2017 Oct;139(1):61-64.
21. Kohn J.R., Shamshiraz A.A., Popek E., Guan X., Belfort M.A., Fox K.A. Pregnancy after endometrial ablation: a systematic review. BJOG. 2018 Jan;125(1):43-53.
22. Kumar V., Chodankar R., Gupta J.K. Endometrial Ablation for Heavy Menstrual Bleeding. Women'sHealth. 2016;12(1):45-52.
23. Laberge P., Garza-Leal J., Fortin C., Grainger D., Johns D.A., Adkins R.T., et al. A Randomized Controlled Multicenter US Food and Drug Administration Trial of the Safety and Efficacy of the Minerva Endometrial Ablation System: One-Year Follow-Up Results. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(1):124-32.
24. Laberge P., Garza-Leal J., Fortin C., Sabbah R., Fulop T., Pasztor N., et al. One-Year Follow-Up Results of a Multicenter, Single-Arm, Objective Performance Criteria-Controlled International Clinical Study of the Safety and Efficacy of the Minerva Endometrial Ablation System. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(7):1169-77.
25. Laberge P., Leyland N., Murji A., Fortin C., Martin P., Vilos G. et al. Endometrial Ablation in the Management of Abnormal Uterine Bleeding. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. J Obstet Gynaecol Can. 2015 Apr;37(4):362-379.
26. Leathersich S.J., McGurnan P.M. Endometrial resection and global ablation in the normal uterus. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 Jan;46:84-98.
27. Lethaby A., Penninx J., Hickey M., Garry R., Marjoribanks J. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2013;8:CD001501.
28. Louie M., Spencer J., Wheeler S., Ellis V., Toubia T., Schiff L.D. et al. Comparison of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, hysterectomy, and endometrial ablation for heavy menstrual bleeding in a decision analysis model. Int J Gynaecol Obstet. 2017 Nov;139(2):121-129.
29. Martin L., Scheib S.A., Goldberg J. Complications Following Extended Freeze Endometrial Cryoablation in Uteri with Previous Uterine Incisions: A Case Report. J Reprod Med. 2015 Nov-Dec;60(11-12):540-2.
30. Matteson K.A., Abed H., Wheeler T.L. 2nd, Sung V.W., Rahn D.D., Shaffer J.L. et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. J Minim Invasive Gynecol. 2012 Jan-Feb;19(1):13–28.
31. Moulder J.K., Yunker A. Endometrial ablation: considerations and complications. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Aug;28(4):261-6.
32. Munro M.G. Endometrial ablation. Best Pract Res ClinObstetGynaecol. 2018 Jan;46: 120-139.
33. Papadakis E.P., El-Nashar S.A., Laughlin-Tommaso S.K., Shazly S.A., Hopkins M.R., Breitkopf D.M., et al. Combined Endometrial Ablation and Levonorgestrel Intrauterine System Use in Women With Dysmenorrhea and Heavy Menstrual Bleeding: Novel Approach for Challenging Cases. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(7):1203-7.
34. Penninx J.P., Herman M.C., Kruitwagen R.F., TerHaar A.J., Mol B.W., Bongers M.Y. Bipolar versus balloon endometrial ablation in the office: a randomized controlled trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2016;196:52-6.
35. Philip C.A., Le Mitouard M., Maillet L., de Saint-Hilaire P., Huissoud C., Cortet M. et al. Evaluation of NovaSure global endometrial ablation in symptomatic adenomyosis: A longitudinal study with a 36 month follow-up. Charles-Andre Philip. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2018 Aug;227:46-51.
36. Shavell V.I., Diamond M.P., Senter J.P., Kruger M.L., Johns D.A. Hysterectomy Subsequent to Endometrial Ablation. Journal of minimally invasive gynecology. 2012;19(4):459-464.

37. Simon R.A., Quddus M.R., Lawrence W.D., Sung C.J. Pathology of endometrial ablation failures: a clinicopathologic study of 164 cases. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2015;34(3):245-52.
38. Sohn B., Vilos G.A., Vilos A.G., Ternamian A., Abu-Rafea B., Oraif A. Resectoscopic Rollerball Endometrial Ablation and Concomitant Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Women with Abnormal Bleeding: Is the Combination Better? J Minim Invasive Gynecol. 2013;20:S69.
39. Thiel J.A., Briggs M.M., Pohlman S., Rattray D. Evaluation of the NovaSure endometrial ablation procedure in women with uterine cavity length over 10 cm. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC - Journal d›obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC. 2014;36(6):491-7.
40. Thomassee M.S., Curlin H., Yunker A., Anderson T.L. Predicting Pelvic Pain After Endometrial Ablation: Which Preoperative Patient Characteristics Are Associated? Journal of minimally invasive gynecology. 2013. Sep-Oct;20(5):642-7.
41. Thurkow A., Van Baal M., Van Eijndhoven H. Final Results of a Multicenter Trial of Safety and Effectiveness of Endometrial Ablation With the AEGEA Vapor System for the Treatment of Menorrhagia. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(6S):S46.
42. Wishall K.M., Price J., Pereira N., Butts S.M., Della Badia C.R. Postablation risk factors for pain and subsequent hysterectomy. Obstetrics and gynecology. 2014;124(5):904-10.
43. Wortman M. Late-onset endometrial ablation failure. The address for the corresponding author was captured as affiliation for all authors. Case Rep Womens Health. 2017 Jul;15:11-28.

SUMMARY

NON-RESECTOSCOPIC ABLATION OF ENDOMETRY IN BENIGN UTERINE DISEASES (REVIEW)

Bakhtiyarov K., Gadzhieva S., Trubitsyna M.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; LLC «Set Semeinyh Medicinskih Centrov», Moscow, Russia

Objective - to conduct a systematic analysis of the data available in the modern literature on non-rectoscopic endometrial ablation (NRAE). Materials and methods: The review includes data from world studies for the last 7 years. Results: second generation systems based on different surgical energies and parameters of their performance. Presents the results of evaluating the effectiveness of devices and patient satisfaction; studies of possible complications, frequency of repeated operations, contraception. Conclusion: Analysis of the literature data showed that the devices have high efficiency indicators, in particular, up to 97.1%, undesirable consequences are rare. NRAE in case it is an alternative to hysterectomy. It is necessary to introduce NRAE into practical health care as a method capable of providing organ-preserving treatment to a woman.

Keywords: endometrial ablation, non-resectoscopic ablation, recurrent uterine bleeding, recurrent endometrial hyperplastic processes, amenorrhea.

РЕЗЮМЕ

НЕРЕЗЕКТОСКОПИЧЕСКАЯ АБЛЯЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МАТКИ (ОБЗОР)

Бахтияров К.Р., Гаджиева С.И., Трубицына М.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии; ООО «Сеть Семейных Медицинских Центров», Москва, Россия

Цель исследования - провести систематический анализ данных современной литературы о нерезектоскопической абляции эндометрия как методе лечения доброкачественных заболеваний матки. В обзор включены данные мировых исследований за последние 7 лет. Описаны системы второго поколения, основанные на разных хирургических энергиях, и параметры их работоспособности. Представлены результаты оценки эффективности устройств и удовлетворенности пациенток; исследования возможных осложнений, частоты повторных операций, последующей контрацепции. Анализ литературных данных показал, что устройства НРАЭ имеют высокие показатели эффективности, в частности аменореи до 97,1%, нежелательные последствия встречаются редко. НРАЭ в ряде случаев является альтернативой гистерэктомии. Необходимо внедрять НРАЭ в практическое здравоохранение как метод, способный обеспечить органосохраняющее лечение женщине.

რეზიუმე

ენდომეტრიუმის არა-რეზექტოსკოპული აბლაცია საშვილოსნოს კეთილთვისებიანი დაავადებების დროს (მიმოხილვა)

კ. ბახტიაროვი, ს. გადჯიევა, მ. ტუბიცინა

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

კვლევის მიზანს წარმოადგენს თანამედროვე ლიტერატურაში არსებული მონაცემების სისტემური ანალიზს ენდომეტრიუმის არა-რეზექტოსკოპული აბლაცია (NRAE) შესახებ.

მიმოხილვა მოიცავს მსოფლიო კვლევების მონაცემებს ბოლო 7 წლის განმავლობაში. განხილულია მეორე თაობის სისტემები, რომლებიც ეფუძნება სხვადასხვა ქირურგიული ენერგიებს, და მათი შესრულების პარამეტრები, აპარატის ეფექტურობის შეფასების შედეგები და პაციენტის კმაყოფილება; შესაძლო გართულებების კვლევა, განმეორებითი ოპერაციების სიხშირე, კონტრაცეფცია.

ლიტერატურის მონაცემების ანალიზმა აჩვენა, რომ მოწყობილობებს გააჩნია მაღალი ეფექტურობის ინდიკატორები, კერძოდ, 97.1%, იშვიატად აღინიშნება არასასურველი შედეგები. რიგ შემთხვევებში NRAE წარმოადგენს გისტერექტომიის ალტერნატივას. სტატიის ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნია აღნიშნული მეთოდის დანერგვა პრაქტიკული ჯანდაცვის სისტემაში, ვინაიდან იგი უზრუნველყოფს ქალის ორგანოების შემანარჩუნებელ მკურნალობას.

INCIDENCE OF CME AFTER HYDROPHILIC AND ACRYLIC IOL IMPLANTATION – OCT RESULTS

Dvali M., Tsertsvadze O., Skhirtladze S.

Tbilisi State Medical University, Department of Eye Desease; Eye Clinic "Akhali Mzera", Tbilisi, Georgia

With the development of surgical techniques and biomaterial science, cataract surgery with intraocular lens (IOL) implantation has brought great benefits for the patients [12]. About 10 million cataract surgeries are performed worldwide each year [15].

The performance of an intraocular lens is determined by several factors such as the surgical technique, surgical complications, intraocular lens biomaterial and design, and host reaction to the lens. Biocompatibility is an important feature of intraocular lenses which may influence their clinical performance in the short and long term. The factor indicating the biocompatibility of an intraocular lens is the behavior of inflammatory and lens epithelial cells. Insufficient biocompatibility of intraocular lens materials may result in different clinical entities such as anterior capsule opacification, posterior capsule opacification, and lens epithelial cell ongrowth [14,16]. Intraocular lenses are increasingly implanted much earlier in life in cases such as refractive lens exchange or pediatric intraocular lens implantation after congenital cataract surgery, and these lenses are expected to exhibit maximum performance for many decades. The materials used in intraocular lens manufacture should, therefore, ensure long-term uveal and capsular biocompatibility [10].

Acrylic IOLs with hydrophilic or hydrophobic surfaces, as two types of biocompatibility materials, safe for intraocular implantation, have a long history of clinical practice and have shown significantly lower rates of posterior capsule opacification and excellent biocompatibility as it has been stated by different clinical studies worldwide [3,11,15]. Studies found that acrylic material has a relatively low propensity to induce cell proliferation in the capsular bag. Yet whether the hydrophilic or hydrophobic IOLs are better for PCO prevention remains controversial [11].

Despite the low rates of surgical complications, aphakia and malpositioned intraocular lenses (IOLs) in the absence of capsular support represent a clinical problem and a surgical challenge. Anterior chamber IOLs, posterior chamber trans-scleral sutured IOLs, and posterior chamber iris-fixated IOLs are commonly used surgical approaches to treat aphakia and malpositioned IOLs.

Still even after uneventful cataract surgery some patients independent of age and gender sometimes develop cystoid macular edema (CME), caused by inflammatory mediators up regulation in the aqueous and vitreous humors after surgical manipulation [5,7]. Inflammation breaks down the blood-aqueous and blood-retina barrier, which leads to increased vascular permeability. Eosinophilic transudate accumulates in the outer plexiform and inner nuclear layer to create cystic spaces that coalesce to form larger pockets of fluid. In chronic CME, lamellar macular holes and subretinal fluid may also form [8,28]. The occasional accumulation of subretinal fluid indicates a disruption of normal apposition between the retinal pigment epithelium and photoreceptors, in contrast to the usual disruption of cell-cell contacts within the retina [14].

Advancements in surgical techniques have significantly reduced the rate of pseudophakia CME over the last decades. Intracapsular cataract extraction was much more frequently associated with pseudophakia CME than extracapsular cataract extraction. Nowadays, pseudophakia CME occurs primarily in patients following uncomplicated surgery. Still, surgical complications raise the risk for pseudophakia CME [4,17].

Risk factor for PCME development are mostly associated with surgical complications like: posterior capsular rupture, vitreous loss, vitrectomy for retained lens fragments, iris trauma, intraocular lens dislocation, early postoperative capsulotomy (YAG capsulotomy), iris fixed intraocular lenses and anterior chamber lenses [2,15]. Vitreous loss increases the prevalence of CME by 10–20%. Vitreous prolapse to the wound prolongs CME and can be associated with a poorer prognosis [5]. Iris incarceration, an additional risk factor for CME, may have a more important association with poor vision in patients with chronic pseudophakia CME than with other intraoperative complications. Specific IOLs are associated with increased occurrence of CME.

Optical coherence tomography has been shown to be very effective tool in diagnosis of pseudophakic CME, illustrating excellent view of the retina layers and changes on microscopic level [20,21]. Central foveal thickness and thickness in all other macular quadrants was shown to be increased after cataract surgery and returns to preoperative values 6 months postoperatively [16]. The peak incidence of CME, when detected by optical coherence tomography, is 4 weeks after cataract surgery. Intraretinal cystoid hydration appears initially in the inner nuclear layer and proceeds to involve the outer plexiform layer; finally, accumulation of fluid in the subretinal space can be found [13]. Optical coherence tomography allows quantitative evaluation of structural retinal changes and is of prognostic value [8]. By getting a noninvasive approach to retina layers it is beneficial for a doctor to analyze intraretinal changes happening during pseudophakia CME and to take in time treatment strategies or follow up [1,9].

The goal of this study was to estimate frequency of cystoid macular edema in cases of cataract surgery(phacoemulsification) without complications after implantation of two different types artificial lenses-acrylic hydrophilic and acrylic hydrophobic lenses (Lifeline Medical Devices Ind).

Material and methods. Prospective study involved 48 eyes of 36 patients aged 60-70 (women-65%, men-35%). Before initating study objects (eyes) were equally divided into two groups (I and II), n-24 in each). A criterion for division into groups was a type of implanted artificial lens-hydrophilic and hydrophobic (Lifeline Medical Devices Ind).

Phacoemulsification was performed for relevant patients and no one has developed complications (so-called uncomplicated phacoemulsification). Patients diagnosis was aged-related cataract, lens density-degree +2+3 on one and/or both eyes. Operations were made in the eye clinic "Akhali Mzera" by one surgeon. Informed consent forms on study participation were obtained from all patients. Frequency of cystoid macular edema was estimated applying optic-coherent tomography on previous day of operation and on 5-7 days after operation.

Results and their discussion. In no patient of both groups was revealed cystoid macular edema (CME). In both groups (with hydrophilic and hydrophobic artificial lens) medium thickness of central retinal thickness (CRT) before operation amounted to 250±0.005 micron (Fig. 1). On 5-7 days after operation, moderate increase of CRT on the MM6 scans of optic-coherent tomography accounted for 30±0.080 micron ($p<0.05$). In patient

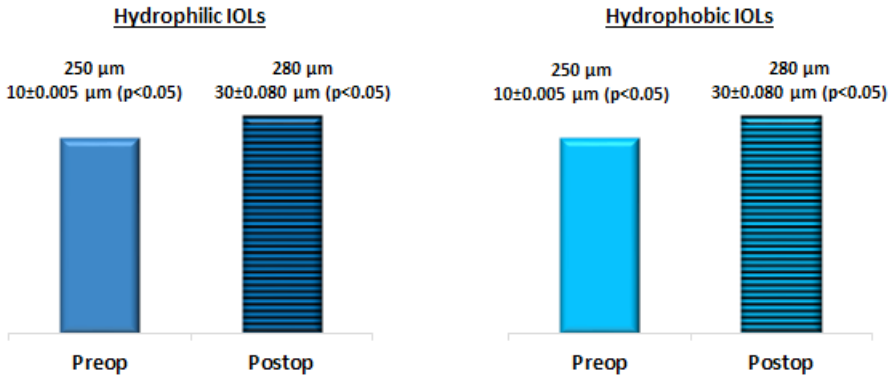


Fig. Preoperative and postoperative central retinal thickness comparison based on SD-OCT analysis

with hydrophilic and hydrophobic patients (I and II groups), statistical confidence in tendency to CRT growth was not different (p<0.5) (Fig.). Initial data and post-operational data in no group was not distinct in terms of gender (p<0.5).

Risk-factors of pseudophakia cystoid macular edema, are mainly related to those surgical complications, such as rupture of posterior capsule, loss of vitreous body, vitrectomy, iris trauma, IOLs dislocation, early post-operational capsulotomy (YAG capsulotomy), Iris fixated IOLs and anterior chamber IOLs [2,18]. loss of vitreous body increases a risk for cystoid macular edema by 10-20%. Prolapse of vitreous body in a wound prolongs cystoid macula edema and may be associated to worsen prognosis [7]. Incarceration of iris, additional risk-factor of CME may have significant association to decreased vision in patients with chronic pseudophakia CME compared to other intra-operation complications. Specific IOLs are associated to increase frequency to develop cystoid macular edema. Meta-analysis has shown that prevalence of CME is the highest upon implantation of IOLs fixed on iris; IOLs of anterior chamber increase risk to develop this pathology compared to IOLs of posterior chamber [4,9].

Systemic diseases; such as mellitus diabetes, hypertonia and uveitis have an impact on development of CME [9,13,15]. Some ophthalmology pathology may cause disruption of blood-retina barrier and significantly increase inflammatory activity. Patients affected with uveitis, CME is the most important reason to decrease vision after cataract surgery, especially in long-term prospective. Occlusion of retinal vein, existence of epi-retinal membrane and local usage of prostaglandins analogs in patients with glaucoma also increases the risk [2,14].

Conclusion. Analysis of the study results have revealed that during cataract surgery cystoid macular edema have not developed in the post-operational period after implantation of hydrophilic as well as hydrophobic artificial lens. Degree of change in CRT is not clinically important. So, basic causative factor for CME is cataract surgery method, as well as patients' somatic conditions and concomitant diseases, intra-operative complications, prostaglandins synthesis and formation of free radicals and others.

REFERENCES

1. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS J, et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. // Ophthalmology 2000;107:593–9.
2. Bélair M, Kim SJ, Thorne JE, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. // Am J Ophthalmol 2009; 148:128–135.e2
3. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al. Risk Factors and incidence of macular edema after cataract surgery.// Ophthalmology 2015;123:1–8
4. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. // Trans Am OphthalmolSoc 1998;96:557-634.
5. Garcia-Rojas L.,Paulin-Huerta J.M., Chavez-Mondragon E., et al. Intraocular lens iris fixation. Clinical and macular OCT outcomes. // BMC Res Notes. 2012;5:560.
6. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, et al. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. //J Cataract Refract Surg 2007;33(9):1550-1558.
7. Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. //Ophthalmologica 2012;227:61–7.
8. Massa H.F.,Gobej I.,Jacquier P., et al. Cystoid macular oedema and iris-fixated intraocular lens treated with intraocular lens exchange: A case series and review. // J Int Med Res. 2019 Jan;47(1):188–195.
9. Munk MR, Jampol LM, Simader C, et al. Differentiation of diabetic macular edema from pseudophakic cystoid macularn edema by spectral-domain optical coherence tomography. // Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:6724–6733.
10. Ozdemir H, Karacorlu S, Karacorlu M. Postoperative subretinal fluid associated with cystoid macular edema following cataract surgery. // Retina 2005;25:223–5.
11. Özyol P., Özyol E., Karel F. Biocompatibility of Intraocular Lenses. // Turk J Ophthalmol. 2017 Aug; 47(4): 221–225.
12. Perente I, Utine CA, Ozturker C, et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. // Curr Eye Res 2007;32(3):241-247.
13. Sigler EJ, Randolph JC, Kiernan DF. Longitudinal analysis of the structural pattern of pseudophakic cystoid macular edema using multimodal imaging. // Graefes Arch ClinExpOphthalmol 2015;43–51.
14. Spaide RF. Retinal vascular cystoid mascular edema: Review and New Theory. // Retina. 2016 Oct;36(10):1823-42.
15. Vukicevic M, Gin T, Al-Qureshi S. Prevalence of optical coherence tomographydiagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. // Clin Exp Ophthalmol 2012;40:282–287.
16. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. // Curr Opin Ophthalmol 2012;23(1):26-32.
17. Zur D., Loewenstein A. Postsurgical Cystoid Macular Edema. DevOphthalmol. Basel, Karger, 2017;58:178–190.

SUMMARY

INCIDENCE OF CME AFTER HYDROPHILIC AND ACRYLIC IOL IMPLANTATION – OCT RESULTS

Dvali M., Tsertsvadze O., Skhirtladze S.

Tbilisi State Medical University, Department of Eye Desease; Eye Clinic "Akhali Mzera", Tbilisi, Georgia

The aim of this study was to estimate frequency of cystoid macular edema in cases of cataract surgery (phacoemulsification) without complications after implantation of two different types artificial lenses-acrylic hydrophilic and acrylic hydrophobic. Prospective study involved 48 eyes of 36 patients aged 60-70 (women-65%, men-35%). Before initating study objects (eyes) were equally divided into two groups (I and II), n-24 in each). A criterion for division into groups was a type of implanted artificial lens-hydrophilic and hydrophobic. Cystoid macular edema (CME) was not detected among neither group of patients. In both groups (with hydrophilic and hydrophobic intraocular lens), average central retinal thickness (CRT) before surgery was 250±0.005 micron. After surgery, on 5th-7th days average increase of CRT was 30±0.080 micron ($p<0.05$) according to assessment on optical coherence tomography MM6 scan. Among patients with hydrophilic and hydrophobic lens (in I and II groups) CRT increase tendency was not significantly different statistically. Initial and post-operative data was not different neither of group according to gender ($p<0.5$).

Research findings show that the cystoid macular edema does not develop upon operative treatment of cataract in post operative period of implantation of hydrophilic as well as hydrophobic intraocular lens. Quality of change of central retinal thickness does not have clinically valuable expression, it cannot have impact on patient`s visual acuity and accordingly, parameter of its life quality. Therefore, the main cause of CME is operative method of cataract as well as somatic state of the patient and accompanying diseases. Intra-operative complications – damage of iris and ciliary body, excessive prostaglandin synthesis and production of free radicals etc. Analysis of the study results have revealed that during cataract surgery cystoid macular edema have not developed in the post-operational period after implantation of hydrophilic as well as hydrophobic artificial lens. Degree of change in CRT is not clinically important.

Keywords: Intraocular lens (IOL). Cystoid macular edema (CME).

РЕЗЮМЕ

ОТЕК МАКУЛЫ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ГИДРОФИЛЬНЫХ И ГИДРОФОБНЫХ АКРИЛОВЫХ ХРУСТАЛИКОВ, РЕЗУЛТАТЫ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

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

Тбилиский государственный медицинский университет, департамент глазных болезней; Глазная клиника "Ахали Мзера", Тбилиси, Грузия

Целью иследования явилось сравнить толщину центральной части сетчатки после имплантации гидрофильных и гидрофобных акриловых интраокулярных линз после удаления катаракты в неосложненых случаях.

Проспективное исследование включало 48 глаз 36 пациентов в возрасте 60-70 лет (женщины 65%, мужчины 35%). Пациенты разделены на две группы по 24 пациента в каждой. Критерием разделения на группы являлся тип имплантированной искусственной линзы - гидрофильный или гидрофобный (Lifeline Medical Devices Ind). В обеих группах средняя толщина центральной части сетчатки (ЦТС) до операции составила 250±0,005 микрон. Спустя 5-7 дней после операции при сканировании оптической когерентной томографии ММ6 среднее увеличение ЦТС оценивалось в 30±0,080 микрон ($p<0,05$). У пациентов с гидрофильной и гидрофобной ИОЛ тенденция увеличения ЦТС статистически достоверно не различалась ($p<0,5$). Данные пре- и послеоперационного периода по этому показателю не отличались в гендерном отношении ни в одной группе ($p<0,5$). Ни у одного из пациентов в обеих группах кистоидный макулярный отек (КМО) не обнаружен.

Результаты исследования показали, что КМО не развивается после хирургического лечения катаракты в послеоперационный период при имплантации гидрофильного и гидрофобного хрусталика. Качество изменения ЦТС не имеет клинически ценного значения и не оказывает влияния на остроту зрения пациента и соответственно на параметр качества жизни. Поэтому основной причиной КМО является метод хирургического лечения катаракты, а также соматическое состояние пациента и сопутствующие болезни. Интраоперационные осложнения – повреждение радужной оболочки и ресничного тела, чрезмерный синтез простагландина и производство свободных радикалов. Анализ результатов исследования показал, что при хирургии катаракты в послеоперационном периоде после имплантации гидрофильного и гидрофобного ИОЛ кистоидный макулярный отек не развивался. Степень изменения КМО не является клинически значимой.

რეზიუმე

მაკულის ცისტოიდური შეშუპების სიხშირის შესწავლა ჰიდროფილური და ჰიდროფობური აკრილის ბროლების იმპლატაციის შემდეგ ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფიის შედეგები

მ. დვალი, ო.ცერცვაძე, შ. სხირტლაძე

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

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მაკულის ცისტოიდური შეშუპების სიხშირის შეფასება კატარაქტის გაურთულებელი ოპერაციის (ფაკოემულსიფიკაცია) შემთხვევაში ორი განსხვავებული ტიპის თვალშიდა ხელოვნური ბროლის - აკრილის ჰიდროფილური და ჰიდროფობური იმპლანტაციის შემდეგ. პროსპექტული კვლევა მოიცავდა 48 თვალს (36 პაციენტი, ასაკობრივი ჯგუფი 60-დან 70 წლამდე, რომელთაგან 65% იყო მდედრობითი სქესის და 35% - მამრობითი სქესის). პაციენტები თანაბრად განაწილდა ორ ჯგუფში და მათ ჩაუტარდათ კატარაქტის ფაკოემულსიფიკაცია გართულებების გარეშე. I და II ჯგუფის პაციენტებს, შესაბამისად, ჩაუტარდათ ჰიდროფილური და ჰიდროფობური თვალშიგა ხელოვნური ბროლების იმპლანტაცია (Lifeline Medical Devices Ind.). მაკულის

ცისტოიდური შეშუპების სიხშირე შეფასდა ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფიის გამოყენებით. ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფიის გამოკვლევა ჩატარდა ოპერაციამდე 1 დღით ადრე, ოპერაციიდან 1 დღის და 1 კვირის შემდეგ. ორივე ჯგუფის არც ერთ პაციენტში არ აღინიშნა მაკულის ცისტოიდური შეშუპება (ცმშ). ორივე ჯგუფში (ჰიდროფილური და ჰიდროფობური ხელოვნური ბროლით) ოპერაციამდე ბადურის ცენტრალური ნაწილის საშუალო სისქე შეადგენდა 250±0.005 მიკრონს. ოპერაციის შემდგომ მე-5-7 დღეს ცმშ-ის საშუალო მატებამ, ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფიის შეფასებით, შეადგინა 30±0.080 მიკრონი ($p<0.05$). ჰიდროფილურ და ჰიდროფობულ ბროლიან პაციენტებში (I და II ჯგუფი) ცმშ-ის მატების ტენდენცია სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ($p<0.5$). აღნიშნული მაჩვენებლის საწყისი და ოპერაციისშემდგომ განვითარებული მონაცემები არც ერთ ჯგუფში გენდერული ნიშნით არ განსხვავდებოდა ($p<0.5$).

კვლევის შედეგების ანალიზმა ცხადყო, რომ კატარაქტის ქირურგიული მკურნალობისას (გაურთულებელი ფაკოემულსიფიკაცია) მაკულის ცისტოიდური შეშუპება არ ვითარდება როგორც ჰიდროფილური, ასევე ჰიდროფობური ხელოვნური ბროლის იმპლანტაციის პოსტოპერაციულ პერიოდში. ბადურის ცენტრალური ნაწილის სისქის ცვლილების ხარისხს კი არ აქვს კლინიკურად ღირებული გამოხატულება, არ აისახება პაციენტის მხედველობის სიმახვილეზე და, შესაბამისად, მისი სიცოცხლის ხარისხის ამ პარამეტრზე. ამდენად, ცმშ-ს ძირითად გამომწვევ მიზეზად რჩება კატარაქტის ოპერაციული მკურნალობის მეთოდი, ასევე, პაციენტის სომატური მდგომარეობა, თანმხლები დაავადებები. ინტრაოპერაციული გართულებებია ფერადი გარსის და ცილიარული სხეულის დაზიანება, პროსტაგლანდინების სინთეზის გაძლიერებით და თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნით.

კვლევის პერიოდში ოპტიკურ-კოჰერენტული ტომოგრაფიით შეფასებისას მაკულის ცისტოიდური შეშუპება არც ერთ ჯგუფში არ დაფიქსირდა. ბადურის ცენტრალური ნაწილის სისქის ცვლილებას არ ჰქონდა კლინიკური მნიშვნელობა. კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ თვალშიდა ხელოვნური ბროლის მასალა - ჰიდროფილური ან ჰიდროფობური, გავლენას არ ახდენს მაკულის ცისტოიდური შეშუპების სიხშირეზე.

USE OF FIBRE MATRIX FOR PRESERVATION OF THE ALVEOLAR CREST'S GEOMETRIC PARAMETERS AFTER TOOTH EXTRACTION

Pantus A., Rozhko M., Kozovyi R., Paliychuk V., Kohut V.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Surgical Dentistry, Ukraine

The success of the dental implantation procedure depends on a number of clinical conditions and operating factors, among which an important place belongs to the qualitative and quantitative characteristics of the osseous crest in the place of the extracted tooth [1,2]. The sufficient acceptability and the appropriate density of the osseous tissue contribute to the achievement of sufficient mechanical, and then the biological stability of the intraosseous titanium support, the implementation of the osteointegration phenomenon and the predicted functioning of the orthopedic structure with the support relied on the intraosseous element [1-4]. However, the loss of a unit of the dentition provokes the development of interdependent changes in the structure of the osseous tissue in the place of extraction with the reduction of the width and height indices of the residual crest [5-7].

Hansson and Halldin [5] explain the resorption of the alveolar crest after tooth removal from the point of view of the fundamental principles of the osseous tissue physiology and the Wolff's law of mechanostat, according to which the mass and structure of the osseous tissue adapt to the mechanical loads under which it is placed. The authors conclude that the loss of the tooth provokes a critical reduction in the tension and stretch of the bone structure to almost complete levelling of the physiological deformation necessary to maintain its proper anatomical level. The absence of appropriate existing stimuli in the structure of the osseous tissue in the place of extraction in its turn causes a reduction of its buccal-lingual and apical-coronal geometric parameters.

The systematic examination conducted by der Weijden [6] allowed to establish that the reduction of the width of the alveolar crest in the extraction place reaches 3.87 mm, the clinical mean loss of the height of the vestibular plate is 1.67 mm, and the mean radiographic loss of the crest height equals to 1.67 mm. At the same time, the analysis of counted average values allowed us to state that the clinical loss of the width indices of the residual osseous crest exceeds the analogical height loss indices for the same monitoring period. Similar results were also presented by Tan and colleagues [8], which also confirmed the predominant loss of horizontal indices of the alveolar crest (by 29-63%) compared to the loss of vertical components (11-22%) during the half-year monitoring period after extraction.

Consequently, reduction of the geometric parameters of the residual crest after the removal of problem teeth limits the possibilities for predicted implantation manipulation, which in turn in the future may negatively affect the level of success of the achieved rehabilitation outcomes. Preservation of the initial geometric parameters of the bone crest of the jaws after the procedure of tooth extraction contributes to the formation of conditions for conducting subsequent delayed implantation in clinical situations with limited possibilities for the implementation of the protocol for the immediate establishment of intraosseous titanium supports.

The principal issue of scientific and practical discussion consists in the effectiveness of approaches to preservation of alveolar sockets of the extracted teeth, that would maximally contribute to the retention of the corresponding indices of width and height of bone in the area of interest, registered at the time of extraction and compensated the resorption effect due to the lack of action of the corresponding mechanical stimuli in the place of the alveolar socket.

The objective of the research consisted in the evaluation of the possibility and effectiveness of fibre matrix use in order to maintain the original geometric parameters of the osseous crest in the places of alveolar sockets of the extracted teeth.

Material and methods. In order to achieve the above objective, the formation of the studied group of patients was carried out in accordance with the following inclusion criteria: 1) the age of patients in the range of 18-45 years; 2) the presence of a problem tooth with extensive carious lesions, endodontic pathology, periodontal or traumatic lesions that are not subject to therapeutic treatment, and characterized by the presence of extraction indications; 3) written consent of the patient to conduct a complex of diagnostic and surgical manipulations in order to provide rehabilitation by means of a single implantation in the place of the extracted tooth; 4) the presence of clinically pronounced inflammatory changes in the area of problem teeth, which justify expediency of introduction of the delayed protocol of implantation; 5) the possibility of minimally invasive extraction procedure of the problem unit of the dentition; 6) registration of the state of the alveolar socket of the extracted tooth, which belongs to the II or III classes of post-extraction defects according to the classification proposed by Caplanis-Lozada-Kan [9].

The following were used as exclusion criteria: 1) the age of patients under 18 or over 45; 2) the presence of systemic general-somatic pathologies that could potentially influence the result of extraction or implantation; 3) the fact of smoking of a patient; 4) the presence of the fact of osteonecrosis or taking bisphosphonates in the medical history; 5) pregnancy; 6) long-term administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or other drugs that affect the process of osseous tissue remodelling; 7) the belonging of the post-extraction defect to class I or IV, in accordance with the proposed classification of Caplanis-Lozada-Kan.

Therefore, a total sample group of patients in the number of 72 individuals was formed. The extraction of one problem tooth with the possibility of implementing the delayed protocol of implantation (4 months after the extraction) was indicated. For randomized patient distribution into the study group and control group, the specialized Randomizer software (https://www.randomizer.at/) was used. As a result, the study group was represented by 35 patients (24 males and 11 females), and the control group involved 37 patients (18 males and 19 females).

Surgical intervention was carried out in the same way both in the patients of the study group and in the patients of the control group, and aimed at the implementation of the following stages: 1) infiltration anesthesia; 2) performing internal sulcular incisions with their minimal extension to provide better tissues mobilization; 3) extraction of teeth with forceps, elevators and a piezotome in cases when the root is broken in order to maximally preserve the surrounding tissues; 4) curettage and revision of the post-extraction alveolar socket; 5) when there was a significant initial deficiency of the surrounding osseous tissue, the mobilization of the flap was performed in order to improve the visualization of the intervention area.

Further the patients in the study group underwent filling of a post-extraction alveolar socket by fibre matrix, developed by the authors of the article, with further overlapping with a polymeric membrane (KLS Martin), which was modified in each certain case according to the peculiarities of defect configuration by means of thermoactive pressing method (Patent for invention of Ukraine №114143). The fibre matrix used herein represented a complex of Resorb X polymer pins of polylactic acid, KLS Martin firm, produced by means of method of the phase separation of polymer with subsequent gamma sterilization (the thickness of the used fibre matrix was 30 mm on average and the diameter of the fibres was 4-10 μm). Filling or overlapping of the post-extraction alveolar sockets were not performed in patients of the control group. Cone-beam computed tomography in all patients under research was made 4 months after the initial surgical intervention in order to register the baseline levels of osseous tissue in the place of intervention using the appropriate reference points for measuring geometric parameters. Suturing of the alveolar sockets was carried out in patients of both groups; the sutures were removed on the 10th day after surgery. Repeated computed tomographic examinations of the patients were made 4 months after the initial surgical intervention using the same reference points for registering the necessary geometric indices. Analysis of the parameters of the osseous tissue in the places of the alveolar sockets of the removed teeth was conducted 4 months after the extraction on the basis of the cone-beam computed tomography (CBCT) results in the ImageJ software (Wayne Rasband (NIH)) using the specialized BoneJ plugin [10].

Statistical analysis of numerical data was performed in Microsoft Excel 2019 software (Microsoft Office 2019 (Microsoft).

Results and their discussion. Taking into account the variability of the initial levels of the height of the bone walls in the alveolar sockets of the removed teeth in patients both of the study group and the control group, systematization of their actual reduction due to the CBCT scan data was performed 4 months after the initial surgical intervention. Therefore, in the study group, the average level of resorption of the medial bone wall of the alveolar socket was equal to 0.6±0.4 mm (range of indices – 0.3-0.8 mm), of the distal bone wall – 0.4±0.3 mm (range of indices – 0.2-0.6 mm), buccal wall – 1.4±0.7 mm (range of indices – 0.9-2.0 mm), lingual bone wall – 1.2±0.7 mm (range of indices – 0.8-1.9 mm). In the control group, the average level of bone resorption from the medial side reached 1.4±0.5 mm (range of indices – 0.8-1.7 mm), from the distal side – 0.9±0.6 mm (range of indices – 0.7-1.5 mm), from the vestibular side – 2.2±0.4 mm (range of indices – 1.5-2.6 mm), from the oral side – 2.1±0.6 mm (range of indices – 1.3-2.4 mm). During the processing of the results in both groups, the statistical difference between the change in the vertical parameters of the residual crest from the medial / distal sides and the buccal / lingual sides was noted ($p<0.05$). A statistically significant difference was also observed between the comparison group and the control group in the indices of changes in the vertical parameters from the medial ($p<0.05$), buccal ($p<0.05$) and lingual ($p<0.05$) sides of the alveolar socket. Filling of the alveolar sockets in the study group was performed using a fibre matrix of polymer pins of polylactic acid; in these cases the change in the horizontal parameters of the alveolar socket (mean reduction index) 4 months after extraction was 1.8±0.5 mm (range of values – 1.3-2, 4 mm), and in the control group – 3.2±0.9 mm (range of values – 2.1-3.5 mm), while the difference between the groups was statistically significant ($p<0.05$) (Table). The obtained results indicate that the use of a fibre matrix contributes to a more pronounced effect

Table 1. Comparison of changes in geometric parameters of osseous tissue in the places of alveolar sockets of the removed teeth in the study and control groups

Parameters under study	Changes in the vertical parameters				Changes in the horizontal Parameters
	Mesial side	Distal side	Buccal side	Lingual/ Palatine side	
Study group	0.6±0.4 mm	0.4±0.3 mm	1.4±0.7 mm	1.2±0.7 mm	1.8±0.5 mm
Control group	1.4±0.5 mm	0.9±0.6 mm	2.2±0.4 mm	2.1±0.6 mm	3.2±0.9 mm

of preservation of the bone indices of the alveolar socket of the removed tooth compared with those changes that were recorded during the physiological healing of the alveolar socket where any additional materials were nor applied.

Analysis of the parameters of the osseous tissue in the places of the alveolar sockets of the removed teeth 4 months after extraction on the basis of the results of the CBCT examination using the specialized BoneJ plugin allowed to reveal the following indices: the anisotropy rate of the filled-out defect area in the study group and the comparison group was 0.567-0.819 and 0.619-0.956 respectively (the statistical difference between the two groups was not found to be detected – $p<0.05$). The association between the anisotropy indices and the relative density difference in the comparison group was represented by the correlation coefficient value $r=0.31$, and in the study group $r=0.39$. The obtained data implicitly indicate that the use of a fibre matrix of polylactic acid pins does not affect the quality of newly formed osseous tissue.

In the course of implantation procedure, the need for additional augmentation in the study group was noted in 5 patients (14.28%), and in the control group – in 19 patients (51.35%).

The range of the reduction results of the osseous tissue level in the places of the alveolar sockets of the removed teeth is similar to those described in the previously published studies. Schropp and colleagues have noticed that the most progressive loss of osseous tissue in the area of previously performed extraction occurs within the first 12 weeks, during which the crest width reduction reaches 28.4%, increasing to 50% during 1-year of observation (at a range of absolute values from 2.7 to 12.2 mm) [7]. In this case the indices of such reduction are always more pronounced in the horizontal plane than in the vertical one. Although some authors also concluded that the height of the osseous crest in the place of the extracted tooth also almost never reaches the vertical indices of the bone in the place of its contact with the existing tooth [5,6].

A number of studies have described similar methods of preserving the original geometric parameters of bone tissue, which also allowed to achieve an acceptable clinical outcome. Thus, a systematic review conducted by Vittorini G. and colleagues (2013) found that sufficient preservation of the height and width parameters of the residual crest in the place of the alveolar socket of the extracted tooth can be achieved by using only the isolation membranes [11]. Matiolla and colleagues [12] described a new method for preserving bone crest by filling an alveolar socket of the removed tooth with a resorbable polylactic membrane that was blocked by a collagen matrix. Such additional overlap contributes not only to the protected stabilization of the clot in the alveolar socket, but also to the better healing of surrounding tissues. The authors managed to achieve the conditions for the further establishment of dental implants in all alveolar sockets filled with polylactic membranes. Minor sampling of Lemke M.J. and colleagues [13] revealed that the use of membranes from polylactic acid helps to minimize the effect of resorption of osseous tissue in the area of the alveolar socket of the extracted tooth and even its ingrowth to an average of 0.29±1.79 mm during a 4-month observation period, whereas among the patients in the control group (who did not undergo any methods of alveolar socket preservation) the loss of bone density was on average 1.06±0.51 during the same period of observation. The positive effect of the membrane of polylactic acid on the stability of the level of the surrounding soft tissues was similarly proved by the authors during the study (minimization of gum level changes to 0.10±1.39 mm) [13].

The consensus decision of the DGI Consensus Conference points to the positive effect of the procedure for preservation of the alveolar socket and the crest in general on maintaining the vertical and horizontal parameters of the jaw osseous tissue: thus, it is possible to prevent horizontal bone loss by 59% and vertical bone loss by 109% [14]. If the techniques of the alveolar socket preservation after the extraction were not implemented, the need for additional augmentation of the area of implantation increased by 5 times. Although Wend D. et al. [14] also noted that there are currently no specific recommendations for certain techniques of carrying out the preservation procedure of the alveolar socket, as well as accurate advice for the use of different types of materials for this purpose, taking into account the heterogeneity of the clinical data presented in the previously published studies, cannot be formulated. Nevertheless, the study conducted by Chan H.-L. and colleagues [15] confirmed the hypothesis regarding the difference in the quality index of osseous tissue when filling the alveolar socket with different types of bone substitutes. The results of preliminary studies indicate that the average amount of vital bone in a natural healing of the alveolar socket is up to 38.5±13.4%, and connective tissue – up to 58.3±10.6%. Obtained limited evidence suggest that the use of demineralized allografts and autografts contributes to an increase in the proportion of the vital bone fraction to 6.2-23.5%, with a proportionate decrease in the percentage of connective tissue fraction [15]. The above-described study did not succeed to detect signs of the effect of fibre matrix on the quality of the new osseous tissue formed in the place of the alveolar socket of the removed tooth.

Conclusion. As a result of the study, it was found that the use of a fibre matrix from polylactic acid pins and polymeric membranes contributes to preserving the geometric parameters of the osseous crest in the area of the alveolar sockets of the extracted teeth during the 4-month observation period. The obtained results indicate a more pronounced effect of the alveolar socket preservation using a fibre matrix compared to conventional healing of the tooth extraction region, which was confirmed by the results of the CBCT examination. Therefore, this approach can be recommended for introduction into practice to optimize the conditions for delayed implantation in the area of the teeth removed due to endodontic, periodontal, traumatic lesions or extensive caries pathology with the pronounced inflammatory changes at the time of intervention.

REFERENCES

1. Busenlechner D, Fürhauser R, Haas R, Watzek G, Mailath G, Pommer B. Long-term implant success at the Academy for Oral Implantology: 8-year follow-up and risk factor analysis.// J Periodontal Implant Sci. 2014;44(3):102–108.
2. Sakka S, Baroudi K, Nassani MZ. Factors associated with early and late failure of dental implants. // Journal of Investigative and Clinical Dentistry. 2012;3(4):258-261.
3. Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2005; 20(4):569-577.
4. Goncharuk-Khomyn M, Keniuk A. Evaluation of peri-implant bone reduction levels from superimposition perspective: pilot study among Ukrainian implantology practice. // Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada. 2018;18(1):e3856.
5. Hansson S, Halldin A. Alveolar ridge resorption after tooth extraction: A consequence of a fundamental principle of bone physiology. // J Dent Biomech. 2012;3.
6. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review.// Journal of Clinical Periodontology. 2009;36(12):1048-1058.
7. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study.// International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. 2003;23(4):313-23.
8. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. (2012). A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. Clinical Oral Implants Research. 2012; 23(5):1-21.
9. Caplanis N, Lozada JL, Kan JY. Extraction defect assessment, classification, and management. // J Calif Dent Assoc. 2005;33(11):853-63.
10. Doube M, Kłosowski MM, Arganda-Carreras I, Cordelières FP, Dougherty RP, Jackson JS, et al. BoneJ: free and extensible bone image analysis in ImageJ.// Bone. 2010;47(6):1076-1079.
11. Vittorini Orgeas G, Clementini M, De Risi V, de Sanctis M. Surgical techniques for alveolar socket preservation: a systematic review. // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2013; 28(4):1049-61.
12. Mattiola A, Bosshardt D, Schmidlin PR. The rigid-shield technique: a new contour and clot stabilizing method for ridge preservation. // Dent J (Basel). 2018; 6(2): 21.
13. Lemke M. Polylactic acid (PLA) membrane as a sole treatment for alveolar ridge preservation. Thesis presented in partial fulfillment of the requirements for the Degree Master of Science in the graduate school of The Ohio State University by.
14. Weng D, Stock V, Schliephake H. Are socket and ridge preservation techniques at the day of tooth extraction efficient in maintaining the tissues of the alveolar ridge? Systematic review, consensus statements and recommendations of the 1st DGI Consensus Conference in September 2010. // European Journal of Oral Implantology. 2011;4(5):S59-S66.
15. Chan HL, Lin GH, Fu JH, Wang HL. Alterations in bone quality after socket preservation with grafting materials: a systematic review. //International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2013;28(3):710-20.

SUMMARY

USE OF FIBRE MATRIX FOR PRESERVATION OF THE ALVEOLAR CREST'S GEOMETRIC PARAMETERS AFTER TOOTH EXTRACTION

Pantus A., Rozhko M., Kozovyi R., Paliychuk V., Kohut V.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Surgical Dentistry, Ukraine

The objective of the research consisted in the evaluation of the possibility and effectiveness of fibre matrix use in order to maintain the original geometric parameters of the osseous crest in the places of alveolar sockets of the extracted teeth.

Patients in the study group underwent filling of a post-extraction alveolar socket by fibre matrix, developed by the authors of the article, with further overlapping with a polymeric membrane (KLS Martin), which was modified in each certain case according to the peculiarities of defect configuration by means of thermoactive pressing method (Patent for invention of Ukraine №114143). Filling or overlapping of the post-extraction alveolar sockets were not performed in patients of the control group. Computed tomography in patients under research was made 4 months after the initial surgical intervention. Analysis of the parameters of the osseous tissue in the places of the alveolar sockets of the removed teeth was conducted 4 months after the extraction on the basis of the cone-beam computed tomography (CBCT) results in the ImageJ software (Wayne Rasband (NIH)) using the specialized BoneJ plugin.

In the study group, the average level of resorption of the medial bone wall of the post-extraction socket was 0.6±0.4 mm (range of indices – 0.3-0.8 mm), distal bone wall – 0.4±0.3 mm (range of indices – 0.2-0.6 mm), vestibular bone wall – 1.4±0.7 mm (range of indices – 0.9-2.0 mm), lingual bone wall – 1.2±0.7 mm (range of indices – 0.8-1.9 mm). In the control group, the average level of bone resorption reached 1.4±0.5 mm (range of indices – 0.8-1.7 mm) from the medial side, 0.9±0.6 mm (range of indices – 0.7-1.5 mm) from the distal side, 2.2±0.4 mm (range of indices – 1.5-2.6 mm) from the vestibular side, 2.1±0.6 mm (range of indices – 1.3-2.4 mm) from the oral side.

Obtained results indicate a more pronounced effect of an alveolar socket preservation when using fibre matrix compared with the ordinary healing of the tooth extraction region, which was confirmed by the results of the CBCT examination. Therefore, this approach can be recommended for introduction into practice to optimize the conditions for delayed implantation in the area of the teeth removed due to endodontic, periodontal, traumatic lesions or extensive caries pathology with the pronounced inflammatory changes at the time of intervention.

Keywords: fibre matrix, extracted teeth, geometric parameters of the osseous crest.

РЕЗЮМЕ

СОХРАНЕНИЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОСТНОГО ГРЕБНЯ ЧЕЛЮСТЕЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЛОКНИСТОГО МАТРИКСА

Пантус А.В., Рожко Н.М., Козовой Р.В., Палийчук В.И., Когут В.Л.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии, Украина

Целью исследования явилась оценка возможности и эффективности использования волокнистого матрикса с целью сохранения выходных геометрических параметров костного гребня в области лунок удаленных зубов.

Пациентам группы исследования проводили исполнение постэкстракционной лунки разработанным автором статьи волокнистым матриксом с последующим перекрытием полимерной мембраной (KLS Martin), которую модифицировали индивидуально, в соответствии с особенностями конфигурации дефекта, методом термоактивного прессования (Патент на изобретение Украины №114143). Пациентам группы контроля исполнения или перекрытия лунок удаленных зубов не проводилось.

Компьютерно-томографическое исследование пациентов исследуемой группы проводилось спустя 4 месяца после первичного оперативного вмешательства. Анализ параметров костной ткани в области лунок удаленных зубов спустя 4 месяца после экстракции проводился на основе полученных результатов конусно-лучевой компьютерной томографии (КПКТ) в программном обеспечении ImageJ (Wayne Rasband (NIH) с использованием специализированного плагина BoneJ.

В группе исследования средний уровень резорбции медиальной костной стенки лунки составил 0,6±0,4 мм (диапазон показателей - 0,3-0,8 мм), дистальной - 0,4±0,3 мм (диапазон показателей - 0,2 -0,6 мм), щечной - 1,4±0,7 мм (диапазон показателей - 0,9-2,0 мм), языковой - 1,2±0,7 мм (диапазон показателей - 0,8-19 мм). В группе контроля средний уровень резорбции костной стенки лунки достигал с медиальной стороны 1,4±0,5 мм (диапазон показателей - 0,8-1,7 мм), с дистальной - 0,9±0,6 мм (диапазон показателей - 0, 7-1,5 мм), с вестибулярной - 2,2±0,4 мм (диапазон показателей - 1,5-2,6 мм), с оральной - 2,1±0,6 мм (диапазон показателей - 1,3-2,4 мм).

Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном эффекте презервации лунки с применением волокнистого матрикса в сравнении с обычным заживлением области удаления зуба, что подтверждено результатами КПКТ исследования. Таким образом, данный подход может быть рекомендован для внедрения в практику с целью оптимизации условий для отсроченной имплантации зубов, удаленных по причине эндодонтических, пародонтальных, травматических поражений или обширной кариозной патологии с выраженными на момент вмешательства воспалительными изменениями.

რეზიუმე

ალვეოლური ქედის გეომეტრიული პარამეტრების შენარჩუნება ბოჭკოვანი მატრიქსის გამოყენებით კბილების ექსტრაქციის შემდეგ

ა. პანტუსი, ნ.როჯკო, რ.კოზოვოი, ვ. პალიიჩუკი, ვ. კოგუტი

ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბოჭკოვანი მატრიქსის გამოყენების შესაძლებლობისა და ეფექტურობის შეფასება ალვეოლური ქედის თავდაპირველი გეომეტრიული პარამეტრების შესანარჩუნებლად ამოღებული კბილების კბილბუდეების არეში.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში პოსტექსტრაქციული კბილბუდეები დამუშავდა სტატიის ავტორის მიერ შემუშავებული ბოჭკოვანი მატრიქსით, შემდგომი გადახურვით პოლიმერული მემბრანით (KLS Martin), რომელიც მოდიფიცრებოდა ინდივიდუალურად, დეფექტის კონფიგურაციის შესაბამისად (უკრაინის გამოგონების პატენტი №114143). საკონტროლო ჯგუფში ამოღებული კბილის კბილბუდე არ მუშავდებოდა.

კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული გამოკვლევა საკვლევი ჯგუფის პაციენტებს ჩაუტარდა პირველი ოპერაციული ჩარევიდან 4 თვის შემდეგ, ძვლის ქსოვილის პარამეტრების ანალიზი ექსტრაგირებული კბილების კბილბუდეების არეში ტარდებოდა კონუს-სხივური კომპიუტერული ტომოგრაფიით მიღებული მონაცემების საფუძველზე, პროგრამული უზრუნველყოფით ImageJ (Wayne Rasband (NIH) სპეცილიზებული მოდულის BoneJ.-ს გამოყენებით.

მიღებული შედეგები მიუთითებს ამოღებული კბილის კბილბუდის პრეზერვაციის უფრო გამოხატული ეფექტის შესახებ ბოჭკოვანი მატრიქსის გამოყენების შემთხვევაში, ამოღებული კბილის მიდამოს ჩვეულებრივ შეხორცებასთან შედარებით, რაც დასტურდება კონუს-სხივური კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული კვლევით. ამდენად, ეს მიდგომა შეიძლება რეკომენდებულ იქნას პრაქტიკაში გამოყენებისათვის ენდოდონტიური, პაროდონტიული, ტრავმული დაზიანების ან ფართო კარიესული პათოლოგიის მიზეზით ამოღებული კბილების გადავადებული იმპლანტაციის ოპტიმიზების მიზნით, ჩარევის მომენტში გამოხატული ანთებითი ცვლილებების არსებობის პირობებში.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРИЕСА ЗУБОВ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Шишниашвили Т.Э., Орденидзе Т.Д., Кипиани Н.В., Суладзе Т.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Современные достижения в изучении природы стоматологических заболеваний позволяют использовать эффективные методы их профилактики и лечения. Чем глубже изучается механизм возникновения какого-либо заболевания, тем шире открываются возможности для его предупреждения [2].

Кариес зубов является наиболее распространенным заболеванием. Пораженность населения кариесом колеблется в пределах 80-95%. Причины его возникновения и развития по сей день недостаточно изучены, особенно, у подростков пре- и пубертатнного возраста, так как возникновение кариессогенной ситуации, связанной с нарушением динамического равновесия между процессами реминерализации твердых тканей зубов, нередко обусловлено гипокальциемией организма, которая, по всей вероятности, связана с активным ростом подростков в период полового созревания [2,7].

В развитии кариеса постоянных зубов у детей большое значение имеет общий патогенетический фактор – реактивность организма, индивидуальная, генетически обусловленная кариесрезистентность тканей зуба, наличие хронического заболевания у детей, содержание фтора в пище и воде, режим питания, гигиеническое состояние полости рта, доступность стоматологической помощи [1]. Болезни и сдвиги в функциональном состоянии органов и систем человека, снижение реактивности организма опосредуются через основные патогенетические местные факторы (резистентность твердых тканей, состав и свойства ротовой жидкости). Общее состояние организма, сопровождающееся нарушением обмена веществ в период развития, формирования и созревания зубов влияет на состав и структуру зубных тканей и, соответственно, вызывает ослабление резистентности к кариесу. Минеральную основу зубов составляют изоморфные кристаллы апатитов - гидроксиапатит, карбонатапатит, фторапатит. Основными компонентами являются гидроксиапатит и восьмикальциевый фосфат, исследования свидетельствуют, что эмаль содержит, по меньшей мере, 41 элемент, количество которых зависит от характера питания, окружающей среды и продуктов питания [5].

Возникновение кариозного процесса связывают с образованием зубной бляшки - тонкой плёнки, содержашей в себе бактерии, пищевые остатки, включая сахар. Среда бляшки меняется и становится всё более подходящей для роста анаэробных бактерий. При этом отмечается резкое снижение pH среды [10].

Для того, чтобы эти микроорганизмы полностью проявили свои агрессивные свойства, существует большое количество системных и местнодействующих факторов риска, создающих условия для формирования кариозного дефекта зуба (развитие кариеса) [12].

Поражение постоянных зубов кариесом часто начинается с момента их прорезывания. По данным некоторых исследований, распространенность кариеса у подростков 12 лет достигает 78%, а интенсивность колеблется в пределах 2,9-4,4 [9,7].

Наблюдается тенденция постепенного снижения показателей распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей и подростков в странах, реализующих государственные профилактические программы (Дания, Швеция, Финляндия, США) [3]. Отсутствие в Грузии региональных программ не позволяет гибко планировать медицинскую помощь по стоматологической заболеваемости.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось определить распространенность и интенсивность кариеса зубов среди подростков, выявить особенности поражения и разработать унифицированный метод определения степени риска, прогнозирования и развития данного заболевания.

Материал и методы. Обследованы школьники (n=381) г. Рустави в возрасте от 11 до 16 лет (таблица 1).

Обследование проводилось по стандартной методике: сбор анамнеза, осмотр, зондирование, перкуссия; выявление развивающегося кариозного процесса на стадии пятна, очаговая деминерализация эмали производились методом прижизненной окраски раствором метиленового синего.

С целью стандартизации оценки стоматологической заболеваемости состояния твердых тканей зубов определяли распространенность (%) и интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ.

На основании индивидуальных индексов КПУ рассчитывался индекс SIC (значимый индекс кариеса), который введен для привлечения внимания к лицам с высоким уровнем поражения зубов кариесом и отражает среднюю интенсивность кариеса зубов среди трети общего количества обследованных, у которых зарегистрированы наибольшие значения КПУ [3,4].

Гигиеническое состояние полости рта вычисляли с помощью упрощенного индекса Greene – Vermillion – OHI – S, который представляет собой двойной индекс и состоит из двух компонентов: индекс зубного налета - DI-S и индекс зубного камня - CI-S. Гигиенический индекс OHI-S рассчитывался по формуле: OHI-S=(DI-S)+(Cl-S).

Особое внимание уделялось выявлению зубочелюстных аномалий (скученность, патология прикуса) как факторам, провоцирующим кариес зубов. Зубочелюстное состояние оценивали по 3-балльной системе: отсутствие

Таблица 1. Распределение школьников по возрасту и полу %

Возраст / Пол	11	12	13	14	15	16	%
М.	50	48	36	26	17	16	50,66%
Ж.	49	42	32	28	24	13	49,34%
Всего	99	90	68	54	41	29	100%

аномалии – 0, наличие аномалий – 1 и необходимость лечения – 2. Все данные заносились в составленные «карты стоматологического обследования».

Данные обработаны статистически с использованием программы SPSS-23.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования установлено, что распространенность кариеса зубов у всех обследованных подростков г. Рустави была высокая и составила, в среднем, 72,1-83,8% (p>0,005), рис. 1.

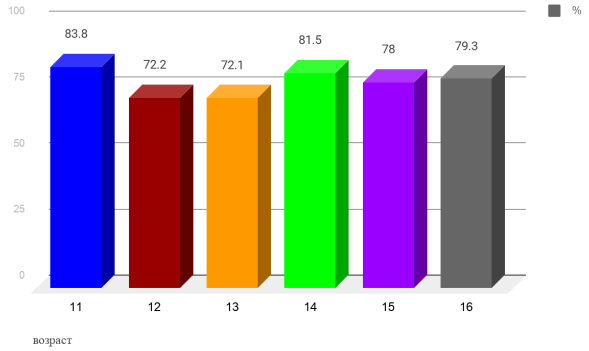


Рис. 1. Распространенность кариеса зубов среди школьников г. Рустави

Анализ результатов исследования выявил, что самые высокие проценты распространенности кариеса отмечаются у 11-летних подростков, что объясняется наличием в этом возрасте у детей временных кариозных зубов. У подростков 12-13 лет обнаружено минимальное (~72%) количество кариозных зубов, т.к. именно в этом возрасте заканчивается формирование постоянного прикуса, однако с возрастом результаты ухудшаются.

Интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ среди всех обследованных находилась в пределах средних показателей (КПУ=2,32). Показатели заболеваемости кариесом у девочек 12-14 лет оказались более высокими (КПУ=2,8), чем у мальчиков того же возраста (КПУ=1,7). Полученные данные, по всей вероятности, следует объяснить гормональным состоянием девочек пубертатного возраста; в 15-16-летнем возрасте показатели меняются (таблица 2).

Согласно данным литературы [6], социально-экономические факторы оказывают косвенное воздействие на развитие кариеса зубов у детей и подростков, так как условия, формирующиеся под воздействием этих факторов, влияют на питание, уход за полостью рта, обеспечение фторидами. Развитие кариеса зубов у подростков зависит от длительности, частоты действия и количества кариесогенных факторов, наличия кариеспротекторных факторов и уровня кариесрезинстентности.

Анализ различий между значениями средней интенсивности кариеса и индексом SIC (значимый индекс кариеса) в относительных величинах позволил выявить минимальные различия в группе подростков 12-13 лет, а максимальные – в 15-16-летнем возрасте, в частности данные SIC превышали среднюю интенсивность кариеса зубов почти 2,5 раза. Выявлено, также, что чаще были поражены первые моляры, особенно, их жевательные поверхности. Отмечена тенденция появления начального кариеса на резцах верхней челюсти.

Одним из самых частых объектов исследований при кариесе зубов является зубной налет или зубная бляшка. В последние годы в стоматологической литературе [4] активно доминирует концепция образования «биопленки», состоящей из множества различных бактерий, живущих на поверхности эмали и слизистой оболочки, тесно связанных друг с другом. Зубной налет не является простым скоплением остатков пищи и различных микроорганизмов - сложная и динамическая среда, в которой реализуются значимые процессы, имеющие прямое отношение к состоянию подлежащих тканей - эмаль зубов или слизистая оболочка полости рта. По результатам проведенных нами исследований, уровень гигиены полости рта оценен как неудовлетворительный. Показатель индекса OHI-S только в 13,5% случаев составил 0, в 32,3% он колебался в пределах 1,0-1,5; в 38,4% - от 1,5 до 2,0, а в 15,8% случаев был выше 2,0. (рис. 2). Ухудшение показателей гигиены полости рта с увеличением возраста пациентов не наблюдалось. Данные индекса гигиены полости рта у девочек были значительно ниже, чем у парней, особенно в возрасте 15-16 лет.

Таблица 2. Средние показатели интенсивности кариеса у подростков 11-16 лет

Возраст, лет	Пол	К-во подростков	Интенсивность кариесса по индексу КПУ
11 (n=99)	муж.	50	2,24±1,68
	жен.	49	2,06±1,70
12 (n=90)	муж.	48	1,63±1,82
	жен.	42	2,36±2,01
13 (n=68)	муж.	36	1,67±1,80
	жен.	32	2,69±1,90
14 (n=5)	муж.	26	1,85±1,66
	жен.	28	3,36±2,52
15 (n=41)	муж.	17	2,47±2,32
	жен.	24	2,25±1,89
16 (n=29)	муж.	16	2,88±2,12
	жен.	13	2,31±1,88

p<0,005

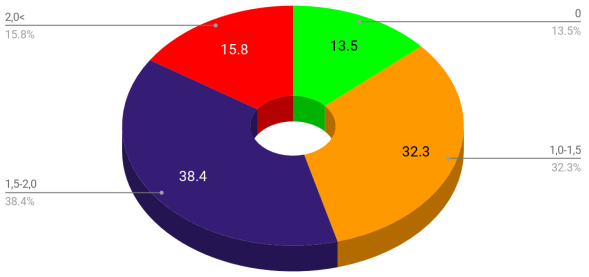


Рис. 2. Показатели индекса OHI-S

На основании данных 381 подростка установлена положительная связь между степенью чувства самолюбия и соблюдением личной гигиены полости рта. т.к. в период от 11 до 14 лет это чувство снижается [6], постепенно восстанавливаясь в более старшем возрасте. Среди местных факторов риска, провоцирующих деминерализацию твердых тканей зубов, наиболее значительными являются зубочелюстные аномалии, т.к. доказано, что зубочелюстные аномалии и деформации, резко ухудшая гигиеническое состояние полости рта, функции жевания, возможности самоочищения, приводят к увеличению поражаемости зубов кариесом. Согласно данным проведенных нами исследований, наличие аномалий зафиксировано в 56% случаев, из них 32% подростков нуждались в лечении ортодонта.

Результаты исследования показали неравнозначное влияние общих и местных факторов риска на развитие деминерализующих процессов твердых тканей зубов. Среди общих факторов риска ведущее место занимает гормональное состояние в ювенильном возрасте (27,2%).

Таким образом, оценка роли и значимости общих и местных факторов риска развития кариеса с учетом возраста пациентов позволит организовать раннюю профилактику и выбрать наиболее приемлемый способ лечения с учетом конкретной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Т.Ф. Атлас по стоматологическим заболеваниям у детей. М.: 2010; 120-125.
2. Детская терапевтическая стоматология – под редакцией В.К. Леонтиева и Л.П. Кисельниковой. М.: 2010; 405.
3. Железный Н.А., Базин А.К. и др. Применение и анализ Significant Index of Caries у школьников новосибирска. Клиничиеская стоматология 2010; 2(54):22-24.
4. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. – Профилактика стоматологических заболеваний. – М.: 2016; 129.
5. Avery D.R., Mc Donald R.E. Dentistry for the child and Adolescent. 2012; 244-268.
6. Herris R., Nicoll A.D., end al Risk factors for dentalcaries in young children: a systematic review of the literaturell community. Dent Hent Health. 2014; 21(1): 71-85.
7. Koch G., Poulsen S. Pediatric Dentistry: a clinical approach. 2nd ed. Wiley – Bleckwell: 2009; 376.
8. Weebury R., Duggal M., Hosey M.T. Pediatric Dentistry. 2016; 450.
9. Pitts N.B., Boyles J., Nugent Z. Jet al. The dental caries experience of 14 year old children in England and Wales. Communisty Dental Health 2014; 21(1): 47.
10. Temoteo B.M., Freitas FM., Aragao A.S. RELATIONSHIP between Risk Behavior eating disordesrs and dental caries and dental eroision. Scientific World Journal 2017; Article ID1656417,7.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION AND PATHOGENETIC PECULIARITIES OF DENTAL CARIES IN ADOLESCENTS

Shishniashvili T., Ordenidze T., Kipiani N., Suladze T.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The goal of this study was to determine the spread and intensity of dental caries in the adolescents and study the characteristics of damage to create the unified method of prognosis and development risk level of the aforementioned pathology.

Impact of risk factors on the mineralization of hard tissue of tooth was studied in the 381 adolescents aged 11-16. The study found that dental caries spread among the research group was high, with the 77.9% (p>0,005), and the intensity was between average (DMFT=2,3). An analysis of the differences between values of the average caries intensity and the SIC index (Significant Caries index) in relative terms showed that minimal differences were observed in adolescents 12–13 years old (1.4 times), and maximum differences in 15–16 years old (2.5 times).

Among local risk factors that induce demineralizing processes of hard tooth tissues in all age groups, poor oral hygiene (86.5%) and dental anomalies (56%) are the most significant, whereas among general risk factors, the hormonal state of juvenile age (27.2%) is of primary importance.

Thus, the assessment of the role and significance of common and local risk factors of the development of dental caries, considering age, will allow organizing their early prevention mechanisms and selection of the most appropriate and optimal treatment method.

Keywords: dental caries, risk factors, tooth hard tissue mineralization, influence of age.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАРИЕСА ЗУБОВ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Шишниашвили Т.Э., Орденидзе Т.Д., Кипиани Н.В., Суладзе Т.Д.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилось определение распространенности, интенсивности кариеса зубов среди подростков и особенностей поражения для разработки унифицированного метода определения степени риска развития данного заболевания и его прогнозирования.

У 381 школьника в возрасте 11-16 лет изучалось влияние факторов риска на твердые ткани зубов.

Выявлено, что распространенность кариеса зубов среди обследованных подростков была значимо высокой и составила, в среднем, 77,9% (p>0,005), а интенсивность - в пределах средних показателей (КПУ=2,3). Анализ различий между показателями средней интенсивности кариеса и индексом SIC (значимый индекс кариеса) в относительных величинах показал, что минимальные различия наблюдались у подростков 12-13 лет (1,4 раза), а максимальные – в 15-16 лет (2,5 раза). Среди местных факторов риска, индуцирующих деминерализующие процессы твердых тканей зубов во всех возрастных группах, наиболее значимыми являются неудовлетворительная гигиена полости рта (86,5%) и зубочелюстные аномалии (56%). Среди общих факторов риска ведущее место занимает гормональное состояние в ювенильном возрасте (27,2%).

Таким образом, оценка роли и значимости общих и местных факторов риска развития кариеса с учетом возраста пациентов позволит организовать раннюю профилактику и выбрать наиболее приемлемый способ лечения с учетом конкретной ситуации.

რეზიუმე

კბილისი კარიესის ეპიდემიოლოგიური დახასიათება და პათოგენეტიკური თავისებურებანი მოზარდთა ასაკში

თ.შიშნიაშვილი, თ.ორდენიძე, ნ.ყიფიანი, თ.სულაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

მოცემული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მოზარდებში კბილის კარიესის გავრცელებისა და ინტენსივობის განსაზღვრა და დაზიანებათა თავისებურებების შესწავლა, აღნიშნული პათოლოგიის პროგნოზირებისა და განვითარების რისკის ხარისხის დადგენის უნიფიცირებული მეთოდის შემუშავებისათვის.

კბილის მაგარი ქსოვილის დემინერალიზაციაზე რისკის ფაქტორთა გავლენის დასადგენად, შესწავლილია 11–16 წლის ასაკის 381 მოზარდი. დადგინდა, რომ გამოკვლეულთა შორის კარიესის გავრცელება იყო მაღალი და შეადგინა 77,9% (p>0,005), ხოლო ინტენსივობა მერყეობდა საშუალო მონაცემებს შორის (კბა=2,3).

კბილის კარიესის ინტენსივობის უფრო ღრმა შეფასებისათვის, საინტერესო იყო საშუალო ინტენსივობისა და ინდექსის SIC (კარიესის მნიშვნელობა) მნიშვნელობათა შეფასების ანალიზი, რამაც აჩვენა, რომ მინიმალური განსხვავება აღინიშნებოდა 12–13 წლის ასაკის მოზარდებში (1,4-ჯერ), ხოლო მაქსიმალური – 15–16 წლის ასაკის (2,5-ჯერ).

ადგილობრივი რისკის ფაქტორებიდან, რომლებიც განაპირობებენ კბილის მაგარ ქსოვილთა დემინერალიზაციის პროცესებს, მნიშვნელოვანია პირის ღრუს არადამაკმაყოფილებელი ჰიგიენა (86,5%) და ყბა–კბილთა ანომალიები (56%), ზოგადი ფაქტორებიდან ყველაზე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იუვენილური ასაკის ჰორმონალურ მდგომარეობას (27,2%).

ამრიგად, კარიესის განვითარების ზოგადი და ადგილობრივი რისკის ფაქტორების როლისა და მნიშვნელობის ხარისხის შეფასება ასაკის გათვალისწინებით საშუალებას იძლევა დაიგეგმოს აღნიშნული პათოლოგიის ადრეული პროფილაქტიკა, საჭიროების დროს კი ყველაზე ოპტიმალური და მისაღები მკურნალობის მეთოდი.

COMPARATIVE ANALYSIS OF PREVALENCE OF THE MOST COMMON ALERGY DISEASES IN CHILDREN OF THE KYIV REGION (UKRAINE)

[1]Duda L., [1]Okhotnikova O., [1]Sharikadze O., [2]Zubchenko S.

[1]Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; [2]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Allergic diseases (AD) have long been one of the most exciting problems of the present in the world. Particular attention is paid to the growth of this pathology among children. The undeniable evidence of an ever-increasing increase in the prevalence of allergy is due to the international program ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). The twenty years of extensive research in many countries around the world have shown that this issue concerns both economically developed countries (Great Britain, New Zealand, Australia, Japan and others) and developing countries (India, some African and South American countries) [7, 9-11]. The growth of more severe manifestations of allergic pathology in the low- and middle-income countries has been revealed, which has become the cause for further study and development of problem-solving programs, in particular, the question of the availability of effective treatment and prevention [13,15].

During the comparative analysis of the prevalence of asthma, rhinitis, and eczema ISAAC Phase One with data obtained five to ten years later (ISAAC Phase Three), it was found that the symptoms of a wheezing (past 12 months) have changed from 13.2% to 13.7% for the 13-14-year age group (average increase by 0.06% per year) and from 11.1% to 11.6% for the 6-7-year age group (mean increase by 0.13% per year), and the incidence of asthma have increased from 11.2% to 13.8% for the 13-14 year age group an annual increase by 0.28% per year and by 0.18% per year for the 6-7 year age group. The results of repetitive researches have also shown that international differences in the prevalence of asthma symptoms have decreased, especially at the age of 13-14 years. The prevalence of asthma symptoms has decreased among English-speaking countries (Australia, Canada, Channel Islands, Isle of Man, New Zealand, Ireland, Great Britain, USA) and Western European countries (only

Germany and Finland showed a significant increase in ISAAC Phase Three) and increased in regions where its level was previously low (with the exception of India, all countries with very low rates in the Phase One have reported an increase in prevalence in the Phase Three, although only Indonesian and Chinese results were statistically significant). However, in some countries of Latin America (Costa-Rica, Panama, Mexico, Argentina and Chile) and Eastern Europe (Ukraine and Romania) with a high or intermediate incidence of asthma, rhinitis, and eczema in the ISAAC Phase One, there was a significant increase in the ISAAC Phase Three [8,12].

In most countries with a high prevalence, especially in English-speaking countries, the increase in the prevalence of asthma symptoms has peaked and may even begin to decrease, which is confirmed by one of the American centers. However, a slight decrease in the prevalence of the allergic pathology symptoms should not be considered the elimination of the problem of «pandemic» [12].

Kharkiv colleagues also note the decrease in the prevalence of respiratory symptoms. The data comparison for 1998 and 2017 (according to the results of the ISAAC study) have revealed the decrease in the prevalence of respiratory manifestations by 1.6 times among children 6-7 years old and by 2 times among the adolescents of the Kharkiv region [5].

In Ukraine, the ISAAC study had indicated a discrepancy between the actual prevalence of AD and official statistics, namely, significantly higher real incidence of AD [2]. Official data are many times different from the results of research by domestic scientists – V.A.Ogneva (Kharkiv, 2003), S.M.Nedelskaya (Zaporizhzhya, 2011), A.Z.Akopyan (Kyiv, 1999) [2,3]. For example, according to A.Z.Akopyan, the prevalence of asthma among children of 6-7 years is 8.1%, among children 13-14 years – 6.1%, the prevalence of rhinitis among children of the same age groups was 5.5% and 5.6%, prevalence of eczema 3.8% and 3.9% respectively, but according to official data, the prevalence of AD among children of 0-17 years, registered in medical institutions of the Ministry of Health of Ukraine, was 0.48% for asthma, 0.54% for rhinitis and 0.86% for eczema (according to T.R.Umanets).

Aim - according to provided data, there is a need of comparative analysis of asthma, rhinitis and eczema prevalence in Kyiv region of Ukraine (compare the results of our study in 2017-2018 to the results of the study by A. Z. Akopyan in 1998-1999) to understand current epidemiological trends. This was the goal of our work.

Material and methods. The standardized questionnaires of the international program ISAAC were used to determine the prevalence of current symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema [11].

During 2017-2018, survey was conducted at pre-schools and schools of the Kyiv region of Ukraine among children of the following age categories: 6-7 years (Group I), 13-14 years (Group II).

The age groups of 6-7 years and 13-14 years were chosen by us based on the recommendations of the ISAAC program, so that we could analyze the dynamics of the prevalence of AD comparing with the data of the study by A. Z. Akopyan in 1998-1999 in the Kyiv region of Ukraine, carried out according to the ISAAC method also [2]. Children from districts located on different sides of Kiev (southern, northern, eastern and western): Vasylkiv, Vyshgorod, Kyiv-Svyatoshinsky, Bila Tserkva, Makariv, Brovarsky, Boryspilsky, and respective regions.

In accordance to the ISAAC program methodology, to obtain valid results, the sample size of 3000 children for each age group was recommended (in case of individual centers study, a minimum sample of 1000 people was allowed) [10-12].

The study was conducted in compliance with the current Ukrainian legislation and meets the international ethical requirements. The approval of bioethical expert commission is received. The permits issued by the Department of Education and Science and the Department of Health of the Kyiv region were obtained. Written questionnaires were completed by children's parents and by senior students on a voluntary basis. Educational institutions have been chosen randomly.

Data analysis was performed using Microsoft Excel and STATISTICA version 10 software using nonparametric statistical processing methods to determine the significant difference between the two independent groups.

Results and their discussion. As a result of the study, 3186 correctly completed questionnaires were received at this stage. The distribution by the age categories is following: Group I - 1647 children (boys – 50,1%, girls – 49.9%), Group II – 1539 children (boys – 47.2%, girls – 52.8%). The gender distribution of the sample is about 1:1.

While performing the comparative analysis of the results of our study and to explore the dynamics of the AD symptoms prevalence in the Kyiv region in 19 years, in order to facilitate the assessment, the answers to questions about symptoms of asthma, rhinitis, eczema during past 12 months, which corresponds to question # 2 in each block of the questionnaire, were selected as the most sensitive criterion (based on the international experience of colleagues) [7,10-12]. This is exactly the question that indicates the prevalence of diseases, confirming the question #1 (the presence of symptoms during life).

In the comparative analysis of the indicators obtained in 1998-1999 and our data for the period 2017-2018, it will be important to compare the prevalence of asthma symptoms, given in Table 1 [1]. There is a slight decrease in the prevalence of "wheezing in the past 12 months" in both groups. Thus, the prevalence of asthma symptoms among children aged 6-7 years has decreased from 16.8% to 15.4% (-0,07 per year), and among adolescents from 15.2% to 11.2% (-0,2% per year).

It should be noted that the severity of asthma (representative questions #3 (had had> 4 attacks of wheeze), #4 (had had> 1 night per week sleep disturbance from wheeze), #5 (have had wheeze affecting speech) over the years remains virtually unchanged (no statistical difference between frequencies found) (Fig. 1).

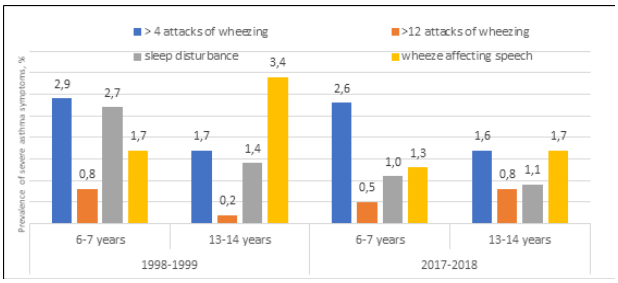


Fig. 1 Comparison of the prevalence of severe asthma symptoms in the period 1998-1999 and 2017-2018 in the Kyiv region

As for the number of attacks ">12 attacks of wheezing for the last 12 months", the severity of asthma did not significantly change among children of 6-7 years old, and even increased from 0.2% to 0.8% (+ 0,03% per year) among adolescents (p=0.0055, χ^2=7.70), which, certainly, indicates a huge problem that occurs both in our country and in other countries of the world. There is still no desired control over the flow of asthma in such a vulner-

Table 1. Comparative characteristics of the prevalence of symptoms of asthma for the period 1998-1999 from 2017-2018 in the Kyiv region

symptoms of asthma		6-7 years				p, χ^2	13-14 years				p, χ^2
		1998-1999 (n=3000)		2017-2018 (n=1647)			1998-1999 (n=3000)		2017-2018 (n=1539)		
		N	%	N	%		N	%	N	%	
1.wheezing at any time in the past		876	29,2	433	26,3	p=0,0349 χ^2=4,45**	753	25,1	395	25,7	p=0,3984 χ^2=0,71
2.wheeze in the past 12 months		505	16,8	254	15,4	p=0,2132 χ^2=1,55	455	15,2	173	11,2	p=0,0000 χ^2=20,53**
3.attacks of wheezing in the past 12 months	1 to 3	349	11,6	215	13	p=0,1560 χ^2=2,01	375	12,5	148	9,6	p=0,0003 χ^2=13,15**
	4 to 12	88	2,9	42	2,6	p=0,4486 χ^2=0,57	50	1,7	25	1,6	p=0,7003 χ^2=0,15
	> than 12	24	0,8	8	0,5	p=0,2153 χ^2=1,54	6	0,2	12	0,8	p=0,0055 χ^2=7,70**
4.How often, on average, has your child's sleep been disturbed due to wheezing ? *	never	773	25,8	170	10,3	p=0,0000 χ^2=156,81**	1085	36,2	124	8	p=0,0000 χ^2=453,04**
	< than 1 per week	242	8,1	79	4,8	p=0,0000 χ^2=17,68**	184	6,1	50	3,2	p=0,0000 χ^2=21,33**
	1 or > per week	82	2,7	17	1	p=0,0001 χ^2=14,76**	42	1,4	17	1,1	p=0,2841 χ^2=1,15
5.Has wheezing ever been severe enough to limit your child's speech to only one or two words at a time between breaths? *		51	1,7	22	1,3	p=0,3395 χ^2=0,91	102	3,4	27	1,7	p=0,0005 χ^2=12,21**
6.Has your child ever had asthma?		244	8,1	23	1,4	p=0,0000 χ^2=89,11**	183	6,1	51	3,3	p=0,0000 χ^2=20,06**
7.Has your child's chest sounded wheezy during or after exercise? *		255	8,5	72	4,4	p=0,0000 χ^2=27,70**	779	26	108	7	p=0,0000 χ^2=259,36**
8.Has your child had a dry cough at night, apart from a cough associated with a cold or chest infection? *		533	17,8	276	16,7	p=0,3856 χ^2=0,75	688	22,9	208	13,5	p=0,0000 χ^2=72,54**

** - in the past 12 months, **Statistically significant*

able category as adolescents, due to age-related physiological and psycho-emotional characteristics [6]. The period of puberty is critical to asthma, as about 80% of deaths from this disease fall for an age range of 11-16 years [4].

Also, the hypodiagnostics of asthma is noted, especially among children of younger age group. Only 1.4% (23/1647) of the respondents among children of 6-7 years old and 3.3% (51/1539) among the teen category indicate the presence of asthma, while the prevalence of wheezing in both groups is significantly higher.

However, along with a slight decrease in asthma, there is a significant increase in the prevalence of rhinitis and eczema

symptoms (Fig. 2). Thus, the symptoms of rhinitis increase in both age groups: in the younger group in 1.34 times from 7.9% to 10.6% (+ 0.14 per year) (p=0.0025, χ^2=9,11), and in the older group – from 12.8% to 13.4% (+ 0.03% per year) (p=0.498, χ^2=0.46). Indicators of eczema also increased over time from 7.3% to 8.3% (+ 0.05% per year) among children aged 6-7 years (p=0,1968, χ^2=1,67) and from 6.7% to 7.9% (+ 0.06% per year) among adolescents (p=0.1392, χ^2=2.19). These trends are also observed in other European countries [14].

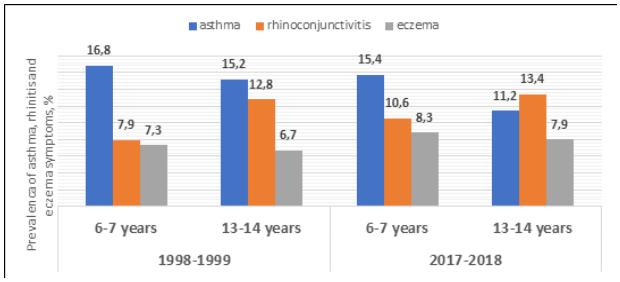


Fig. 2. Comparison of the current asthma, rhinoconjunctivitis and eczema symptoms (past 12 months) prevalence in the period 1998-1999 and 2017-2018 in the Kyiv region

At the same time, the preservation of the basic age and gender trends is noted with years: high prevalence of symptoms of all AD; wheezing gradually decrease with age, and symptoms of rhinitis increase; symptoms of eczema are naturally higher in the younger age group [1,2].

Conclusions.

1. The Epidemiological study of AD symptoms prevalence among the children of Kyiv region in dynamics for 19-years period has shown, that the level of clinical manifestations of asthma remains quite high – 15.4% among children of 6-7 years and 11.2% among children of 13-14 years. However, there is slight decrease of asthma manifestations in both age groups, like symptoms for past 12 months, clinical manifestations during physical activity and dry cough.

2. However, severe asthma rate has increased from 0.2% to 0.8%, especially among adolescents, and this remains actual problem.

3. The prevalence of rhinitis and eczema symptoms among the children of Kyiv region grows steadily in both age groups with years, which corresponds to global trends.

4. The hypodiagnostics of AD is noted, especially among children of younger age group.

Further research. The steady growth of allergic diseases prevalence requires further investigation of causative factors (climate change, worsening of ecology, increased role of viral-viral co-infection, increase of fungal sensibilization etc.) and possible ways of their solution for both Ukraine as a whole and for the Kyiv region in particular. Worrying problems of insufficient asthma control also flow out from the performed analysis, especially in regards the adolescent age category, which determines the future research directions.

REFERENCES

1. Акопян А.З. (2000). Этапность формирования и распространенность аллергических заболеваний у детей г. Киева по унифицированной методике ISAAC. –Диссертация. Киев

2. Дуда Л.В., Охотнікова О.М. (2018) Клініко-епідеміологічна характеристика найпоширеніших алергічних захворювань у дітей. //Здоровье ребенка – 2018, т. 13, № 4. С. 345-355.

3. Зайков С. В., Гацька Д. О., Корицька І. В. Поширеність алергічних захворювань (бронхіальної астми, алергічного риніту, атопічного дерматиту) серед дітей та молоді Вінницької області (результати 2-го етапу клініко-епідеміологічного дослідження) // (2015) Астма і алергія. 3. http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/svr/2017/29-01-2018-diss-1.pdf

4. Зайков С.В., Беш Л.В., Катилов А.В., Варицка. А.А. (2017) Бронхиальная астма у подростков: особенности патогенеза, клиники, диагностики, лечения. // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск № 1 2017 5.

5. Кожина О. С. (2018) Вплив екологічних факторів на маніфестацію респіраторних захворювань. // Здоровье ребенка. 2018; 13(5): 467-471.

6. Недельская С. Н., Ярцева Д. А. (2011) Контроль бронхиальной астмы у детей: определение и возможности достижения. Клінічна імунологія. // Алергологія. Інфектологія, 2011, 9-10 (48-49), с.12-16

7. Asher M.I., Keil U., Anderson H.R., et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Rationale and Methods. // European Respiratory Journal.1995. - 8(3);483: 91.

8. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. (2006) Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. // Lancet. 2006 Aug 26; 368 (9537): 733-43.

9. Ellwood P., Asher M.I., Billo N.E., et al. (2017). The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors.// Eur Respir J. 49.

10. J. Mallol, J. Crane b, E. von Mutius c, J. Odhiambo d, U. Keil e, A. Stewartf , the ISAAC Phase Three Study Group. (2013) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. // Allergologia et Immunopathologia Volume 41, Issue 2, March–April 2013, Pages 73-85.

11. M. Innes Asher, David P. Strachan, Neil Pearce & Luis García-Marcos, Eds, The ISAAC Story. http://isaac.auckland.ac.nz/story/ISAAC_Story_LR.pdf

12. Neil Pearce, Nadia Aït Khaled, Richard Beasley, Javier Mallol, Ulrich Keil, Ed Mitchell, Colin Robertson, and the ISAAC Phase Three Study. (2007) Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). // Thorax. 2007 Sep; 62(9): 758–766.

13. Sharikadze O, Zubchenko S, Maruniak S, Yuriev S. Investigation of protective effects of synbiotics on allergopathy formation. // Georgian Med News. 2018 Jul-Aug;(280-281):90-94.

14. Zubair Kabir, Patrick J. Manning, Jean Holohan, Patrick G. Goodman, Luke Clancy (2011) Prevalence of Symptoms of Severe Asthma and Allergies in Irish School Children: An ISAAC Protocol Study, 1995–2007. //Int J Environ Res Public Health. 2011 Aug; 8(8): 3192–3201.

15. Zubchenko S.O., Sharikadze O. Analysis of sensitization features to weed pollen and efficacy of allergen immunotherapy in patients of the central and western regions in Ukraine. //Світ медицини та біології . – 2018 . – №4. - P.56-62.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF PREVALENCE OF THE MOST COMMON ALERGY DISEASES IN CHILDREN OF THE KYIV REGION (UKRAINE)

[1]Duda L., [1]Okhotnikova O., [1]Sharikadze O., [2]Zubchenko S.

[1]Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; [2]Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Allergic diseases (AD) have been one of the most urgent problems on nowadays worldwide. In some countries with a high AD prevalence according to ISAAC Phase One, compared to ISAAC Phase Three, especially in English-speaking countries, there is a tendency to reduction of respiratory symptoms prevalence, while in other countries, on the contrary, it continues to grow.

The aim of the study is to conduct a comparative analysis of the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in the Kyiv region of Ukraine in the dynamics for the period 2017-2018 and 1998-1999, to understand current epidemiological trends.

3186 children of different age groups, living in different regions of the Kyiv region, have been surveyed. For comparative analysis, data from asthma, rhinitis and eczema and two age groups of 6-7 years (n=1647) and 13-14 years old (n=1539) were used as required by the design of ISAAC.

The epidemiological study of the prevalence of AD symptoms among children in the Kyiv region in dynamics of the 19-year period showed that there was a slight decrease in the prevalence of asthma in both age groups, although their level remains rather high. But the rate of severe asthma, especially among adolescents, has risen. Thus, the prevalence of asthma symptoms among children aged 6-7 years decreased from 16.8% to 15.4% (-0.07% per year), and among adolescents from 15.2% to 11.2% (-0, 2% per year). The prevalence of rhinitis and eczema symptoms among children in the Kyiv region continues to grow in both age groups over the years, which is consistent with the global world trends.

The steady growth of allergic diseases prevalence requires further investigation of causative factors and possible ways of their solution for both Ukraine as a whole and for the Kyiv region in particular. Worrying problems of insufficient asthma control also flow out from the performed analysis, especially in regards the adolescent age category, which determines the future research directions.

Keywords: prevalence, allergy, asthma, rhinitis, eczema, children, Kiev region.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ КИЕВСКОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ

[1]Дуда Л.В., [1]Охотникова Е.Н., [1]Шарикадзе Е.В., [2]Зубченко С.А.

[1]Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев; [2]Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого, Украина

Аллергические заболевания (АЗ) уже давно стали одной из наиболее актуальных проблем в мире. В некоторых англоязычных странах с высоким уровнем распространенности респираторных проявлений, согласно результатам I фазы исследования ISAAC в сравнении с III фазой, отмечается тенденция к снижению уровня их распространенности, в других странах, напротив, продолжает увеличиваться.

Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа уровней распространенности бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР) и атопического дерматита (АД) в Киевском регионе Украины в динамике за 1998-1999 и 2017-2018 гг. для понимания современных эпидемиологических трендов. Проанкетировано 3186 детей различных возрастных групп, проживающих в районах Киевского региона. Соглано требованиям программы ISAAC, для проведения сравнительного анализа использованы данные по БА, АР, АД в двух возрастных группах: 6-7 лет (n=1647) и 13-14 лет (n=1539) .

Эпидемиологическое исследование распространенности симптомов АЗ среди детей Киевского региона в динамике за 19-летний период показало, что отмечается некоторое снижение показателей распространенности БА в обеих возрастных группах, однако их уровень остается достаточно высоким. Уровень распространенности симптомов БА среди детей 6-7 лет снизился с 16,8% до 15,4% (-0,07% в год), а среди подростков - с 15,2% до 11,2% (-0,2% в год). Однако, уровень тяжелого течения БА, особенно среди подростков, увеличился. Распространенность симптомов АР и АД среди детского населения Киевского региона с годами продолжает расти в обеих возрастных группах, что отвечает общим мировым тенденциям.

Остаются актуальными вопросы непрерывного увеличения частоты АЗ, что требует дальнейшего исследования причинных факторов и возможных путей их решения как для Украины в целом, так и для Киевского региона в частности. Проведенный анализ выявил проблемы недостаточного контроля над астмой, особенно в подростковой возрастной категории, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

რეზიუმე

ბავშვებში ყველაზე ხშირი ალერგიული დაავადებების გავრცელებადობის შედარებითი ანალიზი უკრაინის კიევის რეგიონში

[1]ლ.დუდა, [2]ე.ოხოტნიკოვა, [2]ე. შარიქაძე, [2]ს. ზუბჩენკო

პ.შუპიკის სახელობის პოსტდიპლომური განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი;
[2]ლვოვის დ.გალიცკის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბრონქული ასთმის, ალერგიული რინიტის და ატოპიური დერმატიტის გავრცელებადობის შედარებითი ანალიზი კიევის რეგიონში 1998-1999 წწ. და 2017-2018 წწ. დინამიკაში, რაც მნიშვნელოვანია თანამედროვე ეპიდემიოლოგიური ტრენდების განსაზღვრისათვის.

ანკეტირებულია კიევის რეგიონის რაიონებში მცხოვრები სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის 3186 ბავშვი. ISAAC პროგრამის მოთხოვნების შესაბამისად, შედარებითი ანალიზისათვის გამოყენებულია მონაცემები ბრონქული ასთმის, ალერგიული რინიტის და ატო-

პიური დერმატიტის შესახებ ორ ასაკობრივ ჯგუფში: 6-7 წლის ასაკის (n=1647) და 13-14 წლის ასაკის (n=1539).

ალერგიული დაავადებების სიმპტომების გავრცელების ეპიდემიოლოგიურმა კვლევამ კიევის რეგიონში მცხოვრებ ბავშვებში 19 წლიანი პერიოდის დინამიკაში გამოავლინა, რომ ორივე ასაკობრივ ჯგუფში სახეზეა ბრონქული ასთმის გავრცელების მაჩვენებლების ერთგვარი შემცირება, თუმცა, ეს მაჩვენებელი მაინც საკმაოდ მაღალია. ბრონქული ასთმის გავცელების მაჩვენებელი 6-7 წლის ასაკის ბავშვებში შემცირდა 16,8%-დან 15,4%-მდე (-0,07% წელიწადში), ხოლო მოზარდებში - 15,2%-დან 11,2%-მდე (-0,2% წელიწადში). მაგრამ გაიზარდა ბრონქული ასთმის მძიმედ მიმდინარეობის დონე, განსაკუთრებით – მოზარდებში. ალერგიული რინიტის და ატოპიური დერმატიტის სიმპტომების გავრცელებადობა კიევის რეგიონის ბავშვთა მოსახლეობაში ორივე ასაკობრივ ჯგუფში წლების განმავლობაში იზრდება, რაც შეესაბამება მსოფლიოს ზოგად ტენდენციებს.

აქტუალური რჩება ალერგიული დაავადებების განუხრელი ზრდის საკითხი, რაც მოითხოვს გამომწვევი ფაქტორების შემდგომ კვლევას და საკითხის გადაწყვეტის შესაძლო გზების ძიებას როგორც მთლიანად უკრაინაში, ასევე, კონკრეტულად კიევის რეგიონში. ჩატარებული ანალიზით გამოვლინდა ასთმის არასაკმარისი კონტროლის პრობლემა, განსაკუთრებით – მოზარდთა ასაკობრივ კატეგორიაში, რაც შემდგომი კვლევის აუცილებლობაზე მიუთითებს.

ВЛИЯНИЕ ЛИПИДНОГО КОНТРОЛЯ НА ОТНОСИТЕЛЬНУЮ ДЛИНУ ТЕЛОМЕР ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

[1]Немцова В.Д., [1]Беловол А.Н., [2]Высоцкая Е.В., [3]Фалёва Е.Е.

[1]Харьковский национальный медицинский университет; [2]Национальный аэрокосмический университет «Харьковский Авиационный Институт»; [3]Харьковский национальный педагогический университет им. Г.С. Сковороды, Харьков, Украина

Изменение демографической ситуации в мире в последние десятилетия характеризуется увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста, вследствие чего процесс старения всё чаще становится объектом многих медико-социальных исследований. Наличие классических кардиоваскулярных факторов риска - гипертония, сахарный диабет (СД), дислипидемия приводит к ускорению физиологического процесса старения и к преждевременным структурным и функциональным изменениям, которые также называют ранним сосудистым старением. Выявление и оценка процесса сосудистого старения имеет большое клиническое значение, поскольку может предсказать развитие серьезных сердечно-сосудистые событий, позволяя предотвратить их путем более раннего терапевтического вмешательства [13].

Наличие СД ассоциируется со значительно повышенным риском преждевременного развития атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Дислипидемия часто встречается при диабете, имеются убедительные доказательства того, что снижение уровня холестерина улучшает сердечно-сосудистые исходы даже у пациентов с незначительным нарушением липидного профиля [17].

Считается, что уменьшение длины теломер с возрастом связано также и с различными ассоциированными со старением заболеваниями, к которым относятся такие заболевания и связанные с ними осложнения, как сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), болезнь Альцгеймера [16]. Воздействие на модифицируемые факторы кардио-васкулярного риска (КВР), наиболее значимыми из которых считаются уровни артериального давления, дислипидемия, избыточная масса тела, нарушения углеводного обмена является одной из стратегических задач ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе артериальной гипертензией. Доминирует мнение, что длина теломер может считаться не только маркером сердечно-сосудистого старения [6], но и сердечно-сосудистого прогноза и качества контроля течения заболевания, однако эти данные по сей день малочисленны и для выяснения и уточнения требуют дальнейших исследований.

Для исследования длины теломер принято использовать кровь [1], поскольку укорочение теломер в лейкоцитах периферической крови может служить маркером не только старения, но и быть индикатором системного патологического стресса. В последние годы появляется все больше научных работ, в которых большое внимание уделяется использованию буккального эпителия в качестве альтернативного источника биологического материала для теломерного теста ввиду неинвазивности процедуры забора материала [2,7]. На данный момент недостаточно данных о длине теломер, в том числе и в буккальном эпителии, при наличии сочетанной возраст-ассоциированной патологии, о влиянии различных факторов риска, прежде всего модифицируемых,

на относительную длину (T/S) теломер, в том числе и для украинской популяции. В литературе имеется крайне ограниченное число данных о сравнительной характеристике относительной длины теломер лейкоцитов крови и клеток буккального эпителия при сочетанном течении артериальной гипертензии и сахарного диабета типа 2 (СДТ2), как наиболее частых сочетанных патологий среди лиц старших возрастных групп, а также влияния сопутствующей дислипидемии и ее контроля на длину теломер у данной категории больных.

Цель исследования - оценить влияние различных уровней липидного обмена на относительную длину теломер лейкоцитов крови и буккального эпителия у лиц, страдающих артериальной гипертензией как в сочетании с сахарным диабетом типа 2, так и в изолированной форме.

Материал и методы. В исследование включено 156 пациентов (62 мужчин и 94 женщины), средний возраст - 62,66±4,21 года с АГ II стадии (длительность заболевания – 10,2±3,7 лет), 96 из них дополнительно имели СДТ2 (длительность заболевания – 4,1±2,4 лет). Контрольную группу составили 22 субъекта, сопоставимые с группой пациентов по полу и возрасту и не имеющие заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы и эндокринопатий. Для отбора пациентов использованы диагностические критерии АГ, одобренные Европейскими рекомендациям по диагностике и лечению АГ [14]. Диагноз СДТ2 ставился в соответствии с международными рекомендациями American Diabetes Association и European Association for the Study of Diabetes [11]. В дополнение к диетическим рекомендациям все пациенты получали базисную терапию согласно международным и национальным рекомендациям по ведению больных соответствующей патологии [11,14]. Так, стабильную антигипертензивную терапию все пациенты получали не менее 6 месяцев до включения в исследование в индивидуально подобранных дозах с использованием ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II (ИАПФ/БРА), диуретиков (индапамид), часть пациентов получала антагонисты кальция (амлодипин или лерканидипин). В качестве антидиабетической терапии пациенты с СДТ2 получали метформин в индивидуально подобранных дозах от 1000 до 2000 мг в сутки, 3 (3,13%) пациента дополнительно принимали ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) и 5 (5,21%) пациентов - агонист глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП 1). Среди пациентов II группы статины (аторвастатин 20 мг/сут или розувастатин 10 мг/сут) не менее 1 года до включения в исследование принимали 57 пациентов, не принимали статины 37 пациентов. Среди пациентов I группы статины в указанных дозировках принимали 26 пациентов, не принимали вообще - 30 пациентов. В исследование не включали пациентов с симптоматической АГ, СД типа 1 и другими эндокринологическими нарушениями, клиническими признаками ишемической болезни сердца или тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями.

Всем больным проводилось измерение антропометрических показателей: рост, масса тела (МТ), расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле Кетле, оценка липидного статуса - общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицериды (ТГ) по общепринятым методикам; углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак, гликозилированный гемоглобин), измеряли уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Уровень артериального давления (АД) регистрировался как среднее арифметическое трех измерений через 2-минутные интервалы в положении сидя на доминирующей руке.

Длину теломер в лейкоцитах крови и буккальном эпителии определяли модифицированным методом монохромной мультиплексной количественной ПЦР [5,18] с помощью системы детекции продуктов ПЦР в режиме реального времени CFX96 (Bio-Rad Laboratories). ДНК выделяли с использованием наборов ДНК-сорб В или ДНК-сорб АМ (Амплисенс, РФ). В качестве референтного гена использовали однокопийный ген альбумина. Реакционная смесь содержала 1X SsoAdvanced Universal SYRB Green Supermix (Bio-Rad Laboratories), 300 нмоль/л прямого и обратного праймеров для теломерной последовательности (Thermo Fisher Scientific), 350 нмоль/л прямого и обратного праймеров для гена альбумина (Thermo Fisher Scientific) и 20 нг ДНК на лунку. Профиль термоциклирования состоял из следующих этапов: 15 минут при 95°C; два цикла по 15 секунд при 94°C и 15 секунд при 49°C; 32 цикла по 15 секунд при 94°C, 10 секунд при 62°C, 15 секунд при 74°C со считыванием сигнала (матрица теломер), 10 секунд при 84°C и 15 секунд при 88°C со считыванием сигнала (матрица альбумина). Относительную длину теломер рассчитывали с помощью программного обеспечения CFX-менеджер (Bio-Rad Laboratories) с использованием метода ΔΔCt [5].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерной программы SPSS v.21.0. Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Шапиро-Вилка. При проведении статистического анализа использовались количественные и качественные переменные. Качественные данные представлены в виде процентных долей; количественные – в виде среднего и стандартной ошибки (M±m). Проверка значимости различий двух групп осуществлялась по t-критерию Стьюдента. Частоту признаков в группах сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. При изучении влияния показателей липидного обмена на относительную длину теломер использовался однофакторный дисперсионный анализ. Проверку гипотезы об однородности дисперсий проводили с использованием критерия Левене.

Работа выполнена с соблюдением основных положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с участием человека (1964-2000) и приказа МОЗ Украины от 23.09.2009 года №690.

Статья является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры клинической фармакологии и внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета «Оптимизация диагностики и лечения коморбидной патологии (гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа) на основании оценки кардиогемодинамики, метаболизма и фармакогенетического анализа» №0118U000923.

Результаты и их обсуждение. Календарный возраст включенных субъектов не имел достоверных отличий по условию дизайна исследования (таблица 1). ИМТ достоверно не отличался между исследуемыми группами пациентов, значимые отличия наблюдались только в сравнении с группой контроля ($p<0,001$). Сравнительный анализ показателей

Таблица 1. Сравнительная характеристика антропометрических и метаболических показателей пациентов (M±m), включенных в исследование

Показатель	АГ I группа (n=60)	АГ+СД II группа (n=96)	Контроль (n=22)	p
Календарный возраст (КВ), лет	60,59±1,37	62,66±4.21	58,3±1,96	*p>0,05 p_{1-2}>0,05
ИМТ, кг/м^2	29,01±0,90*	30,03±0,89*	22,12± 2,51	* p<0,001
ОХС, ммоль/л	5,95±0,23	5,34±0,20	4,57± 0,42	$p_{1-2=}$0,049
ТГ, ммоль/л	1,63±0,13*	1,91±0,14*	1,03 ± 0,30	* p<0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,72±0,06	0,85±0,08	0,54± 0,22	*p>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,06	1,22±0,06	1,45 ± 0,22	p_{1-2}=0,040
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,70±0,24*	3,28±0,21	2,60 ± 0,33	*p=0,005
Глюкоза, ммоль/л	5,45±0,12	8,90±0,50	4,62±1,08	p_{1-2}<0,001
HbA1, (%)	6,13±0,11*	7,61±0,19*	4,74+1,10	p_{1-2}<0,001 *p=0,001
САД, мм.рт.ст.	138,95±2,83*	146,65±2,74*	125,05+3,86	$p_{1-2=}$0,012 *p=0,001
ДАД, мм.рт.ст.	86,71±1,62	90,05±1,59*	78,19+7,01	*p<0,001
Относительная длина теломер (T/S) лейкоцитов крови	1,27±0,08	0,97±0,08*	1,66±0,52	p_{1-2}=0,009 *p=0,005
Относительная длина теломер (T/S) буккального эпителия	1,26±0,08*	0,90±0,08*	2,33±0,51	$p_{1-2=}$0,001 *p<0,001

*примечание: * - сравнение исследуемых групп с группой контроля, p_{1-2} – сравнение между I и II группами*

Таблица 2. Сравнительная характеристика относительной длины теломер в зависимости от достижения целевых уровней липидов крови у пациентов с артериальной гипертензией и в совокупности с сахарным диабетом типа 2 (M±m)

Показатель	I группа (n=60)				II группа (n=96)			
	(T/S) ТЛ		(T/S) ТБ		(T/S) ТЛ		(T/S) ТБ	
Достижение целевых уровней	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
ОХС, ммоль/л	1,26±0.06	1,24±0.08	1,36±0.05*	1,24±0.06	0,87±0.06*	1,07±0.08	0,81±0.05	0,85±0.06
ТГ, ммоль/л	1,28±0,03	1,20±0.05	1,29±0,03*	1,16±0.04	0,85±0.04	0,95±0.07	0,92±0.03*	0,78±0.05
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,17±0.05*	1,34±0.02	1,27±0.04	1,28±0.08	0,89±0.06	1,04±0.04	0,77±0.03	0,86±0.06
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27±0.04	1,32±0.05	1,25±0.03	1,31±0.06	0,96±0.03	1,01±0.05	0,82±0.03*	0,73±0.04

*примечание: (T/S) ТЛ – относительная длина теломер лейкоцитов крови, (T/S) ТБ – относительная длина теломер клеток буккального эпителия, * - p<0,05 при сравнении (T/S) ТЛ и (T/S) ТБ при достижении и не достижении целевых уровней показателя в пределах одной группы пациентов*

липидного и углеводного обмена ожидаемо выявил достоверные отличия исследуемых групп от группы контроля почти по всем показателям. Между I и II группами достоверные отличия наблюдались только для ОХ (p=0,049), ХС ЛПВП (p=0,040), глюкозы (p<0,001), гликозилированного гемоглобина (p<0,001). Уровни как САД, так и ДАД у пациентов I и II групп достоверно отличались от показателей контрольной группы. Наличие коморбидной патологии сопровождалось более высокими показателями САД и ДАД, чем при изолированной АГ, однако достоверные отличия наблюдались только для САД (p=0,012).

Наличие АГ, независимо от сопутствующего сахарного диабета, сопровождалось значимым укорочением (T/S) теломер. Сопутствующее течение СДТ2 сопровождалось еще большим укорочением (T/S) теломер, достигая достоверных отличий как в клетках буккального эпителия (p=0,001), так и в лейкоцитах плазмы крови (p=0,009), что подтверждает мнение о синергическом негативном влиянии АГ и СДТ2 на процессы биологического старения.

Для уточнения влияния состояния липидного обмена на (T/S) теломер оценивалась (T/S) теломер при наличии целевых уровней липидов, согласно имеющимся рекомендациям [8]. Для оценки использовали факт достижения целевых уровней липидов независимо от приема статинов. Достижение целевых уровней показателей липидного обмена демонстрировало следующую тенденцию: наличие целевых

значений ОХС среди пациентов с изолированной АГ характеризовалось большей (T/S) теломер как лейкоцитов крови, так и клеток буккального эпителия (таблица 2).

Среди пациентов с коморбидной патологией достижение целевых уровней ОХС сопровождалось уменьшением (T/S) теломер, достигая в лейкоцитах крови достоверных значений. Достижение целевых значений ХС ЛПНП сопровождалось укорочением (T/S) теломер как в I, так и во II группах. Целевые значения ТГ в I группе характеризовались наличием более длинной (T/S) теломер как лейкоцитов крови, так и клеток буккального эпителия (T/S лейкоцитов при достижении целевых уровней -1,28±0,03, при недостижении - 1,20±0,05, p>0,05; T/S буккального эпителия при достижении целевых уровней - 1,29±0,03, при не достижении целевых уровней - 1,16±0,04, p<0,05). Для пациентов II группы аналогичная тенденция наблюдалась только в клетках буккального эпителия (p<0,05). Достижение целевых уровней ХС ЛПВП у пациентов с АГ сопровождалось наличием недостоверно более низких значений (T/S) теломер как лейкоцитов крови, так и буккального эпителия. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе пациентов с АГ и СДТ2 в лейкоцитах крови, в клетках буккального эпителия наблюдалась диаметрально противоположная ситуация: при достижении целевых уровней (T/S) теломер была достоверно больше (p<0,05).

Проведен анализ относительно достижения целевых уровней АД при различных уровнях контроля липидного обмена. Так, несмотря на длительно принимаемую гипотензивную терапию и стабильный контроль артериального давления, что было критерием включения в исследование, целевых уровней (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, 2018) [19] САД во II группе при достижении целевых уровней ОХС достигли 7 (30,43%), ДАД – 3 (13,04%) пациента; при недостижении целевых уровней ОХ целевых уровней САД достигли 12 (50%), ДАД – 6 (25%) пациентов. Целевых уровней ХС ЛПНП достигли целевых уровней САД – 7 (36,84%), ДАД – 4 (21,05%) пациента, при недостижении целевых уровней ХС ЛПНП целевые значения САД наблюдались у 12 (44,44%) и ДАД – у 5 (18,52%) пациентов. Среди достигших целевых уровней ТГ целевые уровни АД наблюдались: САД - у 8 (42,11%), ДАД – у 4 (21,05%). Не достигли целевых уровней ТГ 11 (39,29%) пациентов, достигших целевых уровней САД и 5 (17,86%) - достигших целевых уровней ДАД. При достижении целевых уровней ХС ЛПВП целевые САД и ДАД наблюдались у 17 (41,46%) и 9 (21,95%) пациентов, соответственно. При недостижении целевых уровней ХС ЛПВП целевые уровни САД имели 2 (33,33%), достигших целевых уровней ДАД не выявлено. У пациентов I группы наиболее выраженные различия наблюдались при анализе ХС ЛПНП. Так, при наличии целевых уровней ХС ЛПНП целевые уровни САД имели 6 (46,15%), ДАД – 4 (30,77%) пациентов. При недостижении целевых уровней ХС ЛПНП целевые значения САД наблюдались у 18 (66,67%) и ДАД – у 12 (44,44%) пациентов.

Для определения влияния липидного профиля, изменяющегося в двух направлениях: достижение целевых уровней и недостижение целевых уровней, на (T/S) теломер использовался дисперсионный анализ, который проводили по традиционной схеме. Проведение дисперсионного анализа в I группе выявило значимое влияние уровней ОХС (p=0,036) на (T/S) теломер буккального эпителия, ХС ЛПНП (p=0,036) на (T/S) теломер лейкоцитов крови. Дисперсионный анализ, проведенный во II группе выявил наличие достоверно значимого влияния уровня ТГ (p=0,049) на (T/S) теломер буккального эпителия, уровней ОХС (p=0,019) и ХС ЛПВП (p=0,032) на (T/S) теломер лейкоцитов крови.

В последние годы все больше внимания уделяется коррекции дислипидемии при СДТ2 в связи с увеличивающимися доказательствами существенного влияния ее на риск развития не только сердечно-сосудистых осложнений, но и осложнений, связанных непосредственно с СДТ2 (развитие и прогрессирование диабетической нефропатии, почечной недостаточчности) [15], в том числе микро- и макро-сосудистых осложнений [9]. Диабетическая дислипидемия представляет собой главную связь между диабетом и повышенным сердечно-сосудистым риском у этих пациентов. Модификация образа жизни и контроль уровня глюкозы могут улучшить липидный профиль, но терапия статинами обеспечивает самое большое преимущество в отношении снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому большинство пациентов с диабетом должны получать терапию статинами, однако на практике мы сталкиваемся с ситуацией, когда статины не всегда назначаются и не всегда принимаются пациентами не только высокого, но и очень высокого риска [10].

В последние годы появилось немало работ, описывающих нежелательное действие статинов на течение и контроль СДТ2, а также на риск возникновения новых случаев сахарного диабета при лечении интенсивными дозами статинов [4]. И, если среди пациентов с изолированной АГ в нашей работе мы видим более высокие показатели (T/S) теломер при достижении целевых уровней липидов, в большинстве случаев имеющие достоверный уровень, то наличие сопутствующего СДТ2 сопровождается разнонаправленными результатами, в том числе и наличием более длинных теломер при не достижении целевых уровней липидов. В результате возникает ситуация, которая требует дальнейших исследований на более крупной выборке: с одной стороны, недостижение целевых уровней липидов повышает КВР у этой категории больных, с другой стороны, если принять во внимание (T/S) теломер как маркер сердечно-сосудистого прогноза и контроля, то недостижение целевых уровней липидов выглядит не столь драматично. Такая неоднозначная ситуация может быть объяснена не только нежелательным воздействием статинов на функцию β-клеток и снижение чувствительности к инсулину и высвобождение инсулина [4], что приводит к усугублению инсулинорезистентности, но и усилением оксидативного стресса, что в последнее время активно дискутируется в литературе [12]. Эти процессы также оказывают негативное влияние на (T/S) теломер.

Известно, что достижение целевых значений АД у больных СДТ2 не менее значимо для прогноза дальнейшего течения заболевания и развития его осложнений, чем достижение целевого уровня контроля гликемии. Кроме того, уровни АД являются не только одним из важнейших факторов КВР, но и существует мнение, что уровень АД, входящий во все формулы расчета биологического возраста, является одним из значимых показателей старения [3]. Отчасти полученные в данном исследовании результаты можно объяснить, исходя из субанализа достижения целевых уровней АД у пациентов в данном исследовании. Так, среди лиц, не достигших целевых уровней ОХС, целевых значений как САД, так и ДАД достигло почти в 2 раза больше пациентов, что отразилось на достоверном увеличении (T/S) теломер в лейкоцитах крови. Среди лиц, не достигших целевых уровней,

ТГ существенная разница в достижении целевых уровней АД наблюдалась только для ДАД, в результате наблюдаются противоречивые данные относительно T/S между лейкоцитами крови и буккальным эпителием. При достижении целевых уровней ХС ЛПНП реже наблюдались целевые уровни САД, чем у лиц с более высокими значениями ХС ЛПНП, но чаще отмечалось достижение целевого уровня ДАД. Однако, несмотря на то, что среди лиц, достигших целевых уровней ХС ЛПВП был больший процент достигших целевых уровней АД, особенно ДАД, достоверное увеличение (T/S) теломер наблюдалось только в клетках буккального эпителия. Среди пациентов I группы достижение целевых уровней липидов также сопровождалось более низкими процентами достижения как САД, так и ДАД.

Таким образом, достижение целевых уровней липидного обмена не продемонстрировало ожидаемого значимого влияния на удлинение (T/S) теломер как при изолированной АГ, так и при сочетанном течении АГ и СДТ2. Достижение целевых уровней АД оказывало существенное влияние на (T/S) теломер независимо от диагноза и степени коррекции липидного обмена. Дополнительное определение (T/S) теломер в клетках буккального эпителия в сочетании с определением длины теломер лейкоцитов крови увеличивает диагностическую и прогностическую силу этого показателя при оценке эффективности коррекции факторов КВР, в частности дислипидемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коляда А.К., Вайсерман А.М., Красненков Д.С., Карабань И.Н. Исследование длины теломер у пациентов с болезнью Паркинсона. Журнал Неврологии и Психиатрии, 2014;8:.59-62
а2. Красненков Д. С., Лосева Д. А., Коляда А. К., Кухарский В. М., Махний Т. И., Вайсерман А. М., Ивасюк М. Р. Длина теломер в буккальном эпителии у жителей разного возраста киевской области. «Пробл. старения и долголетия».2015; 24(2): 111—119.
3. А. Н. Плакуев, М. Ю. Юрьева, Ю. Ю. Юрьев Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. Экология человека.2011;4:17-25
4. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. Curr Atheroscler Rep. 2019 Apr 30;21(6):23.
5. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. Nucleic Acids Res. – 2009. - 37(3):e21.
6. Fyhrquist F, Saijonmaa O, Strandberg T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2013 May;10(5):274-83.
7. Gadalla S. M., Cawthon R., Giri N. et al. Telomere length in blood, buccal cells, and fibroblasts from patients with inherited bone marrow failure syndromes. Aging (Albany NY). 2010;2 (11):867—874.
8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT et al. 2018 HA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Circulation. 2018 Nov 10.
9. Guo F, Zhou T, Tang J, Dong M, Wei Q. Related Risk Factors between Subclinical Carotid Atherosclerosis and Diabetic Retinopathy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus in China. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019 Apr 9.
10. Hammad MA, Syed Sulaiman SA, Aziz NA, Mohamed Noor DA. Prescribing statins among patients with type 2 diabetes: The clinical gap between the guidelines and practice. J Res Med Sci. 2019 Feb 25;24:15.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M., et.al. 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 Jan; 38(1):140-149.
12. Liu A, Wu Q, Guo J, Ares I, Rodríguez JL, Martínez-Larrañaga MR, Yuan Z et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. Pharmacol Ther. 2019 Mar;195:54-84.
13. Maloberti A, Vallerio P, Triglione N, Occhi L, Panzeri F, Bassi I, Pansera F et al. Vascular Aging and Disease of the Large Vessels: Role of Inflammation. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019 May 3.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. of Hypertension. 2013;31 (7): 1281–1357.
15. Narindrarangkura P, Bosl W, Rangsin R, Hatthachote P. Prevalence of dyslipidemia associated with complications in diabetic patients: a nationwide study in Thailand. Lipids Health Dis. 2019 Apr 6;18(1):90.
16. Rizvi S, Raza ST, Mahdi F. Telomere length variations in aging and age-related diseases.. Curr Aging Sci. 2014;7(3):161-7.
17. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. Diabetes Ther. 2016 Jun;7(2):203-19.
18. Weischer M., Bojesen S.E., Cawthon R.M. et al. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012; 32(3):822–829.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018 Oct;36(10):1953-2041.

SUMMARY

INFLUENCE OF LIPID METABOLISM CONTROL ON THE TELOMERES RELATIVE LENGTH IN PATIENTS WITH ISOLATED HYPERTENSION AND IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

[1]Nemtsova V., [1]Bilovol O., [2]Vysotska O., [3]Falyova H.

[1]Karkiv National Medical University; [2]National Aerospace University "Kharkiv Aviation Institute"; [3]H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University, Ukraine

Aim - to determine the influence of different levels of lipid metabolism on the relative blood leukocytes telomeres length (RLTL), relative buccal epithelium cells telomeres length (RBTL) in hypertensive (H) individuals with type 2 diabetes mellitus (DM2T) and without DM2T.

In 60 patients with H stage II (group 1), and 96 patients with H and DM2T (group 2) lipid metabolism indexes (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)), anthropometric parameters were measured. Relative telomeres length (RTL) was determined by a real time quantitative PCR.

The most significant shortening of RLTL and RBTL were found in group 2. In both groups, the achievement of target blood lipid levels was accompanied by multidirectional changes in RTL. Analysis of variance revealed a significant effect of TC (p=0.036) on the RBTL, LDL -C (p=0.036) on the RBTL in group 1, and significant influence of TG (p = 0.049) on RBTL, TC (p=0.019) and HDL-C (p=0.032) on RLTL in group 2.

Achieving target levels of lipid metabolism did not demonstrate the expected significant effect on the elongation of the relative length of telomeres, both with isolated hypertension and with a combined course of hypertension and DM2T.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, telomeres, lipid metabolism.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЛИПИДНОГО КОНТРОЛЯ НА ОТНОСИТЕЛЬНУЮ ДЛИНУ ТЕЛОМЕР ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

[1]Немцова В.Д., [1]Беловол А.Н., [2]Высоцкая Е.В., [3]Фалёва Е.Е.

[1]Харьковский национальный медицинский университет; [2]Национальный аэрокосмический университет «Харьковский Авиационный Институт»; [3]Харьковский национальный педагогический университет им. Г.С. Сковороды, Харьков, Украина

Цель исследования - оценить влияние различных уровней липидного обмена на относительную длину теломер лейкоцитов крови (ОДТЛ) и буккального эпителия (ОДТБ) у лиц, страдающих артериальной гипертензией (АГ), как в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СДТ 2), так и в изолированной форме.

60 пациентам с АГ II стадии (I группа) и 96 пациентам с АГ в сочетании с СДТ 2 (II группа) проводилась оценка показателей липидного статуса: общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), антропометрических показателей, уровней артериального давления (АД) по общепринятым методикам. Относительную длину теломер (ОДТ) определядли методом ПЦР в реальном времени.

Наиболее значимое укорочение как ОДТБ, так и ОДТЛ наблюдалось во II группе. В обеих группах достижение целевых уровней липидов крови сопровождалось разнонаправленным изменением ОДТ. Проведение дисперсионного анализа в I группе выявило значимое влияние уровней ОХС (p=0,036) на ОДТБ, ХС ЛПНП (p=0,036) на ОДТЛ, во II группе - наличие значимого влияния уровня ТГ (p=0,049) на ОДТБ, уровней ОХС (p=0,019) и ХС ЛПВП (p=0,032) на ОДТЛ.

Достижение целевых уровней липидного обмена не продемонстрировало ожидаемого существенного влияния на удлинение относительной длины теломер как при изолированной АГ, так и при сочетанном течении АГ и СДТ2.

რეზიუმე

ლიპიდური **კონტროლის გავლენა ტელომერების შეფ**ასებით სიგრძეზე იზოლირებული არტერიული ჰიპერტენზიის დროს და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-თან შერწყმის პირობებში

[1]ვ.ნემცოვა, [1]ა.ბელოვოლი, [2]ე.ვისოცკაია, [3]ე.ფალიოვა

[1]ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; [2]ეროვნული აეროკოსმოსური უნივერსიტეტი "ხარკოვის საავიაციო ინსტიტუტი"; [3]ხარკოვის გ. სკოვოროდას სახელობის ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიპიდური ცვლის სხვადასხვა დონის გავლენის შეფასება სისხლის ლეიკოციტების და ბუკალური ეპითელიუმის ტელომერების შეფარდებით სიგრძეზე პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით როგორც დამოუკიდებელი დაავადების სახით, ასევე, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-თან კომბინაციაში.

60 პაციენტს არტერიული ჰიპერტენზიის II სტადიით (I ჯგუფი) და 96 პაციენტს არტერიული ჰიპერტენზიის და შაქრიანი დიაბეტის კომბინაციით (II ჯგუფი) ჩაუტარდა ლიპიდური სტატუსის კვლევა: საერთო ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინი, ანთროპომეტრიული მაჩვენებლები, არტერიული წნევის დონე სტანდარტული მეთოდიკებით. თელომერების შეფარდებითი სიგრძე განისაზღვრებოდა პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით რეალური დროში.

სისხლის ლეიკოციტების და ბუკალური ეპითელიუმის ტელომერების შეფარდებითი სიგრძის მნიშვნელოვანი დამოკლება აღნიშნულია II ჯგუფში. ორივე ჯგუფში სისხლის ლიპიდების სამიზნე მაჩვენებლების მიღწევას თან ახლდა ტელომერების შეფარდებითი სიგრძის განსხვავებული ცვლილებები. დისპერსიული ანალიზის ჩატარებით I ჯგუფში გამოვლინდა საერთო ქოლესტერინის დონის (p=0,036) მნიშვნელოვანი გავლენა ბუკალური ეპითელიუმის ტელომერების შეფარდებით სიგრძეზე და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინის გავლენა ლეიკოციტების ტელომერების შეფარდებით სიგრძეზე (p=0,036); II ჯგუფში გამოვლინდა ტრიგლიცერიდების მნიშვნელოვანი გავლენა ბუკალური ეპითელიუმის ტელომერების შეფარდებით სიგრძეზე, (p=0,049), ასევე, საერთო ქოლესტერინის (p=0,019) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტერინის გავლენა ლეიკოციტების ტელომერების შეფარდებითი სიგრძეზე (p=0,032).

ლიპიდური ცვლის სამიზნე მაჩვენებლების მიღწევისას არ გამოვლინდა მოსალოდნელი გამოხატული გავლენა ტელომერების შეფარდებითი სიგრძის ზრდაზე როგორც იზოლირებული, ასევე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-თან შერწყმული არტერიული ჰიპერტენზიის დროს.

VERY LATE STENT THROMBOSIS 2 YEARS AFTER IMPLANTATION OF A DRUG-ELUTING STENT (CASE REPORT)

Patsia L., Ratiani L., Intskirveli N., Nakashidze I.

Tbilisi State Medical University, First University Clinic, Georgia

Coronary artery stent thrombosis (ST) is associated with high morbidity and mortality rates. VLST raises particular concerns, because its underlying pathophysiology is not completely understood and because durations of dual antiplatelet therapy after stent insertion and the optimal preventive strategies are undetermined. We report a case of drug-eluting stent thrombosis that occurred 2 years after stent insertion and 3 weeks after the discontinuation of ticagrelor from dual antiplatelet therapy, in the presence of an anterior ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Past history: otherwise healthy person aged 38 years, with stressful profession, nonsmoker, non-diabetic, mild insulin resistance, physically active, mildly overweight, no chest pain, mildly elevated blood pressure, no complains, CAD genetically (his father and uncle suffered myocardial infarction in their 40 years).Cardiac examination: normal ECG, normal echocardiography, normal stress test, blood test reviled high LDL 220 mg/dl; Statin for dyslipidemia and perindopril for hypertension has been prescribed. After one week a patient suffered his first chest pain, during swimming typical retrosternal pain with irradiation to the arms. He was admitted to the hospital, NSTEMI was diagnosed (no ECG, no ECHO changes, only elevated troponin). Coronary angiography revealed proximal left anterior descending artery (LAD)subocclusion and 1 paclitaxel-eluting DES had been implanted. Medical therapy: rozuvastatin20 mg, ticagrelor 180 mg, aspirin 100 mg, perindoprin 4 mg, pantoprazole 40 mg. LDL decreased <70 mg/dl. The patient remained well. After a year diagnostic coronarography was done, DES angiographically normal, and patient continued only aspirin 100mg and statin 20mg. 3 days later, after ticagrelor discontinuation, he suffered second episode of chest pain, different character - apigastric-pressure and discomfort in lower part of sternum. Normal ECG, normal ECHO, elevated troponin, DES angiographically normal, MINOCA (Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries) has been diagnosed and Ca channel blocker amlodipine 5mg, aspirin100mg, ticagrelor 120mg, rozuvastatin 20 mg has been prescribed. Lipoprotein (a), Apo B in normal range, LDL < 70 mg/dl. He remained well.

After a year, in 2018, at the age of 40, he was admitted to our hospital with an acute myocardial infarction (MI), an anterior STEMI, due to very late stent thrombosis, defined as occurring more than 2 years after drug eluting stent implantation. Of note, he had discontinued ticagrelor 3 weeks before the presentation of STEMI. He had angiographically confirmed definite VLST (in stent thrombosis proximal LAD). At the current presentation, coronary angiogram revealed thrombotic occlusion of the paclitaxel-eluting stent. Eeverolimus-eluting (Promus Element Plus, Everolimus DES, Boston Scientific 3.5×32 mm) had been implanted. The post dilations were with use of 4.0-mm balloon. Good stent apposition was confirmed.

Back in 2016, at the age of 38, he had undergone the elective implantation of a 3,5×23-mm Active paclitaxel-eluting coronary stent (across an 80-90% stenosis in his proximal LAD). NSTEMI was the diagnosis. Of note, after the first 12 months he had discontinued ticagrelor 3 days before the second presentation of NSTEMI. The patient had been managed by means of dual antiplatelet therapy with ticagrelor 180mg PO + aspirin 100mg PO(for first year following ACS event: 90 mg ticagrelor PO BID and after 1 year of maintenance: 60 mg ticagrelor PO BID according to PEGASUS trail) the patient was taking aspirin 100 mg PO at the time of VLST. The clinical presentation of VLST was an acute MI with ST-segment elevation. Admission to the hospital was delayed 16-18 hours from the onset of the pain, patient was treated successfully by repeat percutaneous coronary intervention and then was managed medically. This case was complicated with early pericarditis, pericardial effusion, heart failure, moderate mitral regurgitation, bilateral pleural effusion, the ejection fraction decreased from 56 % to 32%, akinesia of the LAD zone was presented.

The patient recovered and was discharged from the hospital with instructions to take aspirin and ticagrelor for a long period, may be indefinitely. As of his 12-month evaluation, he remained well, but due to EF 35% ICD implantation has been recommended.

Our patient sustained an anterior STEMI as a result of VLST 2 years after initial implantation of paclitaxel DESanddual antiplatelet therapy. Of note, he had discontinued ticagrelor3 days before the second presentation of NSTEMI 1 year after the first NSTEMI episode and stent implantation, and 3weeks before the presentation of STEMI.

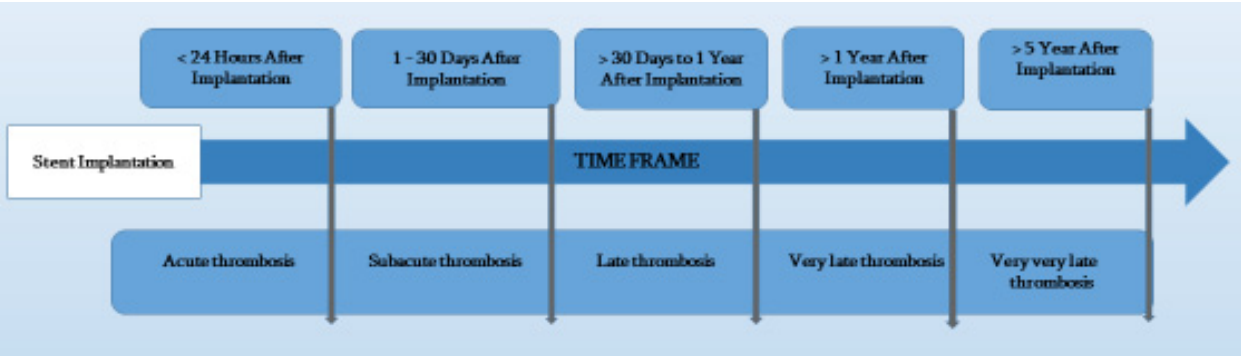


Fig. Stent thrombosis classification

Defined as the development of thrombotic stent occlusion later than 12 months after stent insertion,VLST is an infrequent yet clinically important sequela of stent implantation. VLST in DES generally vary from 0.4% to 0.6% annually after 12 months (Fig.).

VLST represents a rare, but potentially lethal complication, in the era of percutaneous coronary intervention. Its etiology, pathogenesis, and predictive factors have not yet been established due to its relatively low prevalence and multifactorial nature. Possible pathophysiological mechanisms and predictive factors are also unknown.

Although many lesion, patient, and procedural characteristics have been associated with early and late stent thrombosis, the specific risk factors for VLST are less well defined. Current smoking and longer stent and lesion length have been reported as risk factors. Higher numbers of stents per lesion and stent overlap are also prominent characteristics in patients with DES who sustain VLST. It is uncertain if the discontinuation of dual antiplatelet therapy is a risk factor for VLST; the crucial aspects of the underlying pathophysiology relate to a combination of delayed arterial healing, ongoing vessel inflammation, neoatherosclerosis, and late stent malapposition.

Our patient had no high-risk clinical features that would have predisposed him to the development of VLST: he was a non-diabetic, nonsmoker who had a single stent implanted across a relatively short diseased arterial segment. However, it is unclear why this had not occurred at other time, when dual antiplatelet therapy was temporarily withheld.

Incomplete endothelialization of stent struts is the primary precipitant of stent thrombosis [1]. Other factors are late stent malapposition secondary to delayed positive remodeling, strut penetration into a necrotic core, and chronic vascular inflammation and hypersensitivity reaction to the metal struts.

This case highlights the deficiencies in the overall understanding of stent thrombosis and our ability to risk-stratify our patients and treat them accordingly. Ongoing research and increasing sophistication in coronary imaging might clarify the incidence and natural history of stent thromboses. Until then, the treatment of patients who have DES remains a matter of clinical judgment and will need ongoing refinement as new evidence surfaces.

Following DES implantation, DAPT is normally recommended for a minimum period of one year followed by aspirin alone indefinitely [2]. ST is, however, a complex multi-factorial process depending upon many factors including procedural factors, patient characteristics, and pharmacological interventions. Procedural factors include stent generation type, stent length, and extent of stent apposition. The lesion factors include ostial lesions, bifurcation lesions and small vessels. The patient risk factors are hypercholesterolemia, diabetes, hypertension, obesity, malignancy and old age. Pharmacological factors are the duration of DAPT, the increased rebound clotting tendencies on cessation of DAPT and slow metabolizers of antiplatelet prodrugs [3]. Exact duration of recommended DAPT remains a subject of debate. One standard DAPT regime may not seem to benefit all patients equally. Every patient has a unique risk of either bleeding or ST. These factors play an important role in deciding the duration of DAPT therapy for the prevention of VLST and VVLS [4]. A personalized DAPT regime based on the individual bleeding hazards and the ischemic risks may be a more logical way in the future.It may be advisable that these, small but not insignificant, number of patients be monitored for ST and in absence of any contraindication, be continued indefinitely on DAPT [5].

In conclusion, DAPT is a fundamental component of post-PCI care for the prevention of ST and major adverse events. Based on currently available evidence, 12 months of DAPT are recommended following DES implantation. Decisions about the duration of DAPT are best made on an individual basis and should integrate clinical judgment, assessment of the benefit/risk ratio, and patient preference.

REFERENCES

1. Predictors of Early, Late, and Very Late Stent Thrombosis after Primary Percutaneous Coronary Intervention with Bare-Metal and Drug-Eluting Stents for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction ACC: Cardiovascular Interventions 2012; 59(10).
2. ACC/AHA Guideline Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in CAD Patients. 2016.
3. Update ESC-Guideline 2017: Focused update on Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Guidelines ESC Clinical Practice Guidelines.
4. Capodanno D., Alfonso F., Levine G.N., Valgimigli M., Angiolillo D.J. ACC/AHA versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy. JACC Guideline Comparison. Journal of the American College of Cardiology 2018; 72(23).
5. Cho MS, Park DW. Stent thrombosis and optimal duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting in contemporary practice. Korean J Intern Med. 2017; 32(5): 769–779.

SUMMARY

VERY LATE STENT THROMBOSIS 2 YEARS AFTER IMPLANTATION OF A DRUG-ELUTING STENT (CASE REPORT)

Patsia L., Ratiani L., Intskirveli N., Nakashidze I.

Tbilisi State Medical University, First University Clinic, Georgia

A serious long-term complication of drug-eluting stent (DES) implantation is the occurrence of very late stent thrombosis (VLST) beyond 1 year after implantation. While VLST has been observed as late as 1 year following the initial procedure, it remains unknown whether DES thrombosis is a finite phenomenon that abates over time or is a risk that persists indefinitely.

Very late stent thrombosis is an infrequent yet potentially fatal complication associated with drug-eluting stents. We report the case of a 40-year-old man who sustained an ST-segment-elevation myocardial infarction 2 years after initial paclitaxel-eluting stent implantation.

Focal incomplete endothelialization of the stent struts is the likely cause of VLST; neointimal formation, neoatherosclerosis, and late stent malapposition might also have contributed.

According to the current guidelines 12 months of dual antiplatelet therapy (DAPT) is recommended following DES implantation. However, there are uncertainties surrounding the optimal duration of dual antiplatelet therapy in patients who suffer from drug-eluting very late stent thrombosis. Clinicians face challenges in treating these patients, particularly when competing medical demands necessitate the discontinuation of dual antiplatelet therapy.

Keywords: coronary disease, dual antiplatelet, drug-eluting stents, stent thrombosis, neointima, VLST, myocardial infarction.

РЕЗЮМЕ

ОЧЕНЬ ПОЗДНИЙ ТРОМБОЗ СТЕНТА СПУСТЯ 2 ГОДА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Пациа Л.Э., Ратиани Л.Р., Накашидзе И.М., Инцкирвели Н.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, Первая университетская клиника, Грузия

Серьезным отдаленным осложнением имплантации стента с лекарственным покрытием (DES) является возникновение очень позднего тромбоза стента (VLST) спустя 1 год после имплантации.

По сей день остается необъяснимым является ли тромбоз стента, возникающий спустя 1 год после начальной процедуры, конечным явлением или существует риск его рецидива. Очень поздний тромбоз стента является нечастым, но потенциально смертельным осложнением, связанным со стентами с лекарственным покрытием. В статье описан клинический случай 40-летнего мужчины, который перенес инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST спустя 2 года после первоначальной имплантации стента с покрытием паклитаксела.

Неполная очаговая эндотелизация стентов, неоинтимальное образование, неоатеросклероз и поздняя неправильная установка стента являются вероятной причиной очень поздего тромбоза стента.

В соответствии с текущими рекомендациями, после имплантации DES рекомендуется проведение двойной антиагрегантной терапии в течение 12 месяцев. Однако данных об оптимальной продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, которые страдают от очень позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием, по сей день не имеется. Клиницисты сталкиваются с трудностями при лечении этих пациентов, особенно когда медицинские потребности ставят перед необходимостью отмены двойной антитромбоцитарной терапии.

რეზიუმე

წამლით დაფარული სტენტის იმპლანტაციიდან 2 წლის შემდეგ განვითარებული ძალიან გვიანი სტენტის თრომბოზი (კლინიკური შემთხვევა)

ლ.ფაცია, ლ.რატიანი, ნ.ინწკირველი, ი.ნაკაშიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა, საქართველო

წამლით დაფარული სტენტის (DES) იმპლანტაციის სერიოზულ შორეულ გართულებას წარმოადგენს სტენტის იმპლანტაციიდან ერთი წლის შემდეგ განვითერებული ძალიან გვიანი სტენტის თრომბოზი (VLST). სადღეისოდ გაურკვეველია საწყისი პროცედურიდან ერთი წლის შემდეგ განვითარებული სტენტის თრომბოზი ერთჯერადი ფენომენია თუ ეს რისკი მუდმივად რჩება.

ძლიან გვიანი სტენტის თრომბოზი წარმოადგენს წამლით **დაფარული სტენტის იმპლანტაციის პოტენ**ციურად **ფატალურ გართულებას. წინამდებარე კლინი**კური შემთხვევა ეხება 40 წლის მამაკაცს, რომელსაც პაკლიტაქსელით **დაფარული სტენტის იმპლანტაცი**იდან 2 წლის შემდეგ აღენიშნა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი ST სეგმენტის ელევაციით.

ძალიან **გვიანი სტენტის თრომბოზის შესაძლო მიზე**ზია სტენტის კეროვანი არასრული ენდოთელიზაცია. სავარაუდო მიზეზებად ასევე შეიძლება განვიხილოთ ნეოინტიმის წარმოქმნა, ნეოათეროსკლეროზი, სტენტის გვიანი მალაპოზიცია.

არსებული **სახელმძღვანელო მითითებების მიხედ**ვით **ორმაგი ანტითრომბული თერაპია უნდა გაგრძელ**დეს წამლით დაფარული სტენტის იმპლანტაციიდან 12 **თვის განმავლობაში. თუმცა, ძალიან გვიანი სტენ**ტის თრომბოზის შემთხვევაში არ არის მკაფიოდ განსაზღვრული ორმაგი ანტითრომბული თერაპიის ოპტიმალური ხანგრძლივობა. მსგავსი პაციენტების მკურნალობა კლინიცისტებისათვის სერიოზული გამოწვევაა, განსაკუთრებით როდესაც სხვადასხვა სამედიცინო **საჭიროება მოითხოვს ორმაგი ანტი**თრომბული თერაპიის შეწყვეტას.

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS AND MALNUTRITION RISK IN HEALTHY ELDERLY GEORGIANS

Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Nutrition is a key for solving different health problems despite of age, sex, ethnicity and social status. 21st century human scientists already know that diet is a major determinant of future health [9]. Modern health care professionals have evidence based arguments that nutrition is an easily understandable and available personal or public choice, the best tool for prevention illness and different complications, also for cost effective disease management.

Nutritional status assessment needs to estimate different nutrition indicators (NIs) [15]. According to ABCD acronym [18,21], nutritional status assessment unites/combines anthropometric, biochemical/laboratory, clinical and dietary assessment.

Elderly population is the fastest growing part of modern society, especially, in developed countries. A similar picture is observed in Georgia. According to the National Statistics Office of Georgia and the United Nations Population Fund Office (UNFPA) in Georgia [1-3,8], based on the 2014 General Population Census Data, in 2050 from every four person one will be elder. However, despite this, the nutrition of the elderly has not been studied in our country and this issue is without proper/adequate attention. Based on the above, the nutritional status assessment of the elderly in Georgian population is a very actual medical and, at the same time, a large-scale social problem.

Consequently, the aim of the research was: evaluation of nutritional status and malnutrition risks of Georgian healthy elderly, to use modern assessment methods according to our research goal, development and adaptation of adequate approach considering specificity of Georgian population.

Material and methods. *Study group.* The first research on the assessment of the nutritional status of Georgian elderly people was planned at the David Tvildiani Medical University, Tbilisi. Our study was dedicated to assessing the nutritional status of practically healthy elderly people in Georgian population. At the moment of the research start (2011) universal health care program did not work [1-3, 35], that's why we have proposed to the elderly from several organizations/unions to participate in the study. Based on preliminary data, more than 500 persons have been selected. Finally the research/study group has been developed using the exclusion criteria, described in detail in previous publications [1-3]. After signing an Informed Consent 60-85 years old 75 persons (with different physical and social activity) were involved in the study: study group ≥ 60 y (n=75) – 14 men and 61 women; subgroup <75 y (n=64) – 9 men and 55 women; subgroup 75+ y (n=11) – 5 men and 6 women.

In cross-sectional study we based on so-called ABCD approach for nutritional status assessment [18,21,34]. Thus we applied anthropometric, biochemical/laboratory, clinical and dietary evaluation methods and characteristics:

For anthropometric assessment we first time used: 1. Standard measurements: weight, height, waist circumference (WC) and hip circumference (HC), mid arm/mid upper arm circumference (MAC /MUAC), triceps skinfold thickness (TSF), body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), Arm Muscle Area (AMA) – using standard methods and tools for measurable values and standard formulas for calculating values [3,7,28,36].

2. Body composition determination through single frequency (50 kHertz) bioelectrical impedance analysis (SF – BIA) using Bioimpedance Analyzer BIODYNAMICS BIA-450**.** Total body water (TBW) and fat free mass (FFM) or fat free mass index (FFMI) were calculated based on examination data and using validated equations [16,17].

$TBW_{Eq} = 3.026+0.358Ht^2/R_{50}+0.149weight+2.924sex$ (Vache et al.)

$FFM = - 4.104+0.518\ Ht^2/R_{50}+0.231weight+0.130Xc+4.229\ sex$ (Kyle et al.)

$FFMI = FFM / Ht^2$; where TBW_{Eq} is total body water by equation, Ht is height, R_{50} – resistance at 50 kHz, Xc - reactance, Sex - 1 for men, 0 for women.

For biochemical/laboratory assessment we used: Albumin, Total Lymphocyte Count (TLC) – were estimated and calculated using standard methods and equation (for TLC) [18].

For clinical assessment we first time used: 1. Physical Examination – inspection and palpation to estimate/evaluate subcutaneous fat (e.g., orbital, triceps, fat overlying the ribs), muscle mass (e.g. shoulders, thigh, calf), generalized or localized fluid accumulation (e.g. extremities, vulvar/scrotal edema) [34].

2. Histories [9,18,21] of study participants – reflecting: the health state (Health/Medical history), the social and economic situation/condition of the person (Social-economic history); information on the use of medicines (Drug/Medication history).

3. Malnutrition risk Screening tool – Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) [23].

For dietary assessment we used: 1. Diet history [9,18,21] – gathered information on eating circumstances, nutritional habits, behavior, traditional pattern and food choice (e.g. favorite or disliked/hated food), also life style factors, especially physical activity in relation with nutrition.

2. Multiple pass 24-hour recall [33] – using 5 distinct passes, 4 times with a 2-3 day interval, in 4 nonconsecutive days including at least one weekend. The questionnaires (see also FFQ) were interviewer-administered, filled face to face, using a surrogate source (e.g. family member, relatives) to verify information.

3. Food Frequency Questionnaire [6,18] - before the start of the research were created a list of foods and dishes that are traditionally used by the elderly in Georgia. Based on this list, we have developed the adapted version of the FFQ - 42 item nonquantitative open-ended, face to face, interviewer-administered questionnaire. [1,2]

Daily and usual eating, accordingly, dietary intake were estimated and measured considering the results of the questionnaires. Dietary nutrients/energy intake were calculated by us without computerized dietary analysis systems, based on foods' composition [20] and considering the nutrients and mass loss during culinary processing of food. We used a special application (Barcode Scanner Apps for iPhone&Android) for identification of packaged and labeled foods.

Estimated energy requirement (EER) was calculated using validated equation [24].

EER (M) = 662-(9.53age[y])+PA[(15.91weight[kg])+(539.6 height[m])]

EER (M) = 354-(6.91age[y])+PA[(9.36weight[kg])+(726height[m])]

Where PA is Physical activity coefficient according to Physical activity level (PAL).

We also calculate diet energy intake to EER ratio (EI/EER%). According to computationally received results, research group was divided into 4 subgroups: 1. participants with EI to EER ratio over 100%, 2. EI/EER >75 and ≤100%, 3. EI/EER >50 and ≤ 75%, 4. EI/EER ≤ 50%.

All statistical tests were conducted in Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Continuous variables were characterized as means (±SDs) and categorical variables were determined as n (%). Independet samples T test and ANOVA – were used to compare groups (e.g. according to EI/EER) by continuous variables, to determine how much of a variable's mean value is dissimilar in different groups (by age, sex, EI/EER); Multiple Comparisons, Bonferroni - to compare each energy consumption group to others by each variable; Paired Samples T test - to determine how two variables are different from each other in one group; Pearson coefficient (correlation test) – to evaluate the association between the dependent variables, for measure the linear correlation between two continuous variables.

Results and their discussion. *Results of Anthropometric assessment:* Considering the standard measurements data, the trend of excess weight and obesity was revealed in the practically healthy elderly. According to WHO standards, with "normal weight" were diagnosed only <75y old 11 participants (n=3 men, n=8 women) and 75+y old 6 person (n=3 men, n=3 women) – 17 (n=6 men, n=11 women) from 75 (n=14, n=61 women). All other participants were diagnosed with "overweight" (<75y n=4 men, n=19 women; 75+y n=1 men, n=2 women) and "obesity" (<75y n=2 men, n=28 women; 75+y n=1 men, n=1 women). There were 4 men (1 from <75y age group and 3 from 75+ y age group) with inadequate AMA according to age and sex characteristics and no one with MAC (MUAC) lower than 23.5. Table 1 shows the measuring and computational anthropometric indicators values.

Body composition was estimated for each participant using single frequency bioimpedance analysis (SF - BIA) data and computational values according to BIA data (are not presented in table): resistance (R, O), reactance (X, O), body cell mass (BCM, %), extracellular mass (ECM, %), extracellular mass to body cell mass ratio (ECM/BCM), lean body mass (LBM, kg), also, lean body mass in %-s (LBM, %), fat mass (FM, %), intracellular water (ICW, %), extracellular water (ECW, %), total body water (TBW, L), total body water to lean body mass ratio (TBW/LBM, %), total body water to total weight ratio (TBW/TW, %), basal metabolic rate (BMR, kcal); computational values: impedance (Z, O)=$\sqrt{(R^2+X^2)}$, extracellular water to intracellular water ratio (ECW/ICW), TBW_{Eq} - amount of total body water (L) according to (Vache et al.) equation, fat free mass (FFM, kg) using (Kyle et al.) equation, fat free mass index (FFMI) also using validated equation. The body composition assessment revealed adequate hydration of participants and there were only one woman from 75+ y age group with FFMI lower than 15 kg/m^2.

Paired Samples T test was used for comparison of several results obtained from BIA and valid equations, how the two variables – LBM and FFM, or TBW and TBW_{Eq} - are different from each other in one group. Statistically significant difference between the TBW and TBW_{Eq} was determined (Table 2 - the mean difference is significant at the 0.05 level).

Results of Biochemical/Laboratory assessment: Serum albumin lower than <3.5g/dL were obtained in 12 cases: 9 from <75y age

Table 1, Anthropometry, measuring and computational values, mean (SD)

Anthropometric characteristics	men			women		
	<75 (n=9)	**75+ (n=5)**	**All (n=14)**	**<75 (n=55)**	**75+ (n=6)**	**All (n=61)**
weight	82,9 (10,4)	77,8 (10,7)	81,1 (10,4)	79,4 (15,5)	69,3 (13,6)	78.5 (15.5)
height	1,7 (0,1)	1,7 (0)	1,7 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1.6 (0.1)
BMI	27,4 (3,6)	25,8 (2,8)	26,8 (3,3)	30,6 (5,6)	27,2 (4,8)	30.2 (5.6)
WC	103,3 (12,5)	101,8 (9,8)	102,8 (11,2)	97,7 (12,3)	90,8 (10,0)	97.0 (12.2)
HC	107,3 (8,6)	106,2 (7,0)	106,9 (7,8)	116,8 (12,9)	106,5 (10,0)	115.8 (13.0)
WHR	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	0,8 (0,1)	0,9 (0,1)	0.8 (0.1)
MAC	31,6 (2,7)	28,4 (2,7)	30,4 (3,0)	32,4 (4,1)	29,7 (4,1)	32.1 (4.2)
TSF	1,8 (0,8)	1,9 (0,5)	1,9 (0,7)	3,1 (0,7)	2,7 (0,5)	3.1 (0.7)
AMA	54,1 (17,0)	39,9 (7,0)	49,0 (15,6)	41,5 (10,4)	36,5 (11,0)	41.0 (10.5)

measuring : weight (kg), height (m), WC – waist circumference (cm), HC – hip circumference (cm), MAC(MUAC) – mid (mid upper) arm circumference (cm), TSF – triceps skinfold thickness (cm); computational: BMI – body mass index (kg/m^2), WHR – waist to hip ratio, AMA – arm muscle area (cm^2)

Table 2. Comparison of results obtained from BIA and valid equation

		Paired Samples Statistics Paired Differences				Paired Samples Correlations		Paired Samples Test			
		N	Mean	Std.D.	Std.Er. mean	Correl.	Sig.	Mean	Std.D.	Std. Er. mean	Sig. (2-tailed)
Pair 1	LBM	72	50.261	7.451	.878	.912	.000	.556	3.669	.432	.203
	FFM	72	49.712	8.815	1.039						
Pair 2	TBW	72	36.615	5.452	.643	.954	.000	2.377	1.643	.194	.000
	TBW_{Eq}	72	34.238	5.366	.632						

Difference between LBM (lean body mass (kg), BIA data) and FFM (fat free mass (kg), Kyle et al. equation); between TBW (total body water (L), BIA data) and TBW_{Eq} (total body water (L), Vache et al. equation)

group (4 men, 5 women) and 3 from 75+ y age group (2 men, 1 woman); There were 38 participant with Total Lymphocyte Count (TLC) lower than 2000/μL: 32 from <75y age (4 men, 28 women) and 6 from 75+ y age group (2 men, 4 women). Above listed results are relevant to malnutrition. Finally, it was determined the number of research participants with malnutrition according to different indicators: BMI – 0; MUAC – 0; AMA – 4 (60-74 y age group – 1 man), (75+ y age group – 3 men); FFMI – 1 (75+ y age group – woman); Albumin - 12 (60-74 y age group – 4 men, 5 women), (75+ y age group – 2 men, 1 woman); TLC - 38 (60-74 y age group – 4 men, 28 women), (75+ y age group – 2 men, 4 women).

Results of Clinical assessment: Physical Examination, Histories and screening tool (MNA-SF score 12-14) did not revealed malnutrition risk.

Results of Dietary assessment: Our research has revealed Georgian population specificity and Georgian elderly characteristics: nutrition is not the main task for them, they have lived for years without healthcare services, every day they do a dramatic choice – food or medications, they avoid talking about food or nutrition and mask the real picture, their life is the existence without social and economic independent, they need adaptation to family nutrition rules, they often have communication deficiency, alone eating is a preferred or unwanted choice for them and the large part of them are ready consciously choose of fasting [1,2].

We have calculated the average daily intake of macronutrients and energy and dietary energy intake to estimated energy requirements ratio for each participant. The obtained results were analyzed. The subgroups according to the ratio are shown in the Table 3.

We've compared groups to each other according to the indicators used in the study. The difference was revealed only to the characteristics listed in the table below.

To determine which groups are the different and how much this difference is, each group is compared to the other 3 groups for each variable. The results of comparison are shown in the Table 5.

Table.3. Age and sex differences in "energy consumption" (by EI/EER ratio) subgroups

EI/EER	**Men** (n, %)			**Women** (n, %)			**Total** (n, %)
	<75	**75+**	**all**	**<75**	**75+**	**all**	
>100%	3(33.3%)	2(40%)	5(35.7%)	20(37%)	1(16.7%)	21(35%)	26(35.1%)
75-100%	3(33.3%)	2(40%)	5(35.7%)	20(37%)	2(33.3%)	22(36.7%)	27(36.5%)
50-75%	2(22.2%)	1(20%)	3(21.4%)	11(20.4%)	3(50%)	14(23.3%)	17(23%)
≤ 50%	1 (11.1%)	0	1(7.1%)	3(5.6%)	0	3(5%)	4 (5.4%)

Table 4. The difference between the groups by variables, mean (SD)

EI/EER	P	F	C	EI	EI-BMR	P/EI	P/W	L/W	C/W
>100%	95.6 (28.3)	98.3 (36.0)	289.2 (106.3)	2399.8 (637.9)	767.0 (600.5)	16.0 (2.6)	1.2 (0.3)	1.3 (0.5)	3.7 (1.3)
75-100%	64.4 (8.6)	66.0 (13.5)	200.7 (44.2)	1618.6 (193.2)	60.2 (155.0)	16.0 (1.9)	0.8 (0.2)	0.9 (0.2)	2.6 (0.5)
50-75%	50.5 (11.5)	55.8 (28.6)	144.6 (31.5)	1196.8 (194.5)	-352.1 (211.9)	16.8 (2.3)	0.6 (0.2)	0.7 (0.4)	1.9 (0.5)
< 50%	40.2 (12.0)	25.7 (6.8)	88.9 (19.0)	734.3 (70.8)	-786.5 (328.6)	21.8 (5.6)	0.5 (0.2)	0.3 (0.1)	1.0 (0.3)

P – Protein, F – Fat, C - Carbohydrate (g, dietary intake); EI – Dietary energy intake (kcal), EI-BMR – difference between dietary energy intake and basal metabolic rate (kcal); P/EI – protein-derived energy share in total energy intake (%); P/W, F/W, C/W – protein, fat or carbohydrate to weight ratio (g/kg)

Table 5. Difference between "energy consumption" subgroups. Multiple Comparisons, Bonferroni (Dependent Variables, Mean Difference): 1. participants with EI to EER ratio over 100%, 2. EI/EER >75 and ≤100%, 3. EI/EER >50 and ≤75%, 4. EI/EER ≤50%

EI/EER		P	L	C	EI	EI-BMR	P/EI	P/W	L/W	C/W
1	2	31.2*	32.3*	88.4*	781.2*	706.8*	0.0	0.4*	0.4*	1.1*
	3	45.1*	42.5*	144.6*	1203.0*	1119.1*	-0.8	0.6*	0.5*	1.9*
	4	55.5*	72.6*	200.3*	1665.6*	1553.5*	-5.8*	0.7*	1.0*	2.7*
2	1	-31.2*	-32.3*	-88.4*	-781.2*	-706.8*	0.0	-0.4*	-0.4*	-1.1*
	3	13.9	10.2	56.1	421.8*	412.3*	-0.8	0.2*	0.2	0.8*
	4	24.2	40.3*	111.8*	884.3*	846.7*	-5.8*	0.4*	0.6*	1.6*
3	1	-45.1*	-42.5*	-144.6*	-1203.0*	-1119.1*	0.8	-0.6*	-0.5*	-1.9*
	2	-13.9	-10.2	-56.1	-421.8*	-412.3*	0.8	-0.2*	-0.2	-0.8*
	4	10.3	30.1	55.7	462.5	434.4	-4.9*	0.2	0.4	0.8
4	1	-55.5*	-72.6*	-200.3*	-1665.6*	-1553.5*	5.8*	-0.7*	-1.0*	-2.7*
	2	-24.2	-40.3*	-111.8*	-884.3*	-846.7*	5.8*	-0.4*	-0.6*	-1.6*
	3	-10.3	-30.1	-55.7	-462.5	-434.4	4.9*	-0.2	-0.4	-0.8

** - The mean difference is significant at the 0.05 level*

Thus, it should be taken into consideration that the results of our research are not "homogeneous", moreover, they are sometimes contradictory and require a deep analysis.

Nutritional status implies the level of providing the human body with energy and necessary nutrients, in other words, it means the nutritional condition of the person at a given moment or for a certain period of time. Therefore nutrition assessment has been defined as comprehensive approach that includes versatile diagnosis of human nutrition using medical, diet and drug histories, physical examination, anthropometric measurements, laboratory data [21]. If we simplify, there are three main models of nutrition: under nutrition, optimal nutrition and over nutrition [11]. Finally, deficient feeding or excess feeding both lead to malnutrition. More precisely, malnutrition should be considered as an acutely or chronically developed condition, as a nutrition state with different "degree of overnutrition or undernutrition with or without inflammatory activity", with physical and functional changes [21]. Though nowadays malnutrition is considered as synonym of undernutrition and can be defined as "a state resulting from lack of intake or uptake of nutrition that leads to altered body composition (decreased fat free mass) and body cell mass leading to diminished physical and mental function and impaired clinical outcome from disease." [9, 31]

Malnutrition is a diagnosis [9,10,15,18,21,25,34]. First of all, it is necessary to determine who is at risk of malnutrition using validated risk screening tools [9,10,15,21,29]. It should be noted that BMI, weight loss, dietary intake, also, albumin and total lymphocyte count (TLC) are the most commonly used as the selected nutrition screening and assessment instrument parameters [21]. Diagnostic methods also include measurements of mid arm circumference and mid-arm muscle area [15,18,21]. According to An ESPEN Consensus Statement, there is an alternative to diagnosing malnutrition based on body mass index. Within the second alternative view, weight loss, reduced BMI and reduced FFMI (Fat Free Mass Index) are the most valuable diagnostic criteria, which are visibly and accurately associated with malnutrition [9,10].

According to another approach within A.S.P.E.N. Consensus, malnutrition accurately reflect energy intake, loss of weight, muscle mass and subcutaneous fat, fluid accumulation and functional status and diagnosis is based on 2 or more criteria from six above listed characteristics [9,34]. Malnutrition is a multifactorial condition of human body, that's why undernutrition often is a reason and a result simultaneously, for example, lack of energy and nutrition is a high risk factor for different chronic diseases, which in turn lead to energy and nutrient deficiency. Starvation, progressive ageing (e.g. over 80 years), disease are possible causes of malnutrition - separately or together, e.g. ageing accompanied by chronic diseases [9,26].

Elderly are specific nutrition group with age-related physiologic and pathologic changes [12], with high risk of different chronic diseases. Therefore assessing of malnutrition in elderly, especially, protein energy malnutrition/undernutrition (PEM/PEU) assessment is a very important task for modern and future health care professionals. It is noteworthy that PEM/PEU implies condition with different clinical characteristics and without consensus on diagnostic criteria [10].

As has been said above, our research is the first study of the elderly nutrition in Georgia. Therefore we needed to select different indicators and use it for the first time in the Georgian population. For substantiated and correct conclusions, our reasoning was based on ABCD approach [9,18,21] of nutritional assessment. We discussed and appreciated, reviewed and summarized the results of our research in accordance with the internationally recognized and agreed diagnostic criteria [9,10,21,34].

The findings of our study have shown that the MNA -SF did not reveal the risk of malnutrition in healthy elderly. According to WHO normal weight standards [36], participants' BMI were >18.5kg/m^2 and did not indicate the risk of undernutrition. the MNA -SF did not reveal the malnutrition risk in healthy elderly. Based on many years of experience, low BMI is a significant determinant of morbidity and mortality in elderly [4], at the same time, excess BMI is associated with substantially shorter healthy and chronic disease-free life expectancy [32]. According to modern research and consensus [4,9,10], the recommended BMI for elderly is 20-22 kg/m^2 in different older age groups.

According to our findings, there were no one with BMI less than 22 kg/m^2 therefore BMI did not reveal malnutrition/undernutrition in our research group. However, here the question arises: should the BMI be considered as a undoubtedly reliable diagnostic criteria? According to our research, this question is legitimate. In general, the answer is not clear and unequivocal, especially in the case of elderly people. Why? Nowadays it is absolutely realistic conditions that cannot be identified by BMI alone: e.g. changes in weight status over four decades and similar trends of macronutrients and energy intake despite of BMI classes [37]; "metabolically healthy obesity" (MHO) [14], i.e. high BMI without increased cardiometabolic risks; "sarcopenic obese" i.e. obesity despite of low skeletal muscle mass; "obesity paradox" [22] i.e. obesity as paradoxical protector of several chronic diseases. There is an epidemic of obesity in modern society, so, despite of illness, malnourishment or considerable weight loss, the patient's body mass index can be normal at the moment of examination. Several researches have questioned the unequivocal indefinite credibility of this index. By M.J. Müller words, BMI is a historical, misleading indicator and "to avoid yesterday's thinking, we should move away from IBW and BMI" [22].

Inquiry and Examination of participants according to diagnostic criteria revealed that they had neither weight loss nor lack of muscle and subcutaneous fat. They had no visible signs of fluid accumulation (edema can mask weight loss) [34].

SF-BIA results have been demonstrated large quantities of extracellular water in comparison with intracellular water and low body cell mass. However, based on these data, our reasoning on fluid accumulation cannot be reliable because body composition was evaluated by single frequency BI analysis and SF-BIA is commonly used to estimate TBW and FFM using validated equations [16,17,27]. The main component of FFM is muscle mass, which define the ability to activate and human resources for energy expenditure and metabolism. Therefore fat free mass index more valuable indicator than BMI [10,13] and malnutrition is associated with FFMI lower than 15 and 17 kg/m^2 in women and men respectively.

According to our findings, TBW_{Eq} and FFMI data does not indicate malnutrition. Thus, according to the ABCD approach, the risk of malnutrition did not have been shown using standard anthropometric and clinical assessment in healthy elderly.

Biochemical/laboratory assessment revealed malnutrition in several cases. But Malnutrition is caused by different etiologic factors and implies condition with or without inflammation [9,21], These indices (serum albumin, TLC) are influenced from other conditions, e.g. inflammation. therefore albumin as visceral protein, especially alone, is not sufficiently reliable parameter for assessing nutritional status and malnutrition screening or diagnosis should not be based on visceral proteins highlights

[5,9,10]. TLC is an age-related indicator more than marker of malnutrition [5].

Based on our research findings, our discussing without energy intake and dietary assessment leads to conclusion that there was no obvious malnutrition risk in healthy elderly of Georgian population. And that is logical: our study participants were only practically healthy older people. However, after recent dietary/energy intake and estimated nutrients/energy requirements comparison picture was changed.

Insufficient energy intake is a malnutrition diagnostic criterion [21,34]. Dietary intake to estimated energy requirements ratio is recommended to estimate energy adequacy. After determining recent energy intake to estimated energy requirements ratio, we used 50, 75 and 100 percent thresholds according to malnutrition grade. If dietary EI/EER is 50% or less during 5 or more days, energy intake is considered severe acute malnutrition; if EI/EER is 75% or less during 1 month or more period of time, energy intake is considered severe chronic malnutrition. [9,34] that's why we formed so-called "energy consumption" subgroups with following ratio data "borders": over 100, over 75 including 100, over 50 including 75, 50 and below.

After the research group was divided into four subgroups and these subgroups were comparable to each other according to the indicators used in the study, the difference between them was not revealed, except for nutrients and energy consumption indicators**.** This fact once again reiterates our doubts that other diagnostic criteria may be misleading and unable to detect nutritional risks despite the lack of energy.

Considering the exclusion criteria of our study [1-3], in our research malnutrition can be discussed in the context of unmanifested or compensated chronic diseases, social or environmental circumstances but not in context of acute illness [31].

Of course, inadequate/insufficient data collecting (eg., one day 24-hour recall in alone) and underreporting risk is realistic during the diet and energy assessment, although we've considered it and, to minimize the above risks, we intentionally used: the exclusion criteria (e.g. Dementia, drug abuse); the several questionnaires simultaneously [30]; the daily and usual eating assessment using multiple pass approach 4-times (instead of recommended 3 times) [19] in nonconsecutive days with the help of a surrogate sources (for prevention of underreporting and protect from missing food and phantom food) and 42 item nonquantitative end-opened FFQ adapted to the population of Georgian elderly.

Therefore, we believe that the received results are notable. In particular, our study demonstrated the possibility of nutritional risk in practically healthy elderly. That's why the elderly nutritional status assessment needs comprehensive analysis and researchers should take into consideration energy intake as necessary diagnostic criteria for malnutrition in healthy elderly.

Exactly insufficient energy intake must be consider as a hidden risk in the elderly, which is not determined by the calculation of standard indices. This means that the burden of illness and complications in elderly is not unequivocally the age and the aging, but also the risk of hidden malnutrition.

Conclusion. Our research findings confirm that elderly are specific nutrition group with specific needs, accordingly, elderly are the part of population with specific approach for nutritional assessment.

The use modern assessment methods for evaluation of nutritional status and malnutrition risks of Georgian healthy elderly, allowed us to the develop and adapt of adequate approach considering specificity of Georgian population.

Malnutrition is a lack of nutrients and energy which leads to manifested or unmanifested results and several diagnostic criteria are used to determine it [9,10,15,18,21,25,34].

According to our research results, although there is the undernutrition of protein and energy in certain groups of participants, neither malnutrition screening tool nor BMI and FFMI as the highest trustworthy diagnostic criteria do not reflect real condition.

This will make us think that the BMI, FFMI, MUC (MUAC) or AMA, weight, muscle mass or subcutaneous fat loss assessment is not sufficient for the comprehensive assessment of the risk of malnutrition in healthy elderly. It is necessary to evaluate energy intake and to determine whether this energy is enough for a particular individual, because it may be hiding inadequate energy intake beyond the normal indicators of nutritional status.

The findings of our research suggest that, predictively significant malnutrition can be left unattended, overlooked and undiagnosed without of energy intake assessment in practically healthy elderly. If we consider that malnutrition is the nutrition imbalance condition - as the result of inadequate food and nutrient, accordingly, inadequate energy intake, then recent intake and estimated requirements comparison is the best criterion for defining malnutrition.

Obviously, better understanding of the issue requires further research. However, based on the results of our study, we can say: health care professionals should always consider general features of elderly people - age-related physiological and pathological changes.

Undoubtedly, healthy elderly people are not patients with health-related difficulties, therefore they do not have obvious signs of malnutrition, but presumably they often have a nutritional risk-containing condition the assessment of which is important for prediction their health, longevity and quality of life in the long term perspective.

REFERENCES

1. მ. მალაზონია. ნუტრიციული სტატუსის დიეტ-შეფასებისთვის აუცილებელი კითხვარის შემუშავება ქართული პოპულაციის ხანდაზმულ პირებში, მეთოდური სახელმძღვანელო პრაქტიკოსი და მკვლევარი მედიკოსებისთვის. Publisher: D. Tvildiani Medical University Press; თბილისი: 2018; 1-76.
2. Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N., Compilation, development and adaptation of dietary assessment tools for elderly in Georgia, Georgian Medical News (in press)
3. Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N., Direct measured and alternative anthropometric indices in Georgian healthy elderly: reliability/validity of assessment tools, Georgian Medical News (in press)
4. Bahat G, Tufan F, Saka B et al, Which body mass index (BMI) is better in the elderly for functional status? // Arch Gerontol Geriatr. 2012 Jan-Feb;54 (1):76-81.
5. Bharadwaj S, Ginoya S, Parul T. et al, Malnutrition: Laboratory markers vs nutritional assessment // Gastroenterology Report, 4(4), 2016, 272-280.
6. Block G. 1989. "Human dietary assessment: Methods and issues"// Preventive Medicine 18;653-660.
7. British Association of Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN), Nutritional Assessment, BDA nutrition and dietetic care process (BDA, 2012), updated 2016 https://www.bapen.org.uk/nutrition-support
8. Bruijn B, Chitanava M, Ageing and older persons in Georgia,

An Overview Based on the 2014 General Population Census Data, Tbilisi 2017, National Statistics Office of Georgia, United Nations Population Fund (UNFPA) Office in Georgia.
9. Cederholm T, Barazzoni R et al, ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // Clinical Nutrition 36 (2017) 49-64.
10. Cederholm T, Bosaeus I, Barzzoni R, et al., Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement // Clinical Nutrition 34 (2015) 335-340.
11. Devlin T.M., Textbook of Biochemistry: With Clinical Correlations, 6th ed., 2006,ch.26-28.
12. Geissler C., Powers H. Human Nutrition". - 2005. - 11th ed., 319-335, 573-597.
13. Graf CE, Karsegard VL, Spoerri A. et al. Body composition and all-cause mortality in subjects older than 65 y // Am J Clin Nutr 2015;101:760-7.
14. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A. et al, Metabolically healthy obesity and risk of mortality// American Diabetes Association, Diabetes Care, volume 36, August 2013.
15. Jeejeebhoy KN, Keller H, Gramlich L. et al, Nutritional assessment: comparison of clinical assessment and objective variables for the prediction of length of hospital stay and readmission // Am J Clin Nutr doi: 10.3945/ajcn.114.098665. 2015, American Society for Nutrition.
16. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al, Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods, ESPEN guidelines // Clinical Nutrition 2004; 23: 1226-1243.
17. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al, Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice, ESPEN guidelines // Clinical Nutrition 2004; 23: 1430-1453.
18. Lee RD, Neiman DC, Nutritional assessment. 2-ed.; 1996: 1-659.
19. MA Y, Olendzki BC, Pagoto SL et al, Number of 24-Hour Diet Recalls Needed to Estimate Energy Intake // Ann Epidemiol. 2009; 19(8): 553–559.
20. McCance and Widdowson's The composition of foods, 6th summary ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge and the Food Standards Agency, London, pp.1-537.
21. Mueller C, Compher C, Ellen DM et al, Nutrition screening, assessment and intervention in adults, A.S.P.E.N. // Clinical Guidelines, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2011; 35(1): 16-24.
22. Müller MJ, Editorial, Ideal body weight or BMI: so, what's it to be? // Am J Clin Nutr 2016;103:1193-4.
23. Nestle Nutrition Institute A guide to completing the Mini Nutritional Assessment –Short Form (MNA-SF), http://www.swrwoundcareprogram.ca/Uploads/ContentDocuments/
24. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, Dietary Reference Intakes: The essential Guide to Nutrient Requirements. Institute of Medicine of the National Academies 2006; 82-93.
25. Phillips W, Coding for malnutrition in the adult patient: what the physician needs to know // Practical Gastroenterology, September 2014, Nutrition Issues in Gastroenterology, series №133.
26. Pirlich M, Schütz T, Kemos M. et al, Social risk factors for hospital malnutrition // Nutrition 2005;21(3):295-300.
27. Powers JS, Buchowski M. et al, Total body water in elderly adults – assessing hydration status by bioelectrical impedance analysis vs urine osmolarity // J Am Geriatr Soc. 2012 Feb; 60(2):388-390.
28. Preedy V.R. (editor), Handbook of Anthropometry: physical measures of human form in health and disease, Springer, Anthropometric aspects and common health problems in older adults, pp.1415-1433, Chapter 1 online: 12 January 2012.
29. Rabito El, Marcadenti A, da Silva Fink J, et al. Nutritional Risk Screening 2002. Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Screening Tool, and Malnutrition Universal Screening Tool are good predictors of nutrition risk in an emergency service // Nutr Clin Pract.2017; 32(4):526-532.
30. Shim JS, Oh K, Kim HC, Dietary assessment methods in epidemiologic studies, Epidemiol Health. 2014; 36: e2014009.
31. Sobotka L, editor. Basics in clinical nutrition. 4th ed. Galen; 2012; 1-723.
32. Stenholm S, Head J, Aalto V. et al, Body mass index as a predictor of healthy and disease-free life expectancy between ages 50 and 75: a multicohort study // Int J Obes (Lond), 2017; 41(5): 769-775.
33. United States Department of Agriculture (USDA), 5-step multiple-pass approach (24 hour recall)https://www.ars.usda.gov/northeast-area/beltsville-md-bhnrc/beltsville-human-nutrition-research-center/food-surveys-research-group/docs/
34. White JV., Guenter P, Jensen G, et al, Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition) // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2012; 36(3): 275-283.
35. WHO/Europe, Working towards universal health coverage in Georgia http://www.euro.who.int/en/countries/georgia/news/news/2018/6/working-towards-universal-health-coverage-in-georgia
36. WHO Expert Committee, Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. (WHO Technical Report Series, 854).
37. Yancy WS Jr, Wang CC, Maciejewski ML, Trends in energy and macronutrient intakes by weight status over four decades // Public Health Nutr. 2014; 17(2):256-65.

SUMMARY

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS AND MALNUTRITION RISK IN HEALTHY ELDERLY GEORGIANS

Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was: evaluation of nutritional status and malnutrition risks of Georgian healthy elderly, to use modern assessment methods according to our research goal, development and adaptation of adequate approach considering specificity of Georgian population.

Our research is the first study of nutritional status in Georgian elderly. Study group ≥ 60 y (n=75): men (n=14), women (n=61); Subgroup <75 y (n=64): men (n=9), women (n=55); Subgroup 75+ y (n=11): men (n=5), women (n=6). We first time used the standard and alternative anthropometric measurements, SF-BIA and validated equations for FFM (Kyle et al.) and TBW (Vache et al.); clinical, laboratory and dietary (adapted questionnaire) assessment. Estimated energy requirement (EER) was calculated using validated equation, research group was divided into 4 subgroups based on the diet energy intake to EER ratio (over 100%, >75 and ≤100%, >50 and ≤ 75%, ≤ 50%.).

The findings of our study have shown the number of research participants with malnutrition according to different indicators: BMI – 0; MUAC – 0; AMA – 4; FFMI – 1; Albumin - 12; TLC

- 38. Independet samples T test and ANOVA, Multiple Comparisons, Bonferroni, Paired Samples T test were used to compare variables. The difference between four subgroups was not revealed, except for nutrients and energy consumption indicators**.** Although there is the undernutrition of protein and energy in certain groups of participants, neither malnutrition screening tool (MNA-SF score 12-14) nor BMI and FFMI as the highest trustworthy diagnostic criteria do not reflect real condition. Predictively significant malnutrition can be left unattended, overlooked and undiagnosed without of energy intake assessment in practically healthy elderly. Therefore, he comparison of recent energy intake and estimated energy requirement is the best criterion for defining malnutrition.

Keywords: elderly, malnutrition, undernutrition, nutritional status assessment, dietary energy intake, anthropometry, alternative anthropometry, demispan, body mass index, fat free mass index, bioimpedance, dietary questionnaire.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА И РИСКА МАЛЬНУТРИЦИИ У ЗДОРОВОЙ ПОЖИЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ ГРУЗИИ

Малазония М.О., Двали Г.Н., Табагари С.И., Табагари Н.С.

Медицинский университет Давида Твилдиани, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явились оценка нутриционного статуса и риска мальнутриции здоровых пожилых лиц в Грузии с использованием современных методов оценки и разработка адекватного подхода с учетом особенностей грузинской популяции.

Исследованы пожилые лица в возрасте Исследуемая группа ≥60 лет (n=75): 14 мужчин, 61 женщина; подгруппа <75 лет (n=64): 9 мужчин, 55 женщин; подгруппа +75 лет (n=11): 5 мужчин, 6 женщин. Впервые использованы стандартные и альтернативные антропометрические измерения, одночастотный биоимпеданс-анализ и формулы для вычисления свободной от жира массы (СОМ) (Kyle et al.) и общего количества массы тела (Vache et al); а также клиническая, лабораторная и диет-оценка. Предполагаемые энергетические потребности (ПЭП) вычислены с помощью формулы. Исследуемую группу разделили на 4 подгруппы с учетом соотношения полученной диетической энергии с ПЭП (>100%, >75 и ≤100%, >50 и ≤75%, ≤50%).

Результаты проведенного исследования выявили количество участников, имеющих риск мальнутриции, в соответствии с различными индикаторами: индекс массы тела (ИМТ) – 0; окружность средней части плеча – 0; площадь мышцы плеча – 4; индекс СОМ – 1; альбумин - 12; общее количество лимфоцитов - 38. Тесты многократного сравнения независимых и парных образцов использованы для сравнения переменных. Различие между подгруппами выявлено только по индикаторам потребления энергии и нутриентов. Несмотря на недостаток энергии и белка в некоторых группах, ни инструмент скрининга (короткая форма мини нутриционной оценки, 12-14 баллов), ни ИМТ и индекс СОМ не отразили реального состояния. Вне оценки потребляемой энергии, прогнозируемая значительная мальнутриция может остаться без внимания, незамеченной и не диагностированной у здоровых пожилых людей. Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что сравнение полученной энергии с предполагаемой потребностью является лучшим критерием для определения мальнутриции.

რეზიუმე

ნუტრიციული სტატუსის შეფასება და მალნუტრიციის რისკი ქართული პოპულაციის ჯანმრთელ ხანდაზმულებში

მ.მალაზონია, გ.დვალი, ს.თაბაგარი, ნ.თაბაგარი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქართული პოპულაციის ჯანმრთელ ხანდაზმულ პირებში ნუტრიციული სტატუსის და მალნუტრიციის რისკის შეფასება, ადექვატური მიდგომის შემუშავება და ადაპტაცია ქართული პოპულაციის თავისებურების გათვალისწინებით.

სტატიაში წარმოადგენილია ნუტრიციული სტატუსის პირველი კვლევა ქართველ ხანდაზმულებში. საკვლევი ჯგუფი ≥60წ (n=75): 14 მამაკაცი, 61 ქალი; ქვეჯგუფი <75წ (n=64): 9 მამაკაცი, 55 ქალი; ქვეჯგუფი 75+წ (n=11): 5 მამაკაცი, 6 ქალი. კვლევაში პირველად იყო გამოყენებული სტანდარტული და ალტერნატიული ანთროპომეტრიული გაზომვები, ერთსიხშირიანი ბიოიმპედანსის ანალიზი და ფორმულები ცხიმისგან თავისუფალი მასის (ცთმ) (Kyle et al.) და სხეულის წყლის საერთო რაოდენობის (Vache et al) გამოსათვლელად. ჩატარდა ლინიკური, ლაბორატორიული და დიეტ-შეფასება. სავარაუდო ენერგეტიკული მოთხოვნილება (სემ) გამოთვლილი იყო სანდო ფორმულით, საკვლევი ჯგუფი გაყოფილი იყო 4 ქვეჯგუფად დიეტით მიღებული ენერგიისა და სემ თანაფარდობის გათვალისწინებით (>100%, >75 და ≤100%, >50 და ≤ 75%, ≤50%).

კვლევის შედეგებმა აჩვენა მალნუტრიციის რისკის მქონე კვლევის მონაწილეთა რაოდენობა სხვადასხვა ინდიკატორის შესაბამისად: სხეულის მასის ინდექსით (სმი) – 0; შუამხრის გარშემოწერილობით – 0; მხრის კუნთის ფართით – 4; ცთმ ინდექსით – 1; ალბუმინით - 12; ლიმფოციტების საერთო რაოდენობით - 38. დამოუკიდებელი ნიმუშების, მრავალჯერადი შედარების და დაწყვილებული ნიმუშების ტესტები გამოყენებული იყო ცვლადების შესადარებლად. ნუტრიენტებისა და ენერგიის მოხმარების ინდიკატორების გარდა, ქვეჯგუფებს შორის განსხვავება არ გამოვლინდა. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთ ჯგუფში იყო ენერგიისა და ცილის უკმარობისა, არც სკრინინგის ხელსაწყომ (ნუტრიციული შეფასების მოკლე ფორმა 12-14 ქულა), არც სმი და ცთმ ინდექსმა არ ასახა რეალური მდგომარეობა. მოხმარებული ენერგიის შეფასების გარეშე, პროგნოზულად მნიშვნელოვანი მალნუტრიცია შეიძლება დარჩეს უყურადღებოდ, შეუმჩნეველი და არადიაგნოსტირებული პრაქტიკულად ჯანმრთელ ხანდაზმულებში. ამიტომ ენერგიის მოხმარების და სავარაუდო მოთხოვნილების შედარება წარმოადგენს საუკეთესო კრიტერიუმს მალნუტრიციის დასადგენად.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ И СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

[1]Яворская В.А., [1]Гребенюк А.В., [1]Северин Ю.В., [2]Кривчун В.М.

[1]Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра невропатологии и нейрохирургии;
[2]Городская клиническая больница №7, Харьков, Украина

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ или neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) – группа заболеваний центральной нервной системы, в основе возникновения которых лежит хронический воспалительный демиелинизирующий процесс с возникновением каналопатии белка аквапорина-4 и аномального гуморального иммунного ответа в зонах с интенсивной экспрессией этого белка - миелин зрительного нерва, спинного мозга, гипоталамуса, перивентрикулярного пространства, ствола головного мозга [1,2,4,9,16,30,31].

В эту группу в настоящее время относят следующие заболевания [30,31]:

1) оптиконевромиелит (ОНМ) или болезнь Девика;
2) оптикоспинальный рассеянный склероз;
3) оптический неврит или продольно-распространенный миелит, ассоциированный с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, синдром Шегрена);
4) оптический неврит или миелит, ассоциированный со «специфическими» для ОНМ повреждениями головного мозга (гипоталамус, перивентрикулярное пространство, ствол головного мозга);
5) серонегативные (по антителам к аквапорину-4) случаи ЗСОНМ.

Ранее к ЗСОНМ относили только ОНМ или болезнь Девика, при котором развиваются синдромы неврита зрительного нерва (НЗН) и/или продольно-поперечного миелита [3, 22]. Интенсивные исследования последних лет позволили выявить, что кроме вышеперечисленных синдромов могут возникать и другие поражения головного мозга − гипоталамуса, перивентрикулярного пространства, ствола головного мозга, с вовлечением дорсальных отделов продолговатого мозга − area postrema.

В течение длительного времени ОНМ рассматривали как вариант рассеянного склероза (РС) и даже называли азиатским РС или оптикоспинальным РС в связи со схожими первичными признаками и симптомами дебюта [5]. Открытие высокоспецифичного молекулярного биомаркера заболевания – антител NMO-IgG (Neuromyelitis Optica – Immunoglobulin G) в 2004 году и его мишени – белка водного канала аквапорина-4 (AQP4) в 2005 году позволили рассматривать ОНМ как самостоятельную нозологическую единицу [20].

По данным литературы, ЗСОНМ встречаются чаще в странах Юго-Восточной Азии у 1-4,4 человека на 100 000 случаев и поражает преимущественно женщин (соотношение между мужчинами и женщинами – 7,8:1-9:1). Средний возраст пациентов – 39 лет, однако может встречаться в детском и пожилом возрасте [2].

Этиопатогенез. В основе ЗСОНМ лежит возникновение каналопатии аквапорина-4 и аномального гуморального иммунного ответа.

Аквапорин-4 (AQP4) относится к белку семейства аквапоринов и является селективным транспортером воды, участвуя в регуляции водного баланса ЦНС. Наибольшая его концентрация обнаруживается в зрительном нерве, хиазме, гипоталамусе, перивентрикулярных областях, стволе, сером веществе спинного мозга, что обуславливает возникновение характерной клинической симптоматики при ЗСОНМ [6].

Специфические антитела (NMO-IgG) вырабатываются на периферии, затем проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связываются с белком AQP4. Это приводит к нарушению клеточных механизмов транспорта воды, повреждению ГЭБ, возникновению воспаления и демиелинизации с последующим некрозом олигодендроцитов и нейронов, их кистозной дегенерацией. Клинически этот процесс манифестируется выраженной неврологической симптоматикой, которая плохо регрессирует.

В патогенезе ОНМ также имеют значение и аутоантитела к белкам миелина – гликопротеину олигодендроцитов (МОГ) [13].

Патоморфология. При ЗСОНМ возникает демиелинизация и некроз в белом и сером веществах, аутоиммунное воспаление по типу васкулита. В спинальных очагах воспаления определяется гиалинизация сосудов. В очаге содержатся макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, эозинофилы, компоненты комплемента и иммуноглобулина [3].

В хронических очагах воспаления развивается глиоз, атрофия нервной ткани с последующей ее кистозной дегенерацией [3].

Типы течения. Течение заболевания может быть монофазным (встречается примерно в 20% случаев) и рецидивирующим (80% случаев) [3]. При монофазном типе продольно-поперечный миелит и НЗН развиваются одновременно, их повторные эпизоды не регистрируются.

При рецидивирующем типе атаки НЗН и миелита могут повторяться спустя недели или даже года [3].

Клиника. Более чем в половине случаев триггером развития аутоиммунного процесса могут служить вирусные инфекции, такие как ОРВИ, вирус Эпштейна-Барр, Герпес Зостер и эпидемический паротит. В последствие развиваются синдромы НЗН и/или продольно-поперечного миелита [3,22].

Обычно НЗН предшествует миелиту в 80% случаев. В некоторых случаях поражения возникают одновременно, но чаще разграничены временным интервалом (месяцы, годы, десятилетия). Симптоматика ОНМ обычно развивается в течение нескольких дней и длительно регрессирует с сохранением остаточного неврологического дефицита [26].

Оптический неврит проявляется следующей симптоматикой [21]:

• амавроз на один или оба глаза, полный или частичный;
• нарушение цветочувствительности;
• позитивные зрительные феномены (зигзаги, огни, пятна, мерцания);
• болевой синдром в орбитальной области.

Поражение спинного мозга может протекать также в изолированной форме в виде острого частичного продольно-поперечного распространенного миелита протяженностью 3 и более вертебральных сегмента. Клиническая картина, как правило, представлена грубыми двигательными, чув-

Таблица 1. Диагностические критерии заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) для взрослых пациентов

Диагностические критерии* ЗСОНМ *с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG)
1. Не менее 1 ключевого клинического симптома 2. Положительный тест на AQP4-IgG с использованием наилучшего метода обнаружения (метод клеточной презентации антигена) 3. Исключение альтернативных диагнозов.
Диагностические критерии ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ с неизвестным статусом AQP4-IgG
1. Не менее 2 ключевых клинических симптомов, возникающих в результате одной или нескольких клинических атак и отвечающих всем следующим требованиям: а. как минимум 1 ключевой клинический симптом должен быть: или неврит зрительного нерва, или острый миелит с продольным обширным поперечным поражением спинного мозга (ПОППСМ), или синдром area postrema. б. Распространение в пространстве (2 или более различных ключевых клинических симптомов) с. Выполнение МРТ при необходимости
2. Отрицательные тесты для AQP4-IgG с использованием наилучшего метода обнаружения или если тестирование недоступно
3. Исключение альтернативных диагнозов.
Ключевые клинические симптомы 1. Оптический неврит 2. Острый миелит 3. Синдром поражения area postrema: эпизод необъяснимой икоты или тошноты и рвоты. 4. Острый стволовой синдром. 5. Симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный клинический синдром с типичным для ЗСОНМ МРТ-поражением диэнцефальной области. 6. Симптоматический церебральный синдром с типичными для ЗСОНМ поражениями головного мозга.
Дополнительные требования к МРТ для ЗСОНМ без AQP4-IgG и для ЗСОНМ с неизвестными статусом AQP4-IgG.
1. Острый неврит зрительного нерва: МРТ головного мозга (a) не имеет изменений или неспецифические изменения белого вещества. **ИЛИ** (b) выявление поражений на Т2-гиперинтенсивных изображениях или поражений, накапливающих гадолиний на Т1-взвешенных изображениях, которые занимают более 1/2 длины зрительного нерва или вовлекают хиазму.
2. Острый миелит: требуется соответствующее интрамедуллярное поражение на МРТ, распространяющееся на 3 и более смежных сегмента (ПОППСМ) **ИЛИ** наличие фокальной атрофии спинного мозга в 3-х и более смежных сегментах у пациентов с острым миелитом в анамнезе.
3. Синдром поражения area postrema: требуется наличие соответствующих дорсальных повреждений продолговатого мозга/зоны area postrema
4. Острый стволовой синдром: требуется наличие соответствующих повреждений периэпендимальных отделов ствола головного мозга.

ствительными и сфинктерными расстройствами, которые в большинстве случаев не регрессируют. При рецидивирующем миелите в трети случаев наблюдаются пароксизмальные мышечные спазмы, симптом Лермитта, явления радикулопатии.

При поражении продолговатого мозга может наблюдаться неукротимая икота, тошнота, рвота как следствие вовлечения в патологический процесс area postrema (хеморецепторная зона специализированной, обильно кровоснабжаемой эпендимы, находящейся в стволе мозга, каудальнее triginum n.vagi, участвует в регуляции уровня электролитов ликвора, реакциях рвоты и кашля, сердечных сокращений) [1]. Согласно современных критериев диагностики, синдром поражения area postrema является третьим по частоте после НЗН и миелита ключевым проявлением ЗСОНМ.

При поражении головного мозга могут наблюдаться прозопарез, боль по ходу тройничного нерва, двоение в глазах, птоз верхнего века. Поражение гипоталамуса и околоводопроводного вещества проявляется явлениями энцефалопатии и эндокринопатии. Пациенты предъявляют жалобы на головную боль, головокружение, потерю слуха. Нарушается менструальная функция, возникает галакторея и гиперпролактинемия.

С каждой последующей атакой неврологический дефицит накапливается, приводя к тяжелой инвалидизации пациентов [1,18].

Потеря зрения при ЗСОНМ по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) коррелирует с атрофией нервных волокон сетчатки. Микрокистозный макулярный отек во внутреннем ядерном слое сетчатки служит биомаркером ЗСОНМ [10].

Для оценки степени выраженности неврологических расстройств у пациентов применяется расширенная шкала EDSS (с англ. Expanded Disability Status Scale), как и при РС.

Постановка диагноза ЗСОНМ основывается на диагностических критериях заболеваний спектра оптиконевромиелита, разработанных в 2015 г. международной группой под руководством D. Wingerchuk (таблицы 1-3) [30].

Диагностика ЗСОНМ базируется на данных неврологического осмотра, результатов нейровизуализации и лабораторных (серологических) тестов.

Серопозитивные пациенты с изолированным НЗН или поперечным миелитом в настоящее время классифицируются как имеющие ЗСОНМ, с высоким риском перерастания в ОНМ [31]. Согласно новым диагностическим критериям, перечень ЗСОНМ включает в себя не только серопозитивные, но и серонегативные случаи. Приблизительно у 20-25% пациентов без антител к аквапорину-4 (AQP4-IgG-серонегативные) присутствуют антитела к миелин-олигодендроглиоцитарному гликопротеину (MOG-IgG-серопозитивные).

Таблица 2. Красные флаги: нетипичные для ЗСОНМ

Красные флаги (клинические / лабораторные)
1. Клинические особенности и лабораторные данные - прогрессирующее клиническое течение (неврологическое ухудшение, не связанное с атаками, подозрение на РС) - атипичное время для атаки: менее 4 часов (исключить ишемию/ инфаркт спинного мозга); продолжающееся ухудшение более 4 недель после начала атаки (исключить саркоидоз или новообразование) - частичный поперечный миелит, особенно если он не соответствует МРТ характеристикам ПОППСМ (исключить РС) - наличие олигоклональных полос в ЦСЖ (встречаются в <20% случаев при ОНМ и в >80% случаях при РС)
2. Наличие коморбидных заболеваний, которые могут сопровождаться симптоматикой, имитирующей ОНМ. - саркоидоз, подтвержденный или предполагаемый по клиническим, радиологическим или лабораторным данным (например, аденопатия средостения, лихорадка и ночная потливость, повышение уровня ангиотензин-превращающего фермента или интерлейкина-2 в сыворотке крови) - онкологический процесс, подтвержденный или предполагаемый по клиническим, радиологическим или лабораторным данным; исключить лимфому или паранеопластическое заболевание (например оптическая невропатия или миелопатия, ассоциированнная с коллапсин реактивным медиатором протеина-5, или анти-Ма-ассоциированный диэнцефальный синдром) - хроническая инфекция, подтвержденная или предполагаемая по клиническим, радиологическим или лабораторным данным (например, ВИЧ, сифилис)
Красные флаги (конвенционная нейровизуализация)
1. Головной мозг а. наличие на Т2-взвешенных изображениях МРТ, изменений, типичных для РС - очаги, расположенные перпендикулярно боковой поверхности желудочка (пальцы Даусона) - очаги, прилегающие к боковому желудочку в нижней височной доле - юкстаакортикальные очаги с вовлечением подкорковых U-волокон - корковые очаги б. изменения на МРТ, указывающие на заболевания, отличные от РС и ОНМ. -очаги с длительным (>3 мес.) накоплением гадолиния
2. Спинной мозг - характеристики, более характерные для РС, чем для ЗСОНМ - поражения менее 3-х смежных сегментов спинного мозга в сагиттальных проекциях на Т2-взвешенных изображениях. - повреждения, расположенные преимущественно (70%) в периферических отделах спинного мозга на аксиальных Т2-взвешенных изображениях - диффузное, нечеткое изменение сигнала на Т2-взвешенных изображениях (иногда встречается при длительном или прогрессирующем течение РС)

Лечение. Во время обострения проводится внутривенная пульс-терапия кортикостероидами (КС) и/или обменный плазмаферез (ОП) [11]. Назначение КС с первых дней заболевания и в течение 3-5 дней способствует минимизации потери аксонов [17]. При недостаточной их эффективности рекомендовано проведение 5-7 сеансов ОП [25]. ОП можно рассматривать как лечение первой линии при тяжелом течении заболевания, а его отсроченное назначение коррелирует с неблагоприятными исходами [14]. Проведение поддерживающих сеансов ОП также показано при стероид-рефрактерном рецидивирующем течении для стабилизации заболевания [14].

Для профилактики рецидивов препаратом первой линии является азатиоприн, микофенолата мофетил и ритуксимаб [27,3]. Их комбинация с низкодозовыми КС показала большую эффективность [12]. Есть сообщения об эффективности внутривенной терапии иммуноглобулином [29], однако четких рекомендаций относительно продолжительности профилактического лечения по сей день нет.

Азатиоприн – иммуносупрессивный препарат цитостатического действия с высокой эффективностью предотвращения рецидивов ЗСОНМ [7]. Назначается вместе с преднизоном ежедневно перорально в дозе 2-3 мг/кг. Необходима настороженность в отношении развития миелодисплазии и лимфомы у пациентов.

Ритуксимаб (анти-CD20) – противоопухолевое средство из группы моноклональных антител. Применяется по 1 г внутривенно в 1-й и 14-й день, повторный курс каждые 6 месяцев. Необходим контроль количества клеток CD19 (<0,1% общего количества лимфоцитов) [8]. Терапия ритуксимабом может приводить к стойкой лейкопении и задней обратимой энцефалопатии [8].

Таблица 3. Нейровизуализационные характеристики ЗСОНМ

МРТ спинного мозга, острый период
ПОППСМ, ассоциирующееся с острым поперечным миелитом: - увеличенный сигнал на сагиттальных Т2-взвешенных изображениях (стандартные Т2 взвешенные изображения, протонная плотность или STIR последовательность), распространяющееся на 3 или более смежных сегмента спинного мозга. - преобладание поражения центральных отделов (более 70% поражения расположено в пределах серого вещества) - накопление гадолиния в очаге поражения на Т1-взвешенных изображениях (без специфического распределения или паттерна накопления контраста).
Другие характерные признаки, которые могут быть обнаружены - ростральное распространение поражения в ствол головного мозга - расширение/отек спинного мозга - снижение сигнала на Т1-взвешенных изображениях, соответствующего области повышенного сигнала на Т2-взвешенных изображениях.
МРТ спинного мозга, хроническая стадия - продольно распространяющаяся атрофия спинного мозга (четко демаркационная атрофия, распространяющаяся на >3-х смежных, полных сегмента и локализованная каудальнее определенного сегмента) с изменением фокального или диффузного Т2 сигнала, включающего атрофический сегмент, или без него.
МРТ зрительного нерва - одностороннее или двустороннее повышение сигнала на Т2 взвешенных изображениях или усиление накопления гадолиния на Т1 взвешенных изображениях в зрительном нерве или оптической хиазме; продольные повреждения (охватывающие более половины расстояния от орбиты до хиазмы) с вовлечением задних отделов зрительных нервов или хиазмы.
МРТ головного мозга: паттерны повреждений, типичные для ЗСОНМ (увеличение сигнала на Т2-взвешенных изображениях) - очаги в дорзальных отделах продолговатого мозга (особенно area postrema), или небольшие и локализованные, часто двусторонние или с распространением на верхние сегменты шейного отдела спинного мозга. - периэпендимальные поверхности четвертого желудочка в стволе головного мозга/мозжечке - очаги в гипоталамусе, таламусе или с вовлечением периэпендимальных поверхностей третьего желудочка - крупные сливные односторонние или двусторонние субкортикальные очаги или очаги, расположенные глубоко в белом веществе. - длинные (1/2 длины мозолистого тела или более крупные), диффузные, гетерогенные поражения мозолистого тела с признаками отека. Длинные повреждения кортикоспинального тракта, одно- или двусторонние, с вовлечением внутренней капсулой и ножек мозга. - обширные периэпендимальные очаги поражения головного мозга, часто накапливающие гадолиний.

Микофенолата мофетил – иммуносупрессивный препарат цитостатического действия, снижающий абсолютную частоту рецидивов при ОНМ [8,19,23]. Применяется по 1000 мг перорально два раза в день. Необходим контроль абсолютного количества лимфоцитов (цель: <1500/мл), функции почек и печени [28]. Побочные эффекты аналогичны азатиоприну.

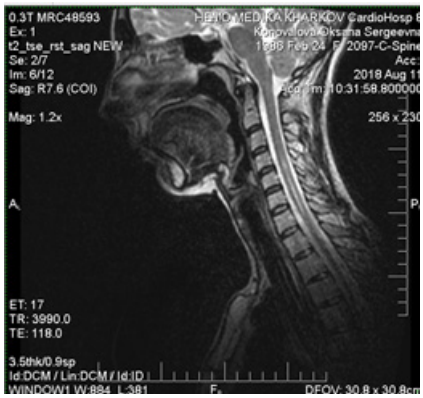
В настоящий момент проводятся клинические испытания новых препаратов - ингибиторов комплемента и нейтрофильной эластазы, блокаторов связывания AQP4-IgG с AQP4 [15,24], которые могут обеспечить эффективность лечения данного заболевания.

Прогноз. Исходы ЗСОНМ различны – от полного выздоровления и наличия ремиссий до самого неблагоприятного варианта с прогрессирующим ухудшением и смертью пациента.

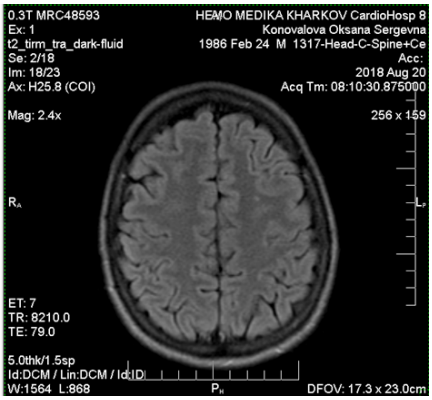
Приводим примеры собственных клинических наблюдений для демонстрации различных вариантов ЗСОНМ.

Больная К, 32 г. Жалобы: слабость в левых конечностях, больше в руке, снижение зрения на левый глаз.

Анамнез болезни: считает себя больной с июня 2018 г., когда резко снизилось зрение на левый глаз, появилась болезненность при движении левого глазного яблока. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга от 27.06.2018 г. – легкая внутренняя гидроцефалия. Проходила курс лечения в офтальмологическом отделении Областной клинической больнице с 02.07 по 12.07.2018 г. по поводу ретробульбарного неврита зрительного нерва левого глаза, с незначительной положительной динамикой. В конце июля 2018 г. отметила развитие слабости в левых конечностях, больше в руке. 20.08.2018 г. проведено МРТ шейного отдела позвоночника - признаки протяженного очагово-фокусного поражения спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника с наличием участков контрастного накопления демиелинизирующего характера (рис. 1а). МРТ головного мозга от 20.08.2018 г. - признаки единичных очагов в субкортикальном белом веществе головного мозга в обеих лобных долях (рис. 1б).



а



б

Рис. 1 а, б. Очагово-фокусное поражение спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника с наличием гиперинтенсивных участков демиелинизирующего характера (а); единичные очаги в субкортикальном белом веществе головного мозга в обеих лобных долях (б)

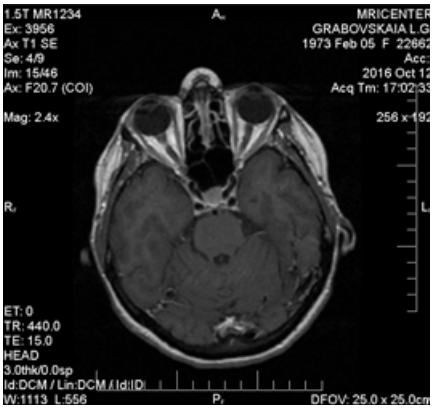


Рис. 2. Очаговое поражение зрительного нерва справа

В неврологическом статусе: глазные щели S=D, зрачки D=S, Фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично. Глоточный рефлекс сохранен. Язык по средней линии. Мышечный тонус не изменен. Мышечная сила снижена в левой руке до 3 б., в левой ноге до 4 б. Сухожильные рефлексы с рук D<S высокие с ног D<S высокие. Симптом Бабинского с 2 сторон. В пробе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Нарушений чувствительности не выявлено.

Осмотр окулиста 31.08.2018 г. – частичная атрофия зрительного нерва обоих глаз (OS>OD).

04.09.2018 г. исследование крови на антитела к аквапорину 4 – титр антител 1:320 (норма<1:10).

Таким образом, характерное начало и клинические проявления заболевания в виде неврита зрительного нерва с последующим присоединением продольно-поперечного миелита, подтвержденного результатами МРТ, а также наличие положительного теста на антитела к аквапорину-4 в сыворотке крови, позволили установить окончательный диагноз − оптиконевромиелит со зрительными нарушениями, левосторонним гемипарезом.

Следующий клинический случай был более сложный в диагностическом плане.

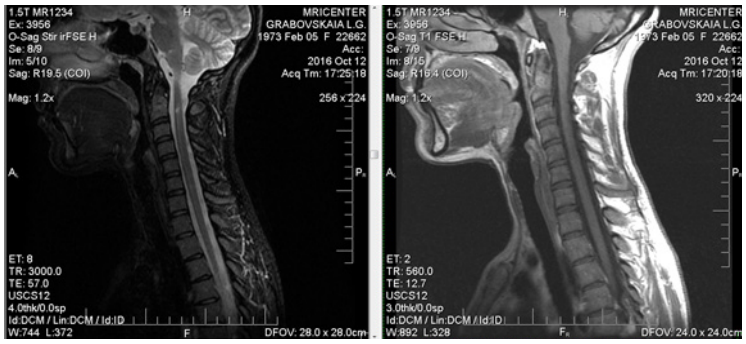
Больная Г. 45 лет. Жалобы: слабость в ногах, больше в правой, снижение чувствительности в левой ноге, нарушение походки, общая слабость, онемение в грудном отделе позвоночника опоясывающего характера, частые позывы к мочеиспусканию.

Анамнез болезни: Считает себя больной с середины июня 2015 г., когда стала отмечать ощущение онемения в стопах. Затем присоединились боли опоясывающего характера в грудном отделе позвоночника, стало подниматься онемение, появились интенсивные простреливающие боли в ногах и руках, зуд в области шеи и грудной клетки, задержка при мочеиспускании, появились герпетические высыпания в шейном и грудном отделах позвоночника (принимала в течение 10 дней ацикловир 800 мг 5 раз в день). Выполнено МРТ шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника, выявлены очаговые изменения в шейном отделе позвоночника, вероятнее всего, воспалительного генеза. Ранее (17.10.14 г.) пациентке выполнено МРТ головного мозга в связи с частой головной болью. По данным исследования – МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии. В июле 2015 г. прошла курс стационарного лечения в Городской клинической больнице №7, установлен вирусный миелит с двусторонней пирамидной недостаточностью, чувствительными и сфинктерными расстройствами. Постгерпетический полиганглионеврит, стойкий выраженный болевой синдром. Проводилась пульс-терапия солумедролом, биовен. Выписана с положительной динамикой.

В октябре 2016 г. развилась слабость в ногах, снизилось зрение на правый глаз. 12.10.2016 г. проведено МРТ головного и спинного мозга: очаговое поражение зрительного нерва справа (рис. 2) и спинного мозга (рис.3), как проявление демиелинизирующего заболевания (учитывая локализацию, вероятно, как проявление оптиконевромиелита). После введения контрастного вещества отмечалось усиление МР-сигнала от очагов в зрительном нерве и спинном мозге на уровне Th1-Th2.

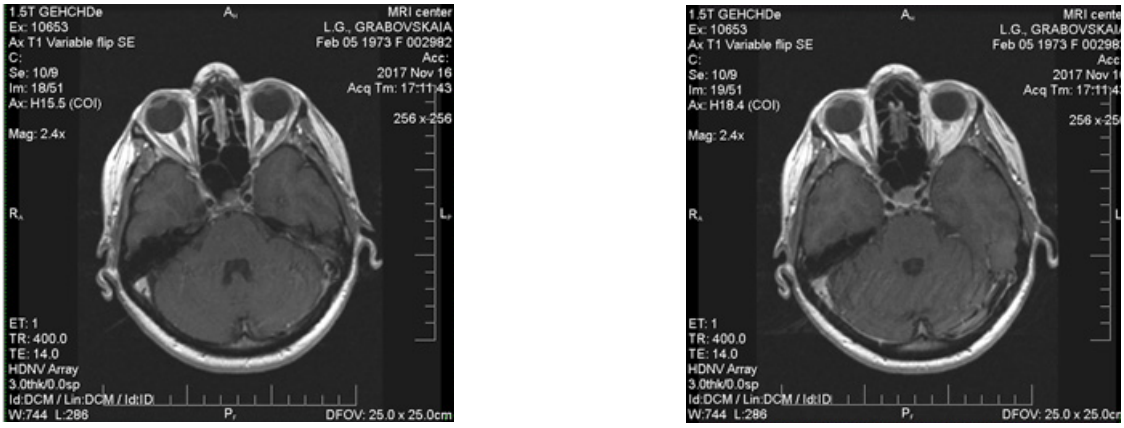
Пациентке проведен анализ на титр антител к аквапорин-4 IgG. Поскольку результат был негативный (<1:10), выставлен диагноз: рассеянный склероз, ремиттирующее течение, с нижним парапарезом, нарушением акта ходьбы и чувствительности (EDSS 3.5 б). Проведена пульс-терапия солумедролом. Больная выписана с улучшением, восстановилась сила в ногах, сохранялись чувствительные нарушения.

16 ноября 2017 г. на МРТ головного мозга отмечается очаговое поражение зрительного нерва слева и справа (рис. 4а), более продолженное поражение зрительного нерва справа (рис. 4б).



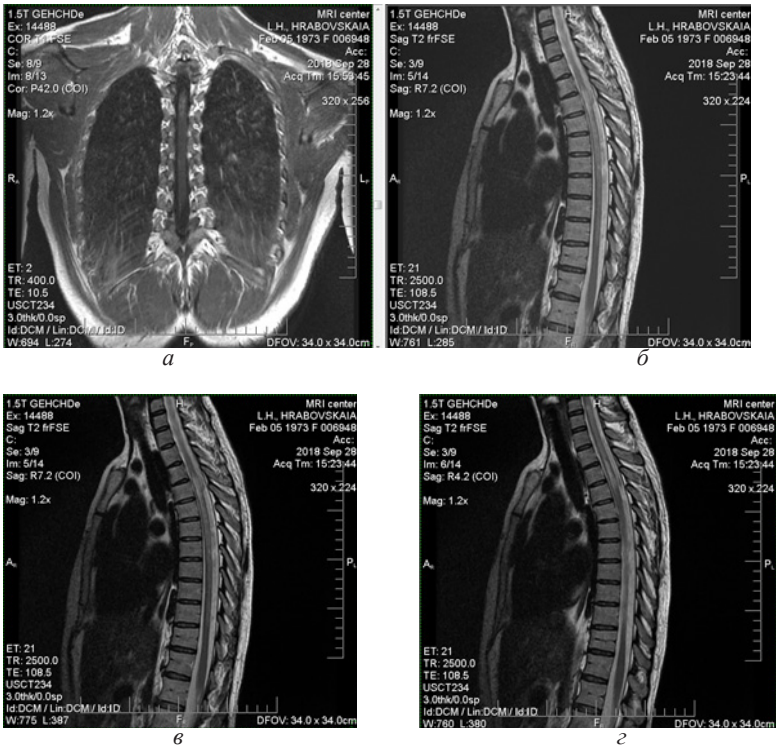
а *б*

Рис. 3 а,б. Очаговое поражение спинного мозга



а *б*

Рис. 4 а, б. Очаговое поражение правого и левого зрительных нервов



а *б*

в *г*

Рис. 5 а, б, в, г. МР-признаки протяженного очагово-фокусного поражения нижне-шейного и грудного отделов спинного мозга (а, б, в, г) с признаками активности (а)

24.09.2018 г. появилась слабость в правой ноге, наросло онемение в левой ноге и в туловище, ощущение стягивания в грудном отделе позвоночника. Госпитализирована в ГКБ №7. 28.09.2018 г. проведено МРТ с нижнешейного (с уровня С5) до грудного отделов позвоночника – МР-признаки очагового поражения спинного мозга, как проявление де-

миелинизирующего заболевания, больше совпадает с оптиконевромиелитом (рис. 5), с признаками активности, отрицательная динамика в сравнении с предыдущим МРТ исследованием.

Таким образом, учитывая данные МРТ (очагово-фокусное поражение зрительных нервов и спинного мозга), наличие 2 ключевых клинических синдромов (оптический неврит и острый миелит), отсутствие антител к аквапорин-4, следует предположить, что у данной пациентки не рассеянный склероз, а заболевание спектра оптиконевромиелита без антител к белку-аквапорин 4. Следовательно, стандартная терапия, изменяющая течение рассеянного склероза, ей не показана.

Выводы. Схожесть клинической симптоматики заболеваний из группы спектра оптиконевромиелита между собой и другими демиелинизирующими заболеваниями, такими как рассеянный склероз, рецидивирующий поперечный миелит, рецидивирующий ретробульбарный неврит, острый рассеянный энцефаломиелит, системная красная волчанка, саркоидо, часто осложняет постановку окончательного диагноза и требует комплексного подхода диагностики с учетом жалоб, анамнеза заболевания, данных неврологического осмотра, серологических тестов на выявление AQP4-IgG и MOG-IgG, данных нейровизуализации и инструментальных методов исследования. Постановка диагноза ЗСОНМ основывается на диагностических критериях заболеваний спектра оптиконевромиелита по D. Wingerchuk и соавт. [30], что позволяет исключить другую патологию и использовать принципиально отличающуюся терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулин И. С., Симанив Т. О., Коновалов Р. Н., Захарова М. Н. Поражение area postrema как причина неукротимой икоты, тошноты и рвоты при заболеваниях оптикомиелитного спектра (наблюдение из практики) // Журн. неврологии и психиатрии.– 2017.– № 10, вып. 2.– С. 21–23.
2. Бушуева Н. Н. Синдром Девика (оптикомиелит) при рассеянном склерозе / Н. Н. Бушуева, Е. С. Стоянова // Офтальмологический журн.– 2012.– № 3.– С. 83–86.
3. Мироненко Т. В. Оптикомиелит (болезнь Девика). Научный обзор и собственное клиническое наблюдение / Т. В. Мироненко, И. В. Хубетова // Междунар. неврологический журн.– 2015.– № 1 (71).– С. 141–147.
4. Яворская В.А., Гребенюк А.В., Северин Ю.В. Современные данные об оптиконевромиелите, или болезни Девика // Міжнародний медичний журнал. – 2018. – № 4. – С. 47-53.
5. Barhate K. S. A clinical and radiological profile of neuromyelitis optica and spectrum disorders in an Indian cohort / K. S. Barhate, M. Ganeshan, B. S. Singhal // Ann. Indian. Acad. Neurol.– 2014.– Vol. 17 (1).– P. 77–81.
6. Bennett J. L., de Seze J., Lana-Peixoto M. [et al.] Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: seeing differences through optical coherence tomography // Mult. Scler.– 2015.– Vol. 21.– P. 678–688.
7. Costanzi C., Matiello M., Lucchinetti C. F. [et al.] Azathioprine: Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica // Neurology.– 2011.– Vol. 77.– P. 659–666.
8. Damato V. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis / V. Damato, A. Evoli, R. Iorio // JAMA Neurol.– 2016.– Vol. 73.– P. 1342–1348.
9. Eshaghi A., Riyahi-Alam S., Saeedi R. [et al.] Classification algorithms with multi-modal data fusion could accurately distinguish neuromyelitis optica from multiple sclerosis // Neuroimage Clin.– 2015.– Vol. 7.– P. 306–314.
10. Gelfand J. M., Cree B. A., Nolan R. [et al.] Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuromyelitis optica // JAMA Neurol.– 2013.– Vol. 70.– P. 629–633.
11. Huang T. L., Lin K. H., Wang J. K., Tsai R. K. Treatment strategies for neuromyelitis optica / // Ci Ji Yi Xue Za Zhi.– 2018.– Oct.-Dec.; № 30 (4).– P. 204–208.
12. Kageyama T., Komori M., Miyamoto K. [et al.] Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica // J. Neurol.– 2013.– Vol. 260.– P. 627–634.
13. Kezuka T, Usui Y, Yamakawa N, M [et al.] Relationship between NMO-antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis // J Neuroophthalmol. – 2012. .– Vol. 32(2).– P.:107-10.
14. Khatri B. O., Kramer J., Dukic M. [et al.] Maintenance plasma exchange therapy for steroid-refractory neuromyelitis optica // J. Clin. Apher.– 2012.– Vol. 27.– P. 183–192.
15. Kleiter I. Present and future therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders / I. Kleiter, R. Gold // Neurotherapeutics.– 2016.– Vol. 13. – P. 70–83.
16. Lennon V. A., Wingerchuk D. M., Kryzer T. J. [et al.] A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis // Lancet.– 2004.– Vol. 364(9451) – P. 2106-2112.
17. Levin M. H. Optic neuritis in neuromyelitis optica / M. H. Levin, J. L. Bennett, A. S. Verkman // Prog. Retin. Eye Res.– 2013.– № 36.– P. 159–171
18. Martínez Lapiscina E. H., Sepúlveda M., Torres-Torres R. [et al.] Usefulness of optic coherence tomography to distinguish optic neuritis associated with AQP4 or MOG in neuromyelitis optica spectrum disorders // Ther. Adv. Neurol. Disord.– 2016.– Vol. 6.– P. 436– 440.
19. Mealy M. A., Wingerchuk D. M., Palace J. [et al.] Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: Multicenter study of treatment efficacy // JAMA Neurol.– 2014.– Vol. 71.– P. 324–330.
20. Mehdipour Dastjerdi R., Ashtari F., Shaygannejad M. [et al.] The pathologic and diagnostic in magnetic resonance imaging of brain and cervical spine of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder // Iran J. Neurol.– 2018.– Apr. 4, № 17 (2).– P. 58–63.
21. Merle H., Olindo S., Bonnan M. [et al.] Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114(4) – P. 810-815.
22. Pula J. H., Kattah J. C., Keung B. [et al.] Longitudinally extensive optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorder // J. Neurol. Sci.– 2014.– Vol. 345.– P. 209–112.– doi: 10.1016/j.jns.2014.07.049.
23. Torres J., Pruitt A., Balcer L. [et al.]. Analysis of the treatment of neuromyelitis optica // J. Neurol. Sci.– 2015.– Vol. 351.– P. 31–35. 26.
24. Tradtrantip L. Therapeutic cleavage of anti-aquaporin-4 autoantibody in neuromyelitis optica by an IgGselective proteinase / L. Tradtrantip, N. Asavapanumas, A. S. Verkman // Mol. Pharmacol.– 2013.– Vol. 83.– P. 1268–1275.
25. Trebst C., Jarius S., Berthele A. [et al.] Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) // J. Neurol.– 2014.– Vol. 261.– P. 1–6.
26. van Pelt E. D.,. Wong Y. Y. M, Ketelslegers I. A. [et al.] Neuromyelitis optica spectrum disorders: comparison of clinical

and magnetic resonance imaging characteristics of AQP4-IgG versus MOG-IgG seropositive cases in the Netherlands // Eur. J. Ophthalmol.– 2016.– Vol. 23.– P. 580–587.– doi: 10.1111/ene.12898.
27. Vodopivec I. Treatment of neuromyelitis optica / I. Vodopivec, M. Matiello, S. Prasad // Curr. Opin. Ophthalmol.– 2015.– Vol. 26.– P. 476–483.
28. Vodopivec I., Miloslavsky E. M., Kotton C. N., Cho T. A. A neurologist's guide to safe use of immunomodulatory therapies // Semin. Neurol.– 2014.– Vol. 34.– P. 467–478.
29. Wingerchuk D. M. Neuromyelitis optica: Potential roles for intravenous immunoglobulin / D. M. Wingerchuk // J. Clin. Immunol.– 2013.– Vol. 33 (Suppl 1).– P. 33–37.
30. Wingerchuk D. M., Banwell B., Bennett J. L. [et al.] International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders // Neurology.– 2015.– Vol. 85.– P. 177.
31. Wingerchuk D. M., Lennon V. A., Lucchinetti C. F. et al. The spectrum of neuromyelitis optica / // Lancet Neurol.– 2007.– Vol. 6.– P. 805–815.
32. Yamasaki R., Matsushita T., Fukazawa T. et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica // Mult. Scler.– 2016.– Vol. 22.– P. 1337–1348.

SUMMARY

NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS: A REVIEW OF MODERN DATA AND CLINICAL CASE REPORTS

[1]Yavorska V., [1]Hrebeniuk H., [1]Severyn Yu., [2]Kryvchun V.

[1]Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Neurology and Neurosurgery Department; [2] City Clinical Hospital No7, Kharkiv, Ukraine

The article presents current data on the issues of etiopathogenesis, pathomorphology, clinical course, diagnostic and treatment management of neuromyelitis optica spectrum disorders from the group of autoimmune demyelinating diseases. The data of own clinical cases are given.

Keywords: neuromyelitis optica, Devic's disease, aquaporin-4, etiopathogenesis, pathomorphology, clinical, diagnostic criteria, treatment.

РЕЗЮМЕ

ЗАБОЛЕВАНИЯ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ И СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

[1]Яворская В.А., [1]Гребенюк А.В., [1]Северин Ю.В., [2]Кривчун В.М.

[1]Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра невропатологии и нейрохирургии; [2]Городская клиническая больница №7, Харьков, Украина

В статье представлены современные данные по вопросам этиопатогенеза, патоморфологии, клинического течения, диагностической и лечебной тактике заболеваний спектра оптиконевромиелита из группы аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний. Приведены результаты собственных клинических наблюдений.

რეზიუმე

ოპტიკონევრომიელიტის სპექტრის დაავადებები: თანამედროვე მონაცემების მიმოხილვა და საკუთარი კლინიკური დაკვირვება

ვ.იავორსკაია, ა.გრებენიუკი, იუ.სევერინა, ვ.კრივჩუნი

ხარკოვის დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, ნევროპათოლოგიის და მეიროქირურგიის კათედრა; ქალაქის კლინიკური საავადმყოფო №7, ხარკოვი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია თანამედროვე მონაცემები ოპტიკონევრომიელიტის სპექტრის დაავადებათა ეტიოპათოგენეზის, პათომორფოლოგიის, კლინიკური მიმდინარეობის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ტაქტიკის საკითხებზე. აღწერილია საკუთარი კლინიკური დაკვირვების შედეგები.

THE EFFECT OF PHYSICAL THERAPY WITH USE OF MUSICAL ELEMENTS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

[1]Andrejeva J., [2]Kasradze M., [1]Misiukeviciute L., [1]Radziuviene R.

[1]Klaipeda University Faculty of Health Sciences Holistic Medicine and Rehabilitation Department;
[2]Klaipeda University Faculty of Health Sciences Nursing Department, Lithuania

Parkinson's disease (PD) is a long-term degenerative disorder of the central nervous system that mainly affects the motor system. The symptoms generally come on slowly over time. Thinking and behavioral problems may also occur. Dementia becomes common in the advanced stages of the disease. Depression and anxiety are also common occurring in more than a third of people with PD. Other symptoms include sensory, sleep, and emotional problems. There is no cure for Parkinson's disease [16]. The main motor symptoms are collectively called "parkinsonian syndrome". The cause of Parkinson's disease is generally unknown, but believed to involve both genetic and environmental factors. Those with a family member affected are more likely to get the disease themselves. There is also an increased risk in people exposed to certain pesticides and among those who have had prior head injuries while there is a reduced risk in tobacco smokers and those who drink coffee or tea. The motor symptoms of the disease result from the death of cells in the substantia nigra, a region of the midbrain. This results in not enough dopamine in these areas. The reason for this cell death is poorly understood, but involves the build-up of proteins into Lewy bodies in the neurons [8]. Four motor symptoms are considered cardinal in PD: tremor, rigidity, slowness of movement, and postural instability [7]. In the course of their disease, most patients with (PD) face mounting mobility deficits, including difficulties with transfers, posture, balance, and walking. This frequently leads to loss of independence, (fear of) falls, injuries, and inactivity, resulting in social isolation and an increased risk osteoporosis or cardiovascular disease [4]. Consequently, costs increase and quality of life decreases [14]. Physical therapy is often prescribed next to medical treatment. However, there are presently no guidelines for physical therapy in PD with practical recommendations [9]. There are indications that physical therapy might be effective in PD [15]. However, the evidence is inconclusive. This finding is due to the small number of patients enrolled in the studies, the methodological flaws in many studies, and the possibility of publication bias [9].

Material and methods. Research was performed in Lithuanian Senior Care House in Plunge city. Research subjects. Parkinson disease diagnosed elderly people. Age 67-80 (67.5±12.5) years old, 9 men and 9 women, n=18. All research stages were according bioethics. Research subjects were aware of research methods and research protocol. For those patients who were not capable to fill the test in written by themselves were instructed in a verbal way. Bioethics number RE-BK-016. Research tools: Dynamic Gait Index [17]; Reaseach subject has to complete 8 tasks. Components assessed during test: gait speed changes, head turns to the sides, walking over one or several obstructions, turns around, walking stairs skills. A four-point ordinal scale, ranging from 0-3. "0" indicates the lowest level of function and "3" the highest level of function. Total Score = 24 Interpretation <19/24 = predictive of falls in the elderly, >22/24 = safe ambulators. Romberg's test [10]. Was used to assess patient's static body balance with eyes closed and eyes opened. Patient has to maintain body balance with a narrow stance and legs apart, with a stance heel to toes or legs are set in one line. By changing gradually legs positions and decreasing support base. If the patient can maintain body balance during task performance, researcher makes a disturbance with a slight push. During Romber test performance trunk disturbances and extremities tremor can be noticed. Max score – 28 points. Patient has to complete 7 tasks. Subjective assessment based on a numerical ranking system 0-4. 0" indicates the lowest level of function and "4" the highest level of function. Time standing erect in each position and condition. Use of grids and plumb lines to record body displacement. Any report by patients of nausea or dizziness should be recorded, as well as movement strategies used to maintain stability. Burns Depression Checklist, (Burns D., 2013). Max score = 100 points. Patient has to answer 25 questions. Subjective assessment based on a numerical ranking system 0-4. 0 = Not at All; 1 = Somewhat; 2 = Moderately; 3 = A Lot; 4 = Extremely. Total Score - Level of depression: 0-5 - no depression; 6-10 - normal but unhappy; 11-25 -mild depression; 26-50 - moderate depression; 51-75 - severe depression; 76-100 - extreme depression. Research took 4 weeks. Physiotherapy sessions with music elements were performed for research subjects 1 time per day, 5 times per week. The duration of one session – 60 min. Physiotherapy sessions difficulty level were increasing gradually and in a light way from session to session, by including different exercises and changing music elements. Patients physical and emotional workload were set according each patient psycho-emotional, physical conditions level, functional capabilities motoric symptoms, individually. Each physiotherapy session was aimed to decrease patient's fatigue and weakness level thus to improve body balance, do increase physical activity level and physical capacity. Warm up physiotherapy session stage (5-10 min)- stretching and dynamic breathing exercises for lower, upper extremities, trunk muscles. Main PT session stage (40-45 min) – exercises were performed from sitting, standing, laying positons. Exercises were aimed to increase body balance, flexibility. Final PT session stage (5-10 min) – stretching thus breathing exercises.

Results and their discussion. *Patient's depression level assessment.* By depression scale results before physiotherapy it was stated, that women with Parkinson disease had a tendency to feel more depressed 70±2.08, men 61±3.04 score accordingly. The highest score was in thoughts and emotion part of the checklist. The second by depression tendency was activities and personal relations 49±4.37 score for woman and 56±1.11 score for men. Discomfort because of physical handicap feel 52±1.98 for woman and 49±2.74 score for men. There are 0 patients showed a tendency to commit suicide among research subjects. After physiotherapy sessions with music elements, patients showed a positive, statistically insignificant ($p>0.05$) tendency to decrease of depression level. Most significant improvement was achieved by men 37±3.51 and woman 49±2.22 accordingly in activities and personal relations checklist part. Such changes can be explained that patient's feel lack in communication and close people, friends, family member's attention. Thus patient's feel trapped because of limited activities. Physical symptoms part of checklist showed that better results were for men 36±2.81 and 40±1.17 score for woman accordingly. Tendency to

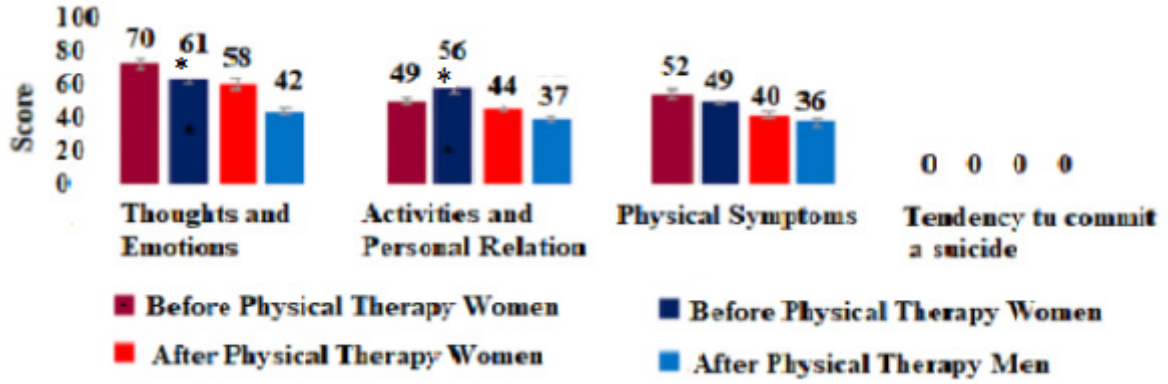


Fig. 1. Research subject's depression chart before and after physical therapy sessions. Statistical significance level p<0,05

commit suicide after physiotherapy session among research subjects remain 0 score.

Concerning our patient's thoughts and emotional state research results it showed that men and women level of depression decreased, the difference in score was statistically insignificant (p>0.05) for woman and statistically significant for men (p<0.05) that means that physiotherapy session had a positive impact to their physical symptoms, communication level, positive way of thinking. Our research results correspond with Blood A.J. [2], that at the same time effects of music on mood and emotion may distract from sensations of fatigue. Rhythmic dance classes may be a promising therapeutic intervention [6], because they naturally combine cueing techniques, cognitive movements strategies, balance exercises and physical exercise with group dynamics (which include social interaction, partnership in misfortune and peer support) while focusing on the enjoyment of moving on music instead of the current mobility limitations of the patient.

Patient's dynamic gait index assessment. Research subjects gait assessment showed that women had better score then men before and after physical therapy sessions. By comparing score between men and woman, results were statistically insignificant (p>0.05) before and after physical therapy sessions. Physical therapy sessions had a positive impact for all research subjects gait skills. Most significant improvement was achieved among women 15± 2.56 points before physical therapy and 21±4.07 points after physical therapy accordingly, (p<0.05).

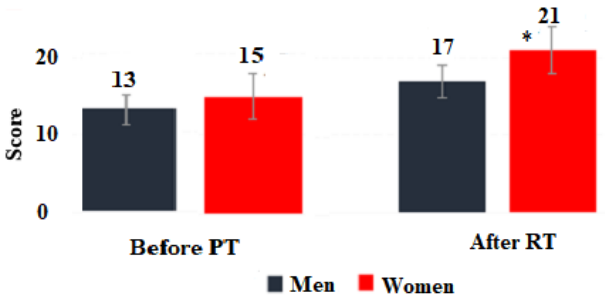


Fig. 2. Research subjects Dynamic Gait Index score before and after physical therapy sessions appliance. Statistical significance level p <0,05

Improvement was shown in patient's walking speed, walking though barrier. For PD, rehabilitative therapy should be directed at gait-related activities while using cues, transfers, balance activities and physical exercise [9]. Our research results showed that there was statistically significant (p<0.05) in patient's physical conditions thus tremor decrease after physical therapy sessions. It corresponds to thought, that with regard to physical exercise, which is an important therapeutic tool in rehabilitation programs [5,11], two recent. reviews of evidence from animal and human studies suggest that: (1) regular physical activity and exercise engagement reduces the risk of developing PD and (2) there may be a neuroprotective effect of exercise through up-regulation of brain-derived nerve growth factors. Definitive evidence regarding neuroprotection of exercise therapy in patients with PD however is still lacking [1].

Patient's static body balance assessment. With Romberg test is possible assess research subject body balance controlling sensory system work state. This test performance is performed by changing subject's visual information. By eliminating visual components proprioception has been tested and vestibular center by performing 7 tasks. During this test tremor. Trunk sways and head shaking symptoms can be noticed and recorded which are very clear for Parkinson disease patients.

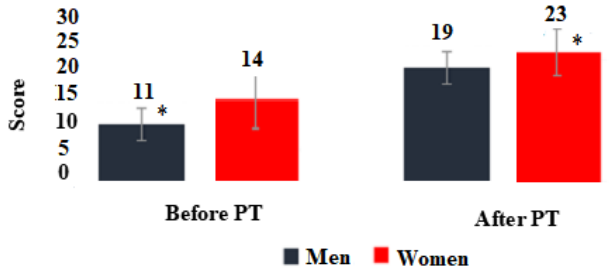


Fig. 3. Research subjects Static body balance assessment before and after physical therapy sessions. Statistical significance p<0,05

Thus our results showed that our patient achieved statistically significant (p>0.05) improvement in static body balance. Body balance results improved for men and women. More hire score was in women research group, 14±1.87 before physical therapy sessions and 23±2.22 points after physical therapy sessions. Men, before physical therapy sessions scored 11±1.11 and 19±3.51 points after physical therapy sessions. Compared body balance score between men and woman before and after physical therapy sessions, results were statistically insignificant (p>005). Higher women score can be explained by research group females motor system adaptability and musical hearing abilities. Thus such results we can address due to patient's age, disease progression but in the same way a common and effective strategy to improve gait performance and mobility is to apply external (auditory) cueing techniques [13]. Auditory cues can also be provided through rhythmic music. Additionally, music may elicit physiological pleasure sensations related to reward and emotions [2], which may in turn distract from sensations such as

fatigue [12] and increase therapy compliance for long-term interventions. These positive effects of music might explain the recent interest in incorporating music and/or dance in movement therapy in PD, in this review termed Music-based Movement-therapy (MbM-therapy) MbM-therapy can be applied in the form of individual gait training or in a group, as 'partnered dance'. Such approaches using rhythmic music may be effective because they are highly task specific for improving gait skills, incorporate stepping, turning, and weight shifting, and the embedded rhythm serves as an auditory cue [6].

Conclusions.

1. Physical therapy sessions statistically significant $p<0.05$ improves Parkinson disease diagnosed patient's static body balance.
2. Physical therapy sessions with musical therapy elements appliance has a positive statistically significant $p<0.05$ effect on patients with Parkinson disease gait skills.
3. Physical therapy sessions have statistically significant $p<0.05$ positive effect on patients diagnosed with Parkinson disease psychological and emotional state thus decrease depression level.

REFERENCES

1. Ahlskog J.E. (2011). Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? // Neurology; 77(3):288–94.
2. Blood A.J., Zatorre R.J. (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion // Proc Natl Acad Sci USA; 98(20):11818–23.
3. Burns D.D., (2013). Geros nuotaikos vadovas: nauja emocijų terapija. Vilnius: Žmogaus studijų centras. 36-41 p.
4. Garrett N.A, Brasure M., Schmitz K.H., Schultz M. M, Huber M. R. (2004). Physical inactivity: direct cost to a health plan. // Am J Prev Med;27:304–309.
5. Goodwin V.A, Richards S.H., Taylor R.S., Taylor A.H., Campbell J.L. (2008). The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. // Mov Disord Apr 15;23(5):631–40.
6. Hackney M.E., Earhart G.M. (2009). Health-related quality of life and alternative forms of exercise in Parkinson disease. // Parkinsonism Relat Disord;15(9):644–8.
7. Jankovic J. (2008). "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis". //Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 79 (4): 368–76.
8. Kalia L.V; Lang A.E. (2015) "Parkinson's disease" // Lancet (England). 386 (9996): 896–912.
9. Keus S.H, Bloem B.R., Hendriks E.J., Bredero-Cohen A.B., Munneke M. (2007). Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research.// Mov Disord;22(4):451–60; quiz: 600.
10. Khasnis A.,Gokula R. (2003). "Romberg's test". //Journal of Postgraduate Medicine.49(2):169–72.
11. Kwakkel G., de Goede C.J., van Wegen E.H. (2007). Impact of physical therapy for Parkinson's disease: a critical review of the literature. //Parkinsonism Relat Disord;13(Suppl 3): S478–87. 5.
12. Lim H.A., Miller K., Fabian C. (2011). The effects of therapeutic instrumental music performance on endurance level, self-perceived fatigue level, and selfperceived exertion of inpatients in physical rehabilitation. //J Music Ther;48(2):124–48.
13. Nieuwboer A., Kwakkel G., Rochester L., Jones D., van Wegen E.E.H, Willems A.M., et al. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. // J Neurol Neurosurg Psychiatry;78(2):134–40.
14. Pressley J.C., Louis E.D., Tang M.X., et al. (2003). The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. //Neurology;60:87–93.
15. Smidt N., de Vet H.C., Bouter L.M., Dekker J. (2005). Effectiveness of exercise therapy: a best evidence summary of systematic reviews. //Aust J Physiother 2005;51:71–85.
16. Sveinbjornsdottir S. (2016). "The clinical symptoms of Parkinson's disease". //Journal of Neurochemistry. 139: 318–324.
17. Wrisley D., Walker M., Echternach J., Strasnick B. (2003). Reliability of the Dynamic Gait Index in people with vestibular disorders. //Arch Phys Med Rehabil.;84:1528–1533.
18. Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A., Schatzkin A., et al. (2011). Physical activities and future risk of Parkinson disease. //Neurology;75(4):341–8.

SUMMARY

THE EFFECT OF PHYSICAL THERAPY WITH USE OF MUSICAL ELEMENTS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

[1]Andrejeva J., [2]Kasradze M., [1]Misiukeviciute L., [1]Radziuviene R.

Klaipeda University, Faculty of Health Sciences, [1]Holistic Medicine and Rehabilitation Department; [2]Nursing Department, Lithuania

Aim of the study - to assess the impact of physical therapy using musical elements, for Parkinson disease diagnosed people static and dynamic body balance thus psychological state. Research subjects were Parkinson disease diagnosed elderly people. Age 67-80 (67.5±12.5) years old, 9 men and 9 women, n=18. Research tools: Dynamic Gait Index (DGI) (Wrisley D., et al., 2003); Romberg's test - RT (Khasnis A, Gokula R.M, 2003); Burns Depression Checklist - BDC (Burns D., 2013). Microsoft Excel 2016, statistical significance level was set at $p<0.05$. BDC summarizing the research results, patients with PD tended to have less depression after the physical therapy with music elements sessions appliance. In terms of the DGI percentage decreased from 77.8% to 72.2% after physical therapy sessions. The evaluation of patients by RT, showed the positive results, compared in the beginning more than > 50 % of patients needed help or they could not complete the task. After classes - the percentage decreased. Patients static balance improved statistically significant.

Keywords: Parkinson's disease, musical therapy, physical therapy, balance, gait, depression.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КИНЕЗИТЕРАПИИ С ЭЛЕМЕНТАМИИ МУЗЫКИ НА ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

[1]Андреева Ю., [2]Касрадзе М., [1]Мисюкевичюте Л., [1]Раджювене Р.

Клайпедский университет, факультет наук здоровья, [1]кафедра холистической медицины и реабилитации; [2]кафедра ухода за больными, Литва

Цель работы - оценить влияние кинезитерапии с элементами музыки на статическое и динамическое равновесие и психо-эмоциональное состояние пациентов с бо-

лезнью Паркинсона. Исследовано 9 мужчин и 9 женщин (n=18) в возрасте от 67-80 лет. Для оценки результатов использованы: динамический индекс ходьбы - DGI (Wrisley D. et al. 2003); тест Ромберга (Khasnis A, Gokula R. 2003); опросник депрессии Бёрнса - BDC (Burns D. 2013). За уровень статистической значимости принято значение p<0.05. Результаты BDC показали, что сессии кинезитерапии с элементамии музыки на психо-эмоциональное состояние пациентов повлияли положительно, снизился уровень депрессии. Динамический индекс ходьбы - уменьшился с 77,8% до 72,2%, улучшилась ходьба. Тест Ромберга показал положительную динамику результатов пациентов, улучшилось статическое равновесие тела пациентов.

რეზიუმე

კინეზითერაპიის, მუსიკის ელემენტებით, ზემოქმედება პარკინსონის დაავადებით პაციენტების მდგომარეობაზე

[1]ი. ანდრეევა, [2]მ. კასრაძე, [1]ლ. მისიუკევიჩიუტე, [1]მ. რაჯიუვენე

კლაიპედას უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებათა ფაკულტეტი, [1]ჰოლისტიკური მედიცინისა და რეაბილიტაციის კათედრა; [2]ავადმყოფთა მოვლის კათედრა, ლიტვა

კვლევის მიზანი - კინეზითერაპიის, მუსიკის ელემენტებით, ზემოქმედება პარკინსონის დაავადებით პაციენტების სტატიკური და დინამიკური წონასწორობისა და ფსიქო-ემოციურ სტატუსზე.

გამოკვლეულია 67-80 წწ., 18 ავადმყოფი (9 მამაკაცი, 9 ქალი). შედეგების შეფასებისთვის გამოყენებული იყო: სიარულის დინამიური ინდექსი - DGI (Wrisley D. et al. 2003); რომბერგის ტესტი (Khasnis A, Gokula R. 2003); დეპრესიის ბერნსის კითხვარი - BDC (Burns D. 2013); სტატისტიკური მნიშვნელობის ზღვარი p<0.05. კინეზითერაპიის, მუსიკის ელემენტებით, სესიების შემდეგ BDC შედეგებმა გამოავლინეს პაციენტების ფსიქო-ემოციური მდგომარეობის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება; დეპრესიის დონის შემცირება. DGI შემცირდა 77.8%-დან 72.2%-მდე, გაუმჯობესდა სიარული. რომბერგის ტესტის შედეგებით დაფიქსირდა დადებითი დინამიკა - გაუმჯობესდა სხეულის სტატიკური წონასწორობა.

ЗДОРОВЬЕ СОВРЕМЕННОГО СТУДЕНТА: К ВОПРОСУ О ПСИХИЧЕСКОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИХ

Кичук А.В.

Измаильский государственный гуманитарный университет, кафедра общей и практической психологии, Украина

С обретением современным социумом более ярких цивилизационных признаков и упрочением его гуманистических основ, становится ощутимее приоритетное значение и самоценность здоровья каждого индивида.

Общепризнанной своевременными учеными является потребность в усилении безопасности здоровья, особенно применительно к молодежи, так как глобализм и глобализация создают предпосылки серьезной угрозы всем составляющим ее здоровья. Речь идет о физическом, духовном, социальном, психическом здоровьи молодого человека на важнейшем этапе его жизненного пути, т.е в период личностно-профессионального становления. Оттого вполне обоснованной представляется сложившаяся ситуация, когда здоровье, в частности студенческой молодежи выступает предметом исследования, прежде всего медико-физиологической науки, так как современные реалии повышают спрос на конструктивные практико-ориентированные методико-профилактические и методико-гигиенические технологии.

Проблематика здоровья активно изучается в рамках предметной специфики и гуманитарных наук, где базовой является роль психологии и педагогики. Так, здоровье в контексте современного психолого-педагогического знания трактуется как динамическое равновесие, нормальное функционирование организма человека, его способность к адаптации к окружающей среде, а также гармония полноценно развитого социального, физического, духовного и умственного благополучия. Учеными установлено, что здоровье современного человека на треть зависит от избранного им образа жизни, а среди других ключевых факторов (наследственность, экологически благоприятная среда, экономические факторы) пятую часть реализует достигнутый уровень медицинского обеспечения [5].

Основной целью предлагаемой статьи является освещение существующей ныне многогранной проблемы здоровья современной студенческой молодежи именно на основе междисциплинарного научного знания, императивом которого расценивается целостность конструкта «здоровье», а значимыми гранями – психическая и психологическая его составляющие.

Вышеобозначенные сегменты здоровья человека, а также ключевые факторы, его обуславливающие, существенно повышают роль медицины в обеспечении субъективного благополучия, т.е. отсутствия субъективной болезни, актуализируя при этом конструктивный биомедицинский мо-

дельный подход. На сегодняшний день обостряется потребность в углублении и гуманитарного знания относительно феноменологии здоровья, поскольку здоровье как состояние обусловлено не только внутренними причинами, но и социальными факторами. Специалисты отмечают, что под влиянием социальных факторов изменяются характеристики почти всех составляющих здоровья человека; не являются исключением как психический, так и психологический его сегменты. Например, при негативном влиянии социальных факторов имеет место «невротизация» человека, повышение уровня его тревожности. Психически здоровый человек, как правило, понимает зависимость его поведенческих реакций от психологических перегрузок, а значит – важно научиться их не допускать. В этом плане принципиально значимыми являются выводы медицинской психологии и психиатрии относительно своеобразия таких явлений, как психическая индукция (передача способов качественного восприятия и осознание «окружающего»), а также психологическая защита (т.е. система регулятивных механизмов в психике, нацеленная на сохранение стабильности и образа «Я», и достигнутого представления об окружающем мире, и самооценки). В нашем понимании, здоровье не может сводиться лишь к физическому состоянию. Действительно, если исходить из этимологии самого слова «здоровье» (с англо-саксонского - целый), опираться на содержание, которое представлено в преамбуле Устава Всемирной организации здравоохранении, то комплексная его интерпретация обусловлена в социо-биологической сущностью человека, проявлением целостности индивида. Как отмечают авторы работы «Санитарное просвещение как комплексная научная дисциплина» (1948 г.), правомерно исходить из взаимосвязи, взаимозависимости и взаимообусловленности физического состояния индивидуума, психических его проявлений, эмоциональных реакций и среды жизнедеятельности. Речь идет о здоровье как качестве жизни человека, где гармоническое развитие организма (равно как и заболевания) детерминируют эндогенные и экзогенные факторы; об особой способности человека сохранять стойкость в ситуациях резких изменений, обусловленных «потоком» [2] разноплановой информации (вербальной, сенсорной, структурной).

В нашем понимании, перспективность концепции здоровья современного человека (медицинская, биомедицинская, биосоциальная, ценностно-социальная) лежит в плоскости целостного осмысления личности – одного из параметров человека. А по лаконичному утверждению психологов, «личность целостна, а целостность человека – личностна» [9]. Такое понимание в полном объеме отражает содержание, вложенное в понятие «здоровье» Уставом Всемирной организации здравоохранения, ибо признается, что речь идет не только об отсутствии у человека болезней и физических дефектов, но о состоянии полновесного благополучия в разрезе физического, духовного, социального измерений. К тому же представляется возможным определять здоровье человека как естественное и динамическое состояние, которое не всегда совпадает с чисто биологическими показателями и имеет определенную шкалу качества, обусловленную всем спектром адаптационных возможностей организма. Это объясняет установленный специалистами факт: здоровье, являясь состоянием человека, которое противоположно его болезни, не имеет четких границ [13]. Такое обобщение коррелирует с выводами П.И. Калью [6] – исследователя именно сущностных характеристик здоровья. Ученый обобщил 79 определений данного понятия, сформулированных в рамках медико-социальных исследований в различных странах, провел аналитический обзор в своей работе «Сущностная характеристика понятия «здоровье» и некоторые вопросы перестройки здравоохранения: обзорная информация». Фрагменты этой работы отражены, в частности и на уровне учебников для студентов высших учебных заведений в контексте новой отрасли – психологии здоровья. Речь идет об осмыслении ключевых критериев профессионального здоровья личности-работоспособности, а также организации гигиены трудовой деятельности, «здоровой профессиональной среды и здоровых рабочих мест».

Вышеизложенное служит основанием для предположения, что современное научное знание о здоровьи характеризуется возможностью, с одной стороны, расширительной трактовки здоровья при анализе иерархической организации психологических свойств человека в подсистеме «индивид – личность – индивидуальность»; последняя же осмысляется как уникальное сочетание всей совокупности свойств человека. Причём, как на уровне индивида, так и личности. С другой стороны – по-новому оценить самоценность здоровья современного человека в контексте тех реалий, которые актуализируют значение исследований диетологии, фармакологии, биологии, психофизиологии, медицинской физиологии и медицинской антропологии, психологии здоровья и других наук. Исходя из вышеизложенного, а также современной статистики (в разрезе маркеров «заболеваемость», «смертность», «индивидуальность»), вполне очевидной является актуальность систематизации научных представлений, в частности о психической и психологической составляющих здоровья человека в специфический период его жизни – раннего взросления, который совпадает со студенческим периодом жизнедеятельности.

Поскольку наше исследовательское внимание сосредоточено на здоровьи студенчества, не требующего клинико-патологических подходов к нарушениям возрастного психического развития, то ведущими выступали теоретические методы (анализ, синтез, обобщение, сравнение) и эмпирическое выявление некоторых особенностей психической и психологической составляющих здоровья современной студенческой молодежи.

Как уже отмечалось, анализ специальных исследований проблематики здоровья как предмета научного познания и основной жизненной ценности и как факта и нормы, имеет ракурсами различные концептуальные подходы. . Например, широкое распространение среди сообщества ученых обрела позитивная концепция здоровья, в контексте которой здоровье человека не сводится к отсутствию болезни. Данная концепция основана на идеях позитивной психологии, где доминирует идея поиска смысла жизни, который удовлетворяет человека, обеспечивая его стойкость [15]. Известна среди исследователей как биомедицинская, так и биосоциальная модели, где, соответственно, речь идет об отсутствии субъективных ощущений нездоровья и приоритетности социальных признаков характеристики здоровья. Исходя из предметной специфики, при характеристике здоровья ученые обращают внимание на адаптационные ресурсы человека, при этом используя соответствующие понятия, но сохраняя именно биологическую основу их содержания. Например, медики используют конструкт «адаптационные неврозы» [4], психологи – «психическая адаптация» [1], социологи и экологи – «психическая средовая адаптация» [11]. Философами же утверждается, что, поскольку общепризнана самоценность здоровья, то имеет смысл судить о нем как о ценности, обретающей «надличностную форму», зависящую

от доминирующих в конкретном обществе ценностей; в этом сенсе усматривается в структуре личности функция «интеграционного начала» здоровья.

Анализ здравоохранительной практики, которое сложилось в образовательной сфере, а также саморефлексия опыта в этом плане позволяет сделать некоторые обобщения. А именно: для того, чтобы оздоровительные программы были результативными, принципиально важно закладывать такой алгоритм «Обучаем. Контролируем. Коррегируем»; имеет смысл в контексте валеологической психологии руководствоваться следующими императивами: «Быть здоровым – здорово», «Здоровое тело – продукт здорового ума».

Анализ научных источников свидетельствует, что вопрос о научном статусе понятий «психическое здоровье» и «психологическое здоровье» личности по сей день дискутабельный, что проявляется и в интерпретационной деятельности некоторых исследователей, изучающих модель роли добросовестности личности и невротизма во время стрессового перехода на университетское обучение. Некоторые исследователи, опираясь на репрезентативную выборку (498 первокурсников, обучающихся в столичном университете в Австралии), установили, что добросовестность и невротизм связаны с достижениями личности во время типично стрессового образовательного события [14].

Действительно, реальность такова, что весьма сложно установить четкую грань между «психическим» и «психологическим» в личностных проявлениях, а значит – обеспечить научный уровень интерпретации данных, связанных с характеристикой психолого-педагогических явлений.

Основываясь на результатах проведенной аналитической работы, базой которой выступали, в основном, психологические исследования ученых, представляется возможным сделать некоторые обобщения:

во-первых, констатируется, что наличие достаточного уровня психического здоровья личности не исключает вероятность проблемности ее здоровья в психологической сфере.

во-вторых, констатируется, что здоровье человека выступает предметом не только медико-физиологической науки, но и психолого-педагогического знания, хотя при этом сохраняется единый императив основной жизненной ценности. В последние годы учеными установлен повышенный интерес к здоровью как «практической аксиологии тела» и важнейшей базы детства. Более того, в странах с устоявшейся приоритетностью гуманистических ценностей, как правило, в национальной стратегии доминирует такой императив: «двигательная активность – здоровый образ жизни – здоровая нация» [16].

В-третьих, в контексте сравнительно новой самостоятельной отрасли – «алиментарной валеологии» вполне очевидной выступает правомерность осмысления понятий «психическое здоровье» и «психологическое здоровье» личности следующим образом: психологическое здоровье касается личности в целом, «охватывая психические процессы и механизмы, определяющие психическое здоровье и духовность человека, как высшее проявление человеческой реальности» [10]. Отметим, что такой контекст осмысления научного статуса понятий «психическое здоровье» и «психологическое здоровье» личности является достаточно распространенным среди исследователей [3]. Между тем, психологи (в частности, Братусь Б.С.) отмечают прослеживаемую ныне тенденцию увеличения количества лиц, имеющих диагноз психически здоровых, однако, психологически больных. Оттого, определяясь в методологических ориентирах исследовательской позиции относительно научного статуса таких близких, но не синонимичных понятий какими являются «психическое» и «психологическое» здоровье личности, представляется принципиально значимым утверждение А. Маслоу: «движение к психологическому здоровью отдельного человека означает приближение к обществу, построенному на духовных ценностях, приближение к социальной гармонии» [8].

в-четвертых, саморефлексия сложившегося опыта развития у студенческой молодежи ценностного отношения к здоровью, а также анализ результатов проведенных эмпирических исследований некоторыми украинскими [7] и канадскими [12] учеными убеждают в том, что стиль студенческой жизни нередко является несовместимым с заботой личности о собственном здоровье. В частности, экспериментальным путем установлена достаточно тесная и положительная связь конструкта «жизнестойкость» с оценками состояния здоровья в целом, и здоровья в психологической среде, в частности [7]. Более того, именно психологическое здоровье личности современного студента оказалось единственной сферой его жизнедеятельности, все компоненты которой непосредственно связаны с таким параметром жизнедеятельности, как уровень контроля [7]. К тому же установлено, что именно склонность личности к самообвинению наиболее существенно и негативным образом затрагивает сферу её психологического здоровья в студенческом возрастном периоде [14]. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что исследователи проблематики психологического здоровья современного студенчества в основном едины в таком обобщении: если у студента сформирована привычка «трактовать причины благоприятных событий в своей жизни» как те, что имеют «всеобъемлющий», то речь идёт о ярком проявлении позитивной динамики их здоровья в психологической сфере [7,12]. Между тем, в соответствии с результатами проведённых исследований, депрессивные беспокойства характеризуют примерно каждого пятого современного студента.

Выводы и перспективы дальнейших исследований.

1. Разрешение проблемы здоровья, как важнейшей жизненной ценности человека, лежит, прежде всего, в плоскости предметной специфики медико-физиологической науки. Современные реалии, связанные с потребностями усиления безопасности здоровья человека в течении всего его жизненного пути, повышают спрос на конструктивные практико-ориентированные методико-профилактические и методико-гигиенические технологии. Общепризнано не только учеными, но и практиками приоритетное значение превентивной медицины. Следует утверждать, что программы check-up здоровья сегодня в тренде.

2. Самоценность здоровья личности обусловила активизацию интереса и представителей гуманитарных наук к ее проблематике, в частности психологии в рамках предметной специфики динамично развивающейся ныне сравнительно новой отрасли – психологии здоровья. Имеются основания утверждать, что устоявшееся психологическое знание о здоровьи личности характеризуется спектром исследований в подсистеме «индивид – личность – индивидуальность». Между тем, с одной стороны, сохраняет дискуссионность вопрос о научном статусе понятий «психическое здоровье» и «психологическое здоровье» личности, а с другой – установлена тенденция, характеризирующая современный социум и состоящая в увеличении количества лиц с диагнозом психически здоровых, однако при этом – психологически нездоровых. Особенно эта тенденция характеризует подрастающее поколение.

3. Изучение и обобщение исследовательских материалов,

отражающих некоторые аспекты проблемы психологического здоровья студенчества, приводят к выводу о необходимости расширения научных представлений о здоровье студенческой молодежи в психологической сфере жизнедеятельности, поскольку речь идет о важном этапе, когда личностное становление совпадает с развитием профессиональной идентичности.

Перспективы дальнейшего научного поиска мы связываем с исследованием особенностей эмоциональной составляющей психологического здоровья студенчества, ведь усиление сенсорной гиперстимуляции современного человека, которая имеет место на всех уровнях восприятия им окружающего мира, актуализирует именно защитно-компенсаторный потенциал относительно эмоционального реагирования. К тому же постулатом устоявшегося ныне гуманитарного знания выступают по меньшей мере такие положения: развитие личности, по сути, является процессом развития её чувств; каждый человек, имея именно уникальный «эмоциональный репертуар» на конкретных этапах своего жизненного пути переживает доминирование определённых эмоциональных состояний; эмоциональная сфера личности в процессе жизни ощутимо проявляется в характеристике и психического, и психологического сегментов её здоровья. Исходя из вышеизложенного, следует предполагать наличие особенностей в эмоциональной составляющей психологического здоровья личности в возрастной период студенческой юности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балл Г.А. Системная трактовка культуры и личности в контексте рациогуманизма //Наука і Освіта. – 2014. - №9. 26-31.
2. Брехман И.И. Введение в валеологию – науку о здоровье. – Л.: Наука, 1987. - 125с.
3. Будіянський М.Ф., Данчєва Т.Д. Розвиток та психологічне здоров'я осоюистості //Науковий вісник ПДПУ ім. К.Д.Ушинського. – 2010. - № 9-10. – С.33-38.
4. Гиндак Е.С. Здоровье врача: Метод. рек. – Миргород, 2010. – 44.
5. Иванова Е. Нездоровье нации // Новое время. – 2018. – №32. – С. 50-56.
6. Калью П.И. Сущностная характеристика понятия «здоровье» и некоторые вопросы перестройки здравоохранения: обзорная информация. – Санкт-Петербург: ВНИИМИ; 1988: 69.
7. Кузнецов М.А., Зотова Л.Н. Жизнестойкость и образ здоровья у студентов. – Харьков: Изд-во «Диса плюс»: 2017; 398.
8. Маслоу А. Психология бытия. – К: Ваклер; 1997: 304.
9. Непомнящая Н И. Целостно-личностный подход к изучению человека // Вопросы психологии. – 2005. – №1. – С. 116-125.
10. Руль Ю.В. Руль Н.Ю. Аліметарна валеологія: навчю пос. «ДП: Вид. Дім» Персонал: 2014; 444.
11. Ситаров В.А., Пустовойтов В.В. Социальная экология: 2-е изд.; пераб. и доп. – М.: Изд-во "Юрайт"; 2013: 517.
12. Lessard, F. E. Enquête sur la santé psychologique étudiante Montréa / F. E. Lessard: Fédération des associations étudiantes du campus de l'université de Montréal: 2016; 129.
13. Maravelias C. The Managementization of Everyday Life – Workplace Health Promotion and the Management of Self-Managing Employees. Ephemera: Theory & Politics in Organization. 2011; 11(2): 105–121.
14. Perera H. N., Mcilveen P., Oliver M. E. The mediating roles of coping and adjustment in the relationship between personality and academic achievement // British Journal of Educational Psychology A2015; 85(3): 440-457.
15. Peterson, C., Seligman, M.E.P. Character strengths and virtues: A handbook and classification. New York: Oxford University Press; 2004.
16. URL: http://ips.Ligzakony.net/document/view/

SUMMARY

THE HEALTH OF THE MODERN STUDENT: TO THE QUESTION OF THE MENTAL AND PSYCHOLOGICAL COMPONENTS

Kichuk A.

Izmail State University of Humanities, Department of General and Practical Psychology, Ukraine

The article substantiates the now growing role of methodological and physiological science in ensuring the safety of human health, the priority importance in this respect of preventive medicine. It clarifies the scientific status of the concepts of "mental health" and "psychological health" of the individual. It has been established that in the context of the subject specificity of health psychology - a relatively new scientific field - the interest of researchers in the psychological health of modern man has intensified. This revealed a tendency to increase the number of people diagnosed with mental health, but psychologically sick; especially this tendency is fixed in relation to the younger generation. Empirical studies conducted, the respondents of which are students, lead to the conclusion that it is necessary to deepen the scientific understanding of the peculiarities of the emotional component of the psychological health of modern students, the personal and professional development of which takes place in conditions of increased sensory hyperstimulation manifested at all levels of perception or the world.

Keywords: mental health, psychological health, emotional stability emotions, students.

РЕЗЮМЕ

ЗДОРОВЬЕ СОВРЕМЕННОГО СТУДЕНТА: К ВОПРОСУ О ПСИХИЧЕСКОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИХ

Кичук А.В.

Измаильский государственный гуманитарный университет, кафедра общей и практической психологии, Украина

В статье обосновывается возрастающая ныне роль методико-физиологической науки в обеспечении безопасности здоровья человека, приоритетное значение в этом отношении превентивной медицины. Уточняется научный статус понятий «психическое здоровье» и «психологическое здоровье» личности. Установлено, что в контексте предметной специфики психологии здоровья – сравнительно новой научной отрасли – активизировался интерес исследователей к психологическому здоровью современного человека. Выявлена тенденция увеличения количества лиц с диагнозом психических здоровых, однако психологически больных; особенно эта тенденция фиксируется применительно к подрастающему поколению. Проведенные эмпирические исследования, респондентами которых являются студенты, подводят к выводу о необходимости углубления научных

представлений об особенностях эмоциональной составляющей психологического здоровья современного студенчества, личностно-профессиональное становление которого проходит в условиях усиления сенсорной гиперстимуляции, проявляемой на всех уровнях восприятия окружающего мира.

რეზიუმე

თანამედროვე სტუდენტის ჯანმრთელობა: მისი ფსიქიკური და ფსიქოლოგიური კომპონენტების საკითხისათვის

ა. კიჩუკი

იზმაილის სახელმწიფო ჰუმანიტარული უნივერსიტეტი, ზოგადი და პრაქტიკული ფსიქოლოგიის კათედრა, უკრაინა

სტატიაში დასაბუთებულია სამედიცინო-ფიზიოლოგიური მეცნიერების სულ უფრო მზარდი როლი ადამიანის ჯანმრთელობის უზრუნველყოფაში და ამ კუთხით პრევენციული მედიცინის პრიორიტეტული როლი. დაზუსტებულია ისეთი ცნებების სამეცნიერო სტატუსი, როგორიცაა პიროვნების „ფსიქიკური ჯანმრთელობა“ და „ფსიქოლოგიური ჯანმრთელობა“. დადგენილია, რომ ჯანმრთელობის ფსიქოლოგიის სპეციფიკის კონტექსტში, რომელიც მეცნიერების შედარებით ახალი დარგია, გააქტიურდა მკვლევართა ინტერესი თანამედროვე ადამიანის ფსიქოლოგიური ჯანმრთელობის საკითხების შესწავლაზე. გამოვლინდა იმ ადამიანთა რიცხვის ზრდის ტენდენცია, რომელთაც აქვთ ფსიქიკური ჯანმრთელობის დიაგზონი. ეს ტენდენცია განსაკუთრებით შეიმჩნევა მოზარდებში. ჩატარებულ ემპირიულ კვლევებს (რესპოდენტები სტუდენტები) მივყავართ იმ დასკვნამდე, რომ აუცილებელია სამეცნიერო კვლევების გააქტიურება იმ ემოციური თავისებურებების შესწავლაზე, რომელიც ეხება თანამედროვე სტუდენტობის ფსიქოლოგიურ ჯანმრთელობას, რომელთა პიროვნული და პროფესიული ჩამოყალიბება მიმდინარეობს ისეთ პირობებში, როცა გაძლიერებულია სენსორული ჰიპერსტიმულაცია, რომელიც ვლინდება გარემოს აღქმის ყველა დონეზე.

RECOMMENDATIONS BY GEORGIAN ASSOCIATION OF SKELETAL METABOLIC DISEASES ON THE INITIATION OF TREATMENT WITH USE OF AGE-DEPENDENT INTERVENTION THRESHOLD BASED ON FRAX IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Giorgadze E., Tsagareli M., Lomidze M., Sulikashvili T., Jeiranashvili N., Uridia N.

Georgian Association of Skeletal Metabolism Diseases, National Institute of Endocrinology, Tbilisi, Georgia

Osteoporosis is a systemic skeletal disease, which is characterized by bone mass reduction and its microarchitectural deterioration, leading to reduction of bone stability and increased risk of fractures.

Despite the fact that the diagnosis is based on quantitative evaluation of the bone mineral density, which is the main determinant of bone strength, the clinical significance of osteoporosis is related to fractures caused by the disease [14]. Osteoporotic fractures are widely spread and are associated with large social and economic expenses. Hence osteoporosis presents significant and growing problem for the health care [13,26].

In 1994 bone mineral density (BMD) classification was developed by World Health Organization (WHO), which is based on the difference between patient's BMD and the BMD of young adult reference population. The difference is expressed by standard deviation (T-score). BMD is normal if it is within mean level of young adult reference population (Tscore ≥ -1), low bone mass (osteopenia) is diagnosed if BMD is reduced from 1.0 to 2.5 SD from the reference population (-1.0>Tscore >2.5), if BMD is reduced by 2.5 SD or more, from young adult reference population, diagnosis is osteoporosis (Tscore ≤-2,5). Patient with Tscore ≤-2,5 and one or more fractures is diagnosed with "established osteoporosis" [1,13,26].

Studies show that low BMD leads to high risk of fractures. Those whose T-score is -2.5 have high risk of fractures. However, since the number of people with osteopenia exceeds the number of people with osteoporosis, most of the fractures occur in people with osteopenia [7,9,17]. Therefore, treatment criteria based only on BMD do not completely show the likelihood of fractures.

Except for BMD there are number of risk factors that affect fracture occurrence [11,18]. Age is the most important among them. It is known that the risk of fracture at the same T-score is significantly higher in the elderly than in the young people [8,17]. In recent years by metanalysis of studies there have been defined several clinical risk factors that can be used to calculate the risk of fracture with or without BMD, making it possible to create FRAX® algorithm [18,21]. FRAX® algorithm combines information on risk factors and BMD. As well as FRAX® algorithm "Garvan" fracture risk calculator and Q Fracture are also available online to assess fracture risk [7]. Fracture risk assessment models are based on the absolute risk of fracture.

FRAX® algorithm was created in 2008 at Sheffield University. FRAX® calculates the 10-year probability of femoral and major osteoporotic fractures (femoral, clinical vertebral, proximal humerus and forearm) in 40-90-year-old untreated patients based on femoral neck BMD and clinical risk factors of fractures [14].

Data for the creation of FRAX® model was collected based on large-scale prospective, observational studies (women and men of different ethnic groups participated from different parts of the world). Clinical risk factors, BMD (g/sm^2) and fractures were evaluated. The FRAX® was found valid in 11 independent cohorts, which consisted primarily of women [12,14,18].

FRAX® defines the probability of fracture on the basis of age, body mass index (BMI) and dichotomized risk factors, such as

prior fracture, family history of fracture, tabaco use, long term use of glucocorticoids, rheumatoid arthritis, alcohol consumption and other causes of secondary osteoporosis. Femoral bone BMD is an optional input which improves future prediction of fractures.

Unlike other models, the test involves assessing the risk of mortality. The probability of fracture is calculated by considering both the risk of fracture and risk of mortality.

The use of clinical risk factors along with BMD and age improves the sensitivity of fracture prediction, and does not have a negative influence on the specificity [1]. Although calculating BMD increases the FRAX accuracy, it is also effective to use FRAX without BMD for fracture prediction [14,19].

The risk factors used in FRAX are not completely independent of BMD. There is a low, but statistically reliable correlation between the hip BMD and the 10-year probability of hip fracture, defined by clinical risk factors, which indicates that the FRAX test without BMD selects individuals who actually have low bone mass. Lower the bone mass, higher the probability of fracture. When using fixed intervention threshold, the high-risk group BMD is 1SD lower than the lower risk group BMD [3,14,28].

Since 2008 FRAX is widely used to assess fracture risk - approximately 225,000 calculations per month. Since the probability of fracture varies in different regions of the world, all regions need to create a specific FRAX model.

58 countries are using the FRAX model today. FRAX calibration occurred to countries where epidemiology of fracture and mortality rates are known. In countries where epidemiological data is not available, it is recommended to create a surrogate model. In order to create a surrogate model, ISCD recommends to use epidemiological data of the surrogate country and the mortality rates of the country, for which the model is created (27). Surrogate country should be ethnically close to the country for which the model is being created. In 2016, Georgian Association of Skeletal Metabolism Diseases initiated the development of surrogate FRAX model based on Georgian and Armenian epidemiology which can be seen at https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/.

Since the use of FRAX is limited in many countries, its main advantage is - fracture risk assessment where DXA is not available.

The FRAX® algorithm has some limitations: it does not take, vertebral BMD and all of the risk factors into consideration (such as multiple fractures, biochemical markers, falls…); evaluates fracture risk in only untreated patients; technologies other than DXA and QCT are not used to evaluate BMD; does not take into account the dose dependence (average dose is provided when using tabaco, alcohol and glucocorticoids); depends on the accuracy of epidemiological data; the specific model is not created for every country [14].

Thus, the risk of fracture is underestimated when: BMD is low in vertebrae but normal in femoral neck [23]; in case of multiple fractures; when using high dose of glucocorticoids (prednisolone> 7.5 mg per day or its equivalent) [15]; in case of heavy vertebral fractures and in cases where other fractures are diagnosed in parents, except for the femoral neck fracture.

For some of those cases simple calculations can be used for correction of the results. For example, in case of discrepancy between lumbar vertebra and femoral neck BMD, 10-year probability of major osteoporotic fractures calculated by FRAX may be increased or decreased by 0.1 for every unit of T-score difference [9,23].

It is also possible to adjust the risk of 10-year probability of fracture in patients with high dose of glucocorticoids. 10-year probability of major osteoporotic fractures may be increased by 15% and 10-year probability of femoral fracture by 20% in patients exposed to high doses of glucocorticoids (prednisolone >7.5 mg per day or equivalent) [15].

Since the use of FRAX is limited in many countries, its main advantage is fracture risk assessment where DXA is not available.

Material and methods. We reviewed the studies and clinical recommendations on using different models of intervention thresholds for the initiation of treatment in patients with osteoporosis.

Intervention threshold. The use of FRAX in the clinical practice is related to identifying the fracture risk when the treatment initiation is recommended.

Historically, the intervention threshold for osteoporosis in a number of countries was based on BMD criteria and/or prior osteoporotic fracture.

After creating the FRAX algorithm, recommendations for treatment of osteoporosis in a number of countries rely on intervention threshold based on the 10-year probability of fracture.

FRAX is the only model involved in national guidelines [14].

Three approaches to define intervention threshold are used to date:

- Fixed (not age-dependent);
- Age-dependent;
- Hybrid model.

Fixed threshold. The fixed intervention threshold is used in men and women and is not age-dependent. It can be used independently or as the component of the other intervention thresholds (for example BMD, femoral fracture in parents). The fixed threshold varies from 4% to 20% for major osteoporotic fractures and 1.3% to 5% for femoral fractures [14]. The fixed intervention threshold is used in USA, Japan, Poland, Hong Kong [2,5,24,28].

In some recommendations based on FRAX the fixed intervention threshold is used. An example of this is the US NOF recommendation on osteoporosis. According to this recommendations postmenopausal women and men over age 50 are considered for treatment when: femoral or vertebral fractures are presented; in patients with DXA T-score ≤-2.5 in lumbar spine or femoral neck, in patients with low bone mass (-1 <T-score> -2,5) and a 10-year probability of hip fracture ≥3%, or 10-year probability of major osteoporotic fractures ≥20% [26].

Age-dependent interventional threshold. Age dependent interventional threshold was first provided by the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) [6,10,20].

It is based on the following rationale: If a woman with osteoporotic fracture should be treated without a BMD test then the same treatment should be given to all men and women without fracture but the same fracture risk. The intervention threshold is equal to the threshold of the fracture and increases with age, as the likelihood of fracture increases with age. For example, In Great Britain it increases from 8% to 13%.

Age-dependent interventional threshold is used in France, Switzerland, Romania, Finland.

The use of current NOGG recommendations based on age dependent interventional threshold causes some inequality especially at the age of ≥70. The use of alternative hybrid models reduces this inequality and increases the number of treated people [14].

Table 1. 10-year probability of major osteoporotic fracture

Upper assessment threshold	3.24	3.72	4.32	5.04	6.36	9.24	14.4	20.4	25.2	26.4	26.4
Lower assessment threshold	1.2	1.4	1.7	1.9	2.5	3.8	6.2	9.9	13	14	14
Intervention threshold	2.7	3.1	3.6	4.2	5.3	7.7	12	17	21	22	22
Age	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90

Table 2. 10-year probability of hip fracture

Upper assessment threshold	0.24	0.36	0.72	1.08	1.92	3.12	5.16	8.52	11.64	13.2	11.52
Lower assessment threshold	0.0	0.1	0.1	0.3	0.5	1.1	2.1	4.0	6.4	7.3	6.3
Intervention threshold	0.2	0.3	0.6	0.9	1.6	2.6	4.3	7.1	9.7	11	9.6
Age	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90

Hybrid model. Hybrid model combines fixed and age-dependent interventional thresholds. This model is used in two countries: Lebanon and Great Brittan. In Lebanon, recommendations consider the use of a fixed intervention threshold until the age of 70 and the use of age dependent-threshold over the age 70 [4]. According to the UK recommendations, the age-dependent intervention threshold is used to initiate treatment under the age of 70 and fixed intervention threshold above the age 70 [25].

Results and their discussion. Georgian association of Skeletal Metabolism Diseases recommends to use age-dependent intervention threshold based on 10-year probability of major osteoporotic fracture for the initiation of treatment in Georgian population in patients with osteoporosis.

The upper and lower threshold of BMD assessment were determined (Table 1, Fig.).

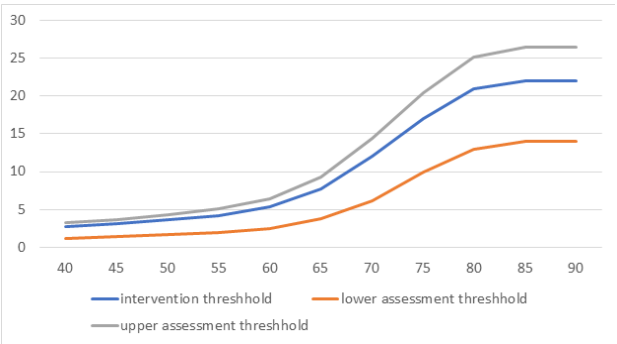


Fig. 10 year probability of major osteoporotic fracture (%)

The lower assessment threshold was determined by a 10-year probability of fracture of people who do not have clinical risk factors. people who have the fracture probability under this threshold do not need either the BMD assessment or treatment.

The upper assessment threshold is 1,2 times higher than the intervention threshold. If the fracture probability is higher then upper assessment threshold, treatment can be initiated without the BMD measurement.

For those people whose fracture probability is in the intermediate zone, particularly higher than the lower assessment threshold, but lower the upper one, BMD test is recommended to specify the 10-year probability of fracture, according to which the treatment will be prescribed.

The upper assessment threshold has been determined for patients who were diagnosed with a higher risk of fracture based only on clinical risk factors and may be transferred to a low risk group that does not require treatment.

Intervention threshold based on 10-year probability of femoral fracture have also been determined by Georgian association of Skeletal Metabolism Diseases (Table 2).

Conclusion. The use of intervention threshold based on FRAX algorithm, makes it possible to accurately target the population for BMD testing and effectively identify people with high risk of osteoporotic fracture.

REFERENCES

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843:1.
2. Badurski J, Jeziernicka E, Dobrenko A et al. The characteristics of osteoporotic fractures in the region of Bialystok (BOS-2). The application of the WHO algorithm, FRAX (R) BMI and FRAX (R) BMD assessment tools to determine patients for intervention. Endokrynol Pol. 2011; 62:290–298.
3. Brincat M, Calleja-Agius J, Erel CT et al. EMAS position statement: bone densitometry screening for osteoporosis. Maturitas 2011; 68:98–101.
4. Chakhtoura M, Baddoura R , El-Hajj Fuleihan G. Lebanese FRAX-based osteoporosis guidelines. http://www.osteos.org.lb/admin/uploads/Full%20document.pdf Accessed 19 Oct 2015.
5. Cheung E, Kung AWC, Tan KCB. Outcomes of applying the NOF, NOGG and Taiwanese guidelines to a cohort of Chinese early postmenopausal women. Clin Endocrinol. 2014; 80:200–207.
6. Compston J, Bowring C, Cooper A et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. Maturitas 2013;75:392–396.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated Q Fracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ 2012; 344:e3427.
8. Hui SL, SlemendaCW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. J Clin Invest. 1988;81:1804–1809.
9. Johansson H, Kanis JA, Odén A et al. Impact of femoral neck and lumbar spine BMD discordances on FRAX probabilities in women: a meta-analysis of international cohorts. Calcif Tissue Int. 2014;95:428–435.

10. Johansson H, Oden A, Johnell O et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment a test analysis. J Bone Miner Res. 2004;19:906–913.
11. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 2002; 359:1929–1936.
12. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005; 16:581.
13. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. 2019; 30:3–44.
14. Kanis J.A., Harvey N. C., Cooper C., Johansson H, Odén A., McCloskey E.V. &The Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. Arch Osteoporos. 2016; 11:25.
15. Kanis JA, JohanssonH, Oden A,McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int. 2011; 22:809–816.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008; 19:385.
17. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporos Int. 2001; 12:989–995.
18. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown Jet al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. Osteoporos Int. 2007; 18:1033–1046.
19. Kanis JA, McCloskey E, Johansson H, Oden A, LeslieWD. FRAX with and without BMD. Calcif Tissue Int. 2012;90:1–13.
20. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F. Oden A and the National Osteoporosis Guideline Group (2008) Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int. 2009; 1395:499–1408.
21. Kung AW, Lee KK, Ho AY, et al. Ten-year risk of osteoporotic fractures in postmenopausal Chinese women according to clinical risk factors and BMD T-scores: a prospective study. J Bone Miner Res 2007; 22:1080.
22. Leslie WD, Morin S, Lix LM, et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. Osteoporos Int 2012; 23:75.
23. LeslieWD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McLoskey EV, Kanis JA, for the Manitoba Bone Density Program. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. Osteoporos Int. 2011;22:839–847.
24. Lippuner K, Johansson H, Borgström F et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. Osteoporos Int. 2012;23:2579–2589.
25. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds - an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. Osteoporos Int. 2015; 26:2091–2099.
26. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis Available at: http://nof.org/hcp/resources/913. Accessed 9 Feb 2015.
27. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry 2015.
28. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis - executive summary. Arch Osteoporos 2012;7:3-20.
29. WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). http://www.shef.ac.uk/FRAX

SUMMARY

RECOMMENDATIONS BY GEORGIAN ASSOCIATION OF SKELETAL METABOLIC DISEASES ON THE INITIATION OF TREATMENT WITH USE OF AGE-DEPENDENT INTERVENTION THRESHOLD BASED ON FRAX IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Giorgadze E., Tsagareli M., Lomidze M., Sulikashvili T., Jeiranashvili N., Uridia N.

Georgian Association of Skeletal Metabolism Diseases, National Institute of Endocrinology, Tbilisi, Georgia

Treatment criteria based only on bone mineral density do not reflect completely the likelihood of fractures. We reviewed the studies and recommendations on different types of intervention thresholds for the initiation of treatment in patients with osteoporosis. Georgian Association of Skeletal Metabolism Diseases recommends to use age dependent intervention threshold based on 10-year probability of osteoporotic fractures calculated by FRAX algorithm as a diagnostic and treatment criteria for patients with osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, intervention thredholds, frax, fracture risk, diagnosis.

РЕЗЮМЕ

РЕКОМЕНДАЦИИ ГРУЗИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО МЕТАБОЛИЧЕСКИМ БОЛЕЗНЯМ КОСТНОЙ ТКАНИ О НАЗНАЧЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА НА ОСНОВАНИИ ВОЗРАСТНОГО ПОРОГА ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОСНОВЕ ВЫЧИСЛЕННОЙ ПО FRAX 10-ЛЕТНЕЙ ВЕРОЯТНОСТИ ПЕРЕЛОМА

Гиоргадзе Е.Р., Цагарели М.З., Ломидзе М.П., Суликашвили Т.Н., Джеиранашвили Н.Д., Уридиа Н.Р.

Грузинская ассоциация по метаболическим болезням костной ткани, Национальный инситут эндокринологии, Тбилиси, Грузия

Критерии остеопороза, которые основаны только на определении минеральной плотности костной ткани недостаточно точно определяют риск перелома. Рассмотрены исследования и клинические рекомендации, касающиеся применения разных способов вмешательства для лечения. Грузинская ассоциация по метаболическим болезням костной ткани рекомендует применять возрастную модель порога вмешательства на основе вычисленной по FRAX 10-летней вероятности перелома для определения критериев диагностики и назначения лечения остеопороза.

რეზიუმე

ძვლოვანი სისტემის მეტაბოლურ დარღვევათა საქართველოს ასოციაციის რეკომენდაცია ოსტეოპოროზით დაავადებულ პირებში მკურნალობის ინიცირების შესახებ FRAX ალგორითმზე დამყარებული ინტერვენციის ზღურბლის მიხედვით

ე.გიორგაძე, მ.ცაგარელი, მ.ლომიძე, თ.სულიკაშვილი, ნ.ჯეირანაშვილი, ნ.ურიდია

ძვლოვანი სისტემის მეტაბოლურ დარღვევათა საქართველოს ასოციაცია,
ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

მკურნალობის კრიტერიუმები, რომელიც ემყარება მხოლოდ ძვლის მინერალური სიმკვრივის მაჩვენებლებს არასრულად ასახავს მოტეხილობის ალბათობას. ჩვენს მიერ განხილული იქნა კვლევები და კლინიკური რეკომენდაციები, რომლებიც ეხება სხვადასხვა ტიპის ინტერვენციის ზღურბლის გამოყენებას. ძვლოვანი სისტემის მეტაბოლურ დარღვევათა საქართველოს ასოციაციის რეკომენდაციით ოსტეოპოროზით დაავადებულ პირებში მკურნალობის ინიცირებისათვის მოწოდებულია ინტერვენციის ზღურბლის ასაკობრივი მოდელი, რომელიც ემყარება FRAX ალგორითმის მიხედვით განსაზღვრული ოსტეოპოროზული მოტეხილობების 10-წლიანი ალბათობის საფუძველზე შემუშავებულ დიაგნოსტიკის და მკურნალობის კრიტერიუმებს.

ACETYLATION PHENOTYPE AS A SUSCEPTIBILITY MARKER FOR DEVELOPMENT OF NITRATE-CADMIUM INTOXICATION IN YOUNG RATS

Kmet T., Vlasyk L., Hrachova T., Turash M., Andriychuk N.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Chemical denaturation of the environment and the problem of xenobiotic effect on the human health remain in the center of attention of a modern medical science [10,11,31].

Nitrate and cadmium compounds are especially dangerous among anthropogenic pollutants since after their penetration into the body they promote the development of "oxidative stress" characterized by imbalance between free radical oxidation rate and activity of the antioxidant systems [6-8, 20-22,26,27]. One of the leading target systems afflicted by sodium nitrate and cadmium chloride action first of all is the central nervous system (CNS) [4,9,24].

However, development of toxic effects considerably depends on age, dose of xenobiotic and population polymorphism peculiarities of the enzymatic systems participating in detoxification of pollutants [12,17]. The issues to determine susceptibility to pollutants of different groups of people, so-called "risk groups", and the search for susceptibility markers are one of the major ones suggested by the European Committee of Environment and Health [18,30]. Nevertheless, today systematic studies concerning evaluation of the risk associated with a certain genotype are not frequently found [28]. Individuals of a juvenile age are known to be the most susceptible "risk groups" to harmful environmental factors at different stages of ontogenesis [25].

Dissimilar acetylation rate is suggested to be as a susceptibility marker of heterogenic individuals to diseases under ecologically unfavourable conditions [14,23]. Considering the above as well as peculiarities of an isolated action of nitrates and cadmium [15,29], the objective of our research was to study a combined effect of sodium nitrate and cadmium chloride on the prooxidant-antioxidant balance of the blood, liver and functional state of the central nervous system in young rats with different acetylation type.

Material and methods. The experimental studies were performed in immature conventional outbred male rats 1,5 month of age with the body weight of 0,07±0,01kg. The animals were kept under stable temperature (20 ±2°C) and humidity (relative humidity 50±5%) with the photoperiod of 12 hours (from 7 a.m. to 7 p.m.). The animals were fed on standard vivarium food with free water access. The content of nitrates and cadmium compounds in food and water did not exceed alarm concentration level.

To determine acetylation ability the animals were subjected to intragastric administration of sulfadimine (by means of a probe) on 1% starch solution at a rate of 100 mg/kg of the body weight. Urine was collected during three hours, and N-acetyltransferase activity was determined in it. The experimental animals were divided into two groups according to the amount of general sulfadimine excreted with urine: "rapid" and "slow" acetylators. 2 subgroups were differentiated in every group: I — control animals, II — animals subjected to administration of cadmium chloride and sodium nitrate.

Cadmium chloride was administered intraperitoneally in the dose of 0,1 mg/kg equal to 1/50 DL_{50}, sodium nitrate – intragastrically in the dose of 500 mg/kg equal to 1/15 DL_{50}.

Instead of cadmium chloride and sodium nitrate intact animals received isotonic solution and water respectively.

14 days later 24 after the last administration of the substances the animals were decapitated under light ether narcosis. The concentration of methemoglobin in the whole blood [13], the level of average molecular peptides (AMP) [2] and ceruloplasmin (CP) in the blood plasma were determined [3,5]. Protein peroxidation products were determined by the reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine [3,5]. Degree of protein oxidation modification (POM) was evaluated by the content of aldehyde

and ketonic groups in the radicals of aliphatic amino acids residues of the blood plasma. Aldehyde and ketone derivatives of a neutral character were registered by the optic density at 370 nm, and the main character – at 430 nm [3,5].

On the 14th day of the experiment the content of secondary products of lipid peroxide oxidation (LPO) in the liver homogenate was determined including malone aldehyde reacting with 2-thiobarbituric acid active products (TBAAP) [16].

In the dynamics of subacute nitrate-cadmium intoxication (the 7th and 14th days of the experiment) the features of the CNS condition of the animals were examined by their integral behavioural activity (IBA) including the total horizontal and vertical motor activity, hole reflex, emotional activity [19], which are specific indices of a toxic effect of chemical substances on the nervous system.

The obtained results were mathematically calculated on a personal computer applying the common statistical methods calculating mean values (M), their mistakes (m), reliability Student t-criterion. Changes with P<0,05 were considered to be statistically reliable.

In order to determine relations between the changes of the body prooxidant system indices and behavioural activity of young animals with different acetylation type under conditions of subacute sodium nitrate and cadmium chloride effect, the multiple regressive analysis was conducted enabling to design regressive models of the CNS functional ability changes [1].

Results and their discussion. The results of the experimental study determined (Table 1) that in animals with "rapid" acetylation type receiving xenobiotic combination (II subgroup) the concentration of methemoglobin increased reliably only 2,6 times as much (P<0,05), and in animals of II subgroup with "slow" metabolism type it was 6,7 times higher as much (P<0,05) compared with I subgroup.

Analysis of endogenous intoxication development which marker is AMP demonstrated that the content of peptides containing aromatic (E_{280}/g of protein) and aliphatic amino acids (E_{254}/g of protein) in animals from II subgroup with "slow" acetylation type was reliably higher than that of the rats from I subgroup 34 and 33% respectively (P<0,05). In animals with "rapid" acetylation type there were no such changes found. In the blood of "slow" acetylators the content of aliphatic OMP of aldehyde and ketone derivatives of a neutral character 25% increased (P<0,05), and the tendency to increase the products of the main character was observed (23%, P>0,05; t=1,52) compared with the indices of the intact animals. In rats with "rapid" acetylation type the examined indices only 18 and 17% increased respectively, which appeared to be statistically unreliable (P>0,05) in comparison with the control group of animals.

CP level in animals with "slow" acetylation type 30% increased (P<0,05) in respect to the intact subgroup. On the contrary, in "rapid" acetylators this enzyme level 18% decreased (P<0,05). According to the obtained results in the liver of animals with different metabolism type LPO processes were activated differently under conditions of subacute effect of cadmium chloride and sodium nitrate. Thus, in animals with "slow" acetylation type TBAAP level increased practically twice as much (P<0,05) in the liver homogenates which was indicative of intensification of LPO processes. In animals with "rapid" acetylation type there were no reliable changes of TBAAP content found in the liver (P>0,05).

A combined administration of sodium nitrate and cadmium chloride caused considerable disorders of the nervous system functional state (Table 2). Thus, on the 7th day of the experiment IBA decreased statistically reliably (P<0,05) in comparison with the control both in "slow" and "rapid" acetylators 1,4 and 1,3 times respectively. Continued xenobiotic administration was associated with increased signs of their toxic effect of the CNS. Thus, on the 14th day of the experiment in animals with different metabolism type IBA 1,7 times decreased as much (P<0,01).

In order to determine relations between the changes of the body prooxidant-antioxidant system indices and behavioural activity of young animals with different acetylation type under conditions of subacute sodium nitrate and cadmium chloride effect, the multiple regressive analysis was conducted enabling to design regressive models of the CNS functional ability changes. In particular, for young animals with "slow" acetylation type regression equation was information able and statistically valuable and looked like the following:

$y=-9{,}38+0{,}05_{x3}+1{,}74_{x4}+0{,}28_{x5}$ in its turn, for young animals with "rapid" acetylation type regression equation was the following:

$y=9{,}97+0{,}48_{x1}$, where *y* – IBA; x_1 – OMP level; x_2 – methemoglobin concentration; x_3 – CP level; x_4 – AMP level; x_5 – TBAAP content in the liver.

Table 1. Indices of prooxidant-antioxidant system of blood and liver of young rats with different types of acetylation under conditions of subacute cadmium-nitrate intoxication (M±m)

Groups of animals	Sub-groups of animals	Indices, unit of measurement						
		Methemoglobin, %	AMP, E_{254}/g of protein	AMP, E_{280}/g of protein	POM, E_{370}/g of protein	POM, E_{430}/g of protein	CP, E/g of protein	TBAAP micromole/g of tissue
"Slow" acetylators	I n=7	6,10±1,03	6,03±0,21	7,07±0,31	27,31±3,25	25,51±3,21	180,14±10,40	64,83±4,61
	II n=7	40,57±3,97*	8,03±0,53*	9,45±0,53*	34,26±1,10*	31,01±1,57	233,29±15,01*	120,04±4,44*
"Rapid" acetylators	I n=7	4,63±1,35	6,23±0,42	6,76±0,42	24,89±2,35	22,57±2,98	182,57±7,85	90,10±6,48
	II n=8	11,86±1,40*	6,73±0,50	7,71±0,57	29,47±1,87	26,49±2,76	149,25±9,81*	81,49±4,09

*notes: * - changes are significantly different from the control (P <0,05); I- control animals; II - animals that received cadmium chloride and sodium nitrate; n – number of rats in every group*

Table 2. Dynamics of changes in behavioral responses of young rats with different types of acetylation under conditions of subacute cadmium-nitrate intoxication (M±m)

Index	Multiplicity impact	"Slow" acetylators		"Rapid" acetylators	
		I n=7	II n=7	I n=7	II n=8
Integral behavioural activity	7th day of the experiment	47,00±1,57	34,28±0,97*	45,86±1,12	35,50±1,90*
	14th day of the experiment	41,86±0,59	24,14±0,90*	41,86±1,22	24,12±1,14*

note: symbols are the same as in Table 1

Table 3. Indicators of significance (β) and percentage of the effect (d) of the prooxidant-antioxidant system of the organism on the functional state of the central nervous system in young animals with different acetylation activity

Investigated factors	"Slow" acetylators		"Rapid" acetylators	
	β	d	β	d
x_1	-	-	0,79	100%
x_2	-	-	-	-
x_3	0,96	24,6%	-	-
x_4	0,97	25,0%	-	-
x_5	1,37	50,4%	-	-

notes: x_1 – OMP level; x_2 – methemoglobin concentration; x_3 – CP level; x_4 – AMP level; x_5 – TBAAP content in the liver; - the data are statistically unlikely (P>0.05)

Calculations of significance indices (β) and percentage of the effect (d) showed, that IBA inhibition in young animals with "slow" acetylation type is first of all determined by an increased content of secondary products of liver lipoperoxidation, AMP level in the blood plasma, and less increased ceruloplasmin activity; but in "rapid" acetylators – by increased OMP products (Table 3).

Therefore, susceptibility marker to the development of subacute effect of sodium nitrate and cadmium chloride in young animals is "slow" acetylation type. The criteria of a harmful action in them are more pronounced increase of methemoglobin concentration, levels of AMP and CP, OMP content of a neutral character and secondary products of liver lipoperoxidation.

Conclusions.

1. A high criterion value in changes of biochemical indices is found while evaluating subacute sodium nitrate effect and cadmium chloride. In particular, at a young age "slow" acetylation type should be considered as a susceptibility marker, and the criteria of a harmful effect in them are the following: 25% increase protein peroxide oxidation in the blood plasma, 34% and 30% increase of average molecular peptides and ceruloplasmin respectively, and 6,7 times increase of methemoglobin (hemiglobin) concentration.
2. Subacute action of sodium nitrate and cadmium chloride caused pronounced inhibition of the central nervous system by the index of integral behavioural activity at a young age 1,7 times as much irrespective of metabolism type.
3. By means of the multiple regression analysis disorders of behavioural activity in young animals with "slow" acetylation type under conditions of subacute effect of sodium nitrate and cadmium chloride were found to be mainly caused by an increased content of secondary products of liver lipoperoxidation and less – by the levels of average molecular peptides and ceruloplasmin of the blood plasma; and in "rapid" acetylators – by increased products of oxidation-modification proteins.

REFERENCES

1.Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Київ; Фірма малого друку, 2006;558.
2. Габриэлян Н.И, Дмитриев АА., Куляков ГП. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. //Клин. медицина. 1981;1:38-42.
3.Давидова НВ. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: дис... канд. мед. наук: 03.00.04; Буковинська державна медична академія. Чернівці, 2005;182.
4. Кметь ТІ, Власик ЛІ. Нітратно-кадмієва інтоксикація у тварин та протекторний вплив настоянки ехінацеї пурпурової.// Проблеми харчування. 2004;3(30):41-5.
5.Паламар АО, Яремій ІМ, Чорноус ВО, Грозав АМ, Вовк МВ. Вивчення впливу |(1-феніл-5-форміл-1h-імідазол-4-іл) тіо| оцтової кислоти на стан оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів за умов інтоксикації тетрахлоретаном. //Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016;26:383-9.
6.Трахтенберг ІМ, Губський ЮІ., Левицький ЄЛ, Бєленічев ІФ. Біохімічні механізми вільно-радикального ушкодження ядерного геному кадмієм.// Український біохімічний журнал. 2018;3:5-16.
7.Ansari FA, Ali SN, Mahmood R. Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes. // Toxicol In Vitro. 2015;29(7):1878-86.
8. Ansari FA, Mahmood R. Carnosine and N-acetyl cysteine protect against sodium nitrite-induced oxidative stress in rat blood.// Cell Biol Int. 2018;42(3):281-93.
9. Bo Wang, Yanli Du. Cadmium and Its Neurotoxic Effects. //Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2013;Article ID 898034:1-12.

10. Desta Dirbeba Dinka. Environmental Xenobiotics and Their Adverse Health Impacts-A General Review. // Journal of Environment Pollution and Human Health. 2018;6(3):77-88.
11. Dhaval K. Pate, Dr. Dhrubo Jyoti Sen. Xenobiotics: An Essential Precursor for Living System. // American Journal of Advanced Drug Delivery. 2013:1(3):262-70.
12. Escher BI, Hackermüller J, Polte T, et al. From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. //Environ Int. 2017;99:97-106.
13. Fathima Shihana, Andrew H. Dawson, Dhammika M. Dissanayake. Method of Stabilizing Blood for the Determination of Methemoglobin.// Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2011;25(5):366-8.
14. Hein DW, Zhang X, Doll MA. Role of N-acetyltransferase 2 acetylation polymorphism in 4, 4'-methylene bis (2-chloroaniline) biotransformation. // Toxicol Lett. 2018;283:100-5.
15. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, et al. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. //Interdisciplinary Toxicology. 2014;7(2):60-72.
16. Kushnir OY, Yaremii IM, Shvets VI, et al. Influence of melatonin on glutathione system in rats skeletal muscle under alloxan induced diabetes. // Fiziol Zh. 2018;64(5):54-62.
17. Kmet T, Filipets N, Hrachova T, et al. Changes of proteinuria and acid-regulating kidney function in mature rats with slow and rapid acetylation type under conditions of subacute cadmium-nitrate intoxication. // Georgian Med News. 2018:283:133-7.
18. Kyle Strimbu, Jorge A Tavel. What are Biomarkers? // Curr Opin HIV AIDS. 2010;5(6):463-6.
19. Lomako VV, Shilo AV. Effect of general cooling on rat behaviour in "Open Field" Test. //Problems of Cryobiology. 2009;19(4):421-30.
20. Lykhatskyi PH, Fira LS. Free radicals and inflammation in rats of different age in cases of sodium nitrites and tobacco smoke poisoning. // International Journal of Medicine and Medical Research. 2017;3(1):84-8.
21. Meena Bai M, Divya K, Haseena Bhanu SK, et al. Evaluation of Genotoxic and Lipid Peroxidation Effect of Cadmium in Developing Chick Embryos. //J Environ Anal Toxicol. 2014;4(6):238.
22. Nair AR, Degheselle O, Smeets K, et al. Cadmium-Induced Pathologies: Where Is the Oxidative Balance Lost (or Not)? Int J Mol Sci. 2013;14(3):6116-43.
23. Napolitano A, Pellegrini D, Baumann F, et al. HMGB1 and its hyper-acetylated isoform are sensitive and specific serum biomarkers to detect asbestos exposure and to identify mesothelioma patients. //Clin Cancer Res. 2016;22(12):3087–96.
24. Mouloud Lamtai, Jihane Chaibat, Sihame Ouakki, et al. Effect of chronic administration of cadmium on anxiety-like, depression-like and memory deficits in male and female rats: possible involvement of oxidative stress mechanism. //Journal of Behavioral and Brain Science. 2018;8:240-68.
25. Pysz Katarzyna, Leszczyńska Teresa, Biezanowska-Kopeć Renata, et al. Chemical assessment of lead, cadmium, nitrate, and nitrite intakes with daily diets of children and adolescents from orphanages in Krakow, Poland. //Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(24): 25200–9.
26. Rani A, Kumar A, Lal A, et al. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review.// Int J Environ Health Res. 2014;24(4):378-399.
27. Skipper A, Sims JN, Yedjou CG, et al. Cadmium chloride induces DNA damage and apoptosis of human liver carcinoma cells via oxidative stress.// Int J Environ Res Public Health. 2016;13(1):E88.
28. Skuladottir H, Autrup H, Autrup J, et al. Polymorphisms in genes involved in xenobiotic metabolism and lung cancer risk under the age of 60 years - A pooled study of tung cancer patients in Denmark and Norway. //Lung Cancer. 2005;48(2):187-99.
29. Song P, Wu L, Guan W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis.// Nutrients. 2015;7(12):9872-95.
30. WHO Milestones in Health Promotion. Statements from Global Conferences. World Health Organization. Geneva: WHO Document Production Services;2009:41 p.
31. Yanzhu Zhu, Alex Boye, Mathilde Body-Malapel, et al. The Toxic Effects of Xenobiotics on the Health of Humans and Animals.// BioMed Research International. 2017;Article ID 4627872:1-2.

SUMMARY

ACETYLATION PHENOTYPE AS A SUSCEPTIBILITY MARKER FOR DEVELOPMENT OF NITRATE-CADMIUM INTOXICATION IN YOUNG RATS

Kmet T., Vlasyk L., Hrachova T., Turash M., Andriychuk N.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

The article solves a current task concerning a substantiated use of acetylation phenotype as susceptibility biomarker to unfavourable effect of chemical substances in scientific studies.

Objective: to study a combined effect of sodium nitrate and cadmium chloride on the prooxidant-antioxidant balance of the blood, liver and functional state of the central nervous system in young rats with different acetylation type.

The experimental studies were performed on immature male rats 1,5-month of age. The experimental animals were divided into two groups according to the amount of general sulfadimine excreted with urine: "rapid" and "slow" acetylators. 2 subgroups were differentiated in every group: I — control animals, II — animals subjected to administration of cadmium chloride and sodium nitrate.

Administration of sodium nitrate and cadmium chloride to animals in the doses 1/15 DL_{50} and 1/150 DL_{50} respectively during 14 days found that at the young age "slow" acetylation type is susceptibility marker, and the criteria of a harmful effect in them are the following: 25% increase protein peroxide oxidation in the blood plasma, 34% and 30% increase of average molecular peptides and ceruloplasmin respectively, and 6,7 times increase of methemoglobin (hemiglobin) concentration. Nitrate-cadmium intoxication caused inhibition of the integral behavioural activity both in slow and rapid acetylators.

Disturbed behavioural activity in young animals with "slow" acetylation type under conditions of subacute effect of sodium nitrate and cadmium chloride is caused mainly by an increased content of liver lipoperoxidation secondary products and less – by the levels of average molecular peptides and ceruloplasmin in the blood plasma, and in "rapid" acetylators – by increased products of oxidation-modification proteins.

Keywords: acetylation, cadmium chloride, sodium nitrate.

РЕЗЮМЕ

ФЕНОТИП АЦЕТИЛИРОВАНИЯ - КАК МАРКЕР ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ НИТРАТНО-КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У МОЛОДЫХ КРЫС

Кметь Т.И., Власик Л.И., Грачева Т.И., Тураш Н.Н., Андрийчук Н.Й.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

В статье решена актуальная задача по обоснованию использования в научных исследованиях фенотипа ацетилирования как биомаркера склонности к неблагоприятному воздействию химических веществ.

На модели подострого воздействия нитрата натрия и хлорида кадмия выявлены особенности биохимических изменений как критериев вредного воздействия в молодом возрасте. При введении животным дней нитрата натрия и хлорида кадмия в течение 14 в дозах 1/15 DL_{50} и 1/150 DL_{50}, соответственно, выявлено, что в молодом возрасте маркером предрасположенности является «медленный» тип ацетилирования, а критериями вредного воздействия являются: увеличение перекисного окисления белков плазмы крови на 25%, рост уровней среднемолекулярных пептидов и церулоплазмина на 34% и 30%, соответственно, и концентрации метгемоглобина - в 6,7 раза. В экспериментах на крысах ювенильного возраста с разным типом ацетилирования изучена динамика изменений поведенческих реакций при нитратно-кадмиевой интоксикации. Наблюдались угнетение интегральной поведенческой активности в равной степени как медленных, так и быстрых ацетиляторов.

Доказано, что нарушение поведенческой активности у молодых животных с «медленным» типом ацетилирования в условиях подострого воздействия нитрата натрия и хлорида кадмия обусловлено ростом содержания вторичных продуктов липопероксидации печени и в меньшей степени - уровней среднемолекулярных пептидов и церулоплазмина плазмы крови, а у «быстрых» ацетиляторов - ростом продуктов окислительномодифицированных белков.

რეზიუმე

აცეტილირების ფენოტიპი, როგორც ნიტრატულ-კადმიუმური ინტოქსიკაციის განვითარებისადმი განწყობის მარკერი ახალგაზრდა ვირთაგვებში

ტ. კმეტი, ლ. ვლასიკი, ტ. გრაჩოვა, ნ. ტურაში, ნ. ანდრიიჩუკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

სტატიაში გადაწყვეტილია აქტუალური ამოცანა აცეტილირების ფენოტიპის გამოყენების დასაბუთებასთან დაკავშირებით ქიმიური ნივთიერებების არაკეთილსაიმედო ზემოქმედებისადმი მიდრეკილების ბიომარკერად. ნატრიუმის ნიტრატის და კადმიუმის ქლორიდის ქვემწვავე ზემოქმედების მოდელზე დადგენილია ახალგაზრდა ცხოველის ორგანიზმში განვითარებული ბიოქიმიური ცვლილებების თავისებურებები. ცხოველის ორგანიზმში 14 დღის განმავლობაშინატრიუმის ნიტრატის და კადმიუმის ქლორიდის შეყვანისას დოზით, შესაბამისად, 1/15 DL_{50} და 1/150 DL_{50} გამოვლინდა, რომ ახალგაზრდა ასაკში წინასწარგანწყობის მარკერს წარმოადგენს აცეტილირების "ნელი" ტიპი, ხოლო მავნე მოქმედების კრიტერიუმებს წარმოადგენს: პლაზმის ცილების ზეჟანგური ჟანგვის გაძლიერება 25%-ით, საშუალომოლეკულური პეპტიდების და ცერულოპლაზმინის დონის ზრდა, შესაბამისად, 34- და 30%-ით, მეტჰემოგლობინის კონცენტრაციის ზრდა 6,7-ჯერ.

იუვენილური ასაკის ვირთაგვებზე აცეტილირების სხვადასხვა ტიპით შესწავლილია ქცევითი რეაქციების ცვლილებების დინამიკა ნიტრატულ-კადმიუმური ინტოქსიკაციის დროს. აღნიშნულია ინტეგრალური ქცევითი აქტივობის ერთნაირი დათრგუნვა როგორც "ნელ", ასევე, "სწრაფ" აცეტილარებში. დადგენილია, რომ ქცევითი აქტივობის დარღვევები ნატრიუმის ნიტრატის და კადმიუმის ქლორიდის ქვემწვავე მოქმედების პირობებში ახალგაზრდა ცხოველებში აცეტილირების "ნელი" ტიპით განპირობებულია ღვიძლის ლიპოპეროქსიდაციის მეორადი პროდუქტების შემცველობის მატებით, ნაკლებად – სისხლის პლაზმის საშუალომოლეკულური პეპტიდების და ცერულოპლაზმინისა, ხოლო "სწრაფ" აცეტილარებში – ჟანგვით-მოდიფიცირებული ცილების პროდუქტების მატებით.

ENALAPRIL EFFECT ON GLUTATHIONE CHAIN OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE BRAIN IN RATS WITH SCOPOLAMINE-INDUCED NEURODEGENERATION

Kmet O., Filipets N., Kmet T., Hrachova T., Vepriuk Y.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Current research programs are directed to elaboration of strategies of effective prognosis, prevention and treatment of functional disorders of the central nervous system. It especially refers to dementia, in particular those developing with Alzheimer's disease, Hallervorden-Spatz disease, Parkinson's disease, since their pathogenic mechanisms are associated with neurodegenerative processes [8, 16]. The most widely spread sign for the majority of neurodegenerative disorders is an excessive formation of oxygen reactive forms due to oxidative stress, causing damage and loss of neuronal cells [9]. Under conditions of neurodestruction progress the activity of the antioxidant system decreases and formation of free radicals increases, inducing damage of tissues, changing oxidation-reduction state of cells followed by further activation of redox-sensitive genes. Therefore, oxidative stress is a cause and a leading component of many pathological processes of the central nervous system and neurodegenerative diseases in particular [14, 21].

The brain is the most sensitive to oxidative damage [13]. Glutathione system plays an important role in realization of anti-radical protection of neurons. Coordinated action of all its components (reduced glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase, sulfhydryl groups) promotes restoration of an optimal level of peroxide compounds and maintenance of the pro-antioxidant balance [1, 5]. Moreover, glucose-6-phosphate dehydrogenase, possessing a key position in glutathione metabolism, is a source of pentose essential for the synthesis and reparation of DNA. Thus, the degree of glutathione system damage is closely connected with cytotoxic effects. At the same time, disorders in the glutathione system take a leading role in realization of neurodegeneration mechanisms caused by oxidative stress [4].

Results of experimental and clinical studies in recent years enable to consider that activation of renin-angiotensin system (RAS) of the brain is one of pathogenic chains of oxidative damage of the neuron cellular membranes due to increased generation of oxygen reactive forms [6, 22]. Considering the fact that due to establishment of non-cardiovascular effects of RAS, and availability of the central neurotropic effects in particular (ability to reduce oxidative stress and apoptosis), the possibilities of pharmacological blockers of RAS under conditions of development of neurodegenerative changes in the brain neurons are of a special interest.

Objective of the work is to study enalapril effect, a blocker of renin-angiotensin system, on glutathione chain of the antioxidant system of the cerebral cortex and hippocampus of rats with experimental neurodegeneration.

Material and methods. The experiments were conducted on nonlinear albino male rats 0,18-0,20 kg of the body weight, kept under standard vivarium conditions at the temperature of 18-22 °C and relative humidity 40-60 %, fed on balanced food allowance and free access to water. All the experiments with animals were conducted according the main principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasburg, 1986). All the rats were randomized into two groups: 1 – control group; 2 – group with neurodegeneration model. Considering the common recognition of cholinergic hypothesis in pathogenesis of neurodegenerative changes in the central nervous system the experiments were conducted under conditions of scopolamine-induced damage of the brain [12]. To create the model scopolamine hydrochloride (Sigma, USA) was injected intraperitoneally (i/p) in the dose of 1 mg/kg of the body weight in the form of 0,01 % water solution, once a day during 27 days. The rats from the control group received physiological solution only in the analogical regimen and experimental conditions.

On the 28th day the rats with modeled pathology were randomized into two groups: I – i/p administration of enalapril (Zdorovye, Ukraine) in the dose of 1 mg/kg and II – 1 ml of saline only during 14 days [18]. The control rats received 1 ml of saline since the 28th day. Euthanasia of the animals was performed under light ether narcosis. At a cold temperature the brain was removed, carefully washed with cool 0,9 % NaCl solution, and the cerebral cortex and hippocampus were isolated according to the coordinates of the stereotaxic atlas [19], since these parts of the brain are the first to suffer in case of neurodegenerative processes [3, 20]. Cytoplasmic fraction was isolated by means of the method of differentiation centrifuging of homogenate of the cerebral cortex and hippocampus on the refrigerator centrifuge at 1000 g 10 min, then 1400 g 10 min at a temperature of 4 °C. To assess the state of the antioxidant system of the cerebral cortex and hippocampus the contents of sulfhydryl (SH-) groups [10], reduced glutathione (G-SH) and activity of glutathione-reductase (GR) [EC 1.6.4.2], glutathione-peroxidase (GP) [EC 1.11.1.9], glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDH) [EC 1.1.1.49] were determined by means of certain methods [15]. Lowry protein assay determined the amount of protein in specimens [7].

The results of the study were statistically processed by means of Student t-criterion. Distribution of values in samples was preliminary checked in order to prove an adequate method of statistical assessment of a mean difference between the groups of the study. According to Shapiro-Wilk criterion the data concerning distribution deviation in samples from that of the norm were not obtained ($p>0,05$). Taking into account the above-mentioned application of Student t-criterion was considered to be sufficient to obtain valid conclusions. At the same time, to prove reliability of conclusions Mann-Whitney non-parametric comparison criterion was applied, which showed similar results of calculations by means of Student t-criterion concerning p value. Therefore, $p\leq0,05$ was considered to be a sufficient level of discrepancy probability.

Results and their discussion. Glutathione system takes a leading role in maintenance of SH - S-S exchange in the tissues at the expense of transformation of reduced glutathione form into oxidized one essential for performance of such vital processes in the cells as functioning of membranous structures, cellular skeleton and cellular division. Exhaustion of functional possibilities of glutathione system results in activation of free radical oxidation, increased permeability of the cellular membranes for Ca^{2+} ions, activation of phospholipase and endonuclease, which in its turn is a cause of free radical or enzymatic damage of DNA molecules [2].

Table. Enalapril effect on the indices of glutathione system in cytosolic fraction of rats with Scopolamine-induced neurodegeneration (M±m, n=7)

Indices	Brain structures	Control	Neurodegeneration model	Neurodegeneration model + Enalapril
Reduced glutathione (mcmol/(g of tissue))	Cerebral cortex	7,373±0,600	2,698±0,339*	4,942±0,283*,**
	Hippocampus	6,839±1,018	4,247±0,589*	5,183±0,784**
Glutathione peroxidase (nmol ГSSГ/(min of mg of protein))	Cerebral cortex	143,174±13,988	99,594±7,250*	121,880±10,545
	Hippocampus	131,460±15,549	88,277±10,931*	110,519±10,066
Glutathione reductase (nmol NADPH /(min of mg of protein)	Cerebral cortex	3,710±0,486	1,995±0,404*	3,475±0,270**
	Hippocampus	3,464±0,461	2,062±0,441*	3,317±0,215**
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (nmol/(min of mg of protein)	Cerebral cortex	6,286±0,110	4,938±0,481*	5,199±0,677
	Hippocampus	4,834±0,366	3,475±0,495*	3,594±0,274*
Sulfhydryl groups (nmol/(min of mg of protein)	Cerebral cortex	72,813±2,357	50,548±2,907*	63,945±3,613**
	Hippocampus	70,575±3,795	54,834±3,101*	59,276±1,354**

*notes: * – significant difference compared to that of the control group;*
*** – significant difference compared to that of the neurodegeneration model*

The present study investigates the dynamics of G-SH changes in the cerebral cortex and hippocampus (Table). Thus, in comparison with the control group, the content of G-SH in rats with scopolamine-induced neurodegeneration 63,4 and 36,6 % decreased in the cerebral cortex and hippocampus respectively. Such differences are most likely caused by increased use of G-SH for inactivation of excessive amount of free radicals in the damaged neurons of the examined cerebral structures and inhibition of the process of G-SH regeneration from the oxidized form. At the same time, a decreased activity of the enzyme of NADPH-dependent GR participating in the process of antioxidant protection is found – 46,4 % in the cerebral cortex and 40,5 % - in the hippocampus.

In rats with neurodegeneration GP activity, which uses G-SH for neutralization of hydrogen peroxide and other hydroxyperoxides, was lower than that of the control group: 30,4 % – in the cerebral cortex; and 32, 9 % – in the hippocampus. The content of SH-groups contained in glutathione and providing biochemical reactions of metabolism and maintenance of membranous functions decreased as well: 30,6 % in the cerebral cortex and 22,3 % – in the hippocampus.

One of the ways to adapt the metabolism of cerebral tissues to hypoxic conditions is activation of pentose phosphate way of oxidation. Therefore, we have examined G-6-PDH activity in the examined cerebral structures of rats. Decreased activity of G-6-PDH was found to be 21,6 and 27,9 % in the cerebral cortex and hippocampus respectively in rats with scopolamine-induced neurodegeneration in comparison with the indices in the control group.

Further analysis demonstrated that after administration of enalapril the indices of antioxidant protection in the brain increased in rats with neurodegeneration. Comparison of the data obtained in the modeled pathology with the indices of rats subjected to enalapril determined increased content of G-SH in the cerebral cortex 1,8 times as much and in the hippocampus – 1,2 times. Under enalapril effect the content of SH-groups in the cerebral cortex and hippocampus increased 1,3 and 1,1 times respectively. Increasing of G-SH content is likely to occur at the expense of its intensified regeneration from the oxidized form in the tissues of the cerebral cortex and hippocampus. A positive effect of enalapril was characterized by an increased activity of GR in the cerebral cortex 1,7 times as much, and 1,6 times – in the hippocampus.

In view of the absence of significant differences in the activity of G-6-PDH in the enalapril group compared to the pathology, the cause of the detected changes in the investigated structures can be considered to be the involvement of this enzyme in the pentosephosphate pathway of carbohydrate metabolism to stabilize oxidation-reduction processes in the brain. One of the functions of pentose phosphate way of carbohydrate metabolism is supply of NADPH reduced equivalents essential for energy production and restoration of oxidized glutathione in the brain.

Therefore, the conducted experimental studies determined that enalapril increases activity of the brain antioxidant system under conditions of development of Scopolamine-induced neurodegeneration in rats. Increase of the antioxidant protection is first of all caused by angiotensin II (AII) inhibition – the main RAS effector. In addition to powerful vasoconstriction it stimulates NADPH-oxidase, which excessive production plays a key role in the development of oxidative and inflammatory processes, intensifies neuron susceptibility and induces neuronal mitochondrial dysfunction [17]. A positive effect of enalapril can be explained by the fact of formation of other kinds of angiotensin with decreased activity of AII formation - A-1-7, AIII, AIV in particular [11]. These peptides cause additional stimulation of appropriate receptors, and thus promote additional vasodilation, anti-proliferation action and regeneration of tissues. At the same time, cerebral circulation improves due to systemic vasoconstriction effects of AII, and the processes of antioxidant protection, essential for cerebral functioning, intensify.

Conclusions.

1.Scopolamine-induced neurodegeneration reduces the content of reduced glutathione, sulfhydryl groups, activity of glutathione reductase, glutathione peroxidase and glucose-6-phosphate

dehydrogenase in the cerebral cortex and hippocampus, which is indicative of inhibition of the antioxidant protection system.
2.Administration of enalapril, a blocker of renin-angiotensin system, increases the content of reduced glutathione and sulfhydryl-groups, activity of glutathione-dependent enzyme – glutathione reductase in the cerebral cortex and hippocampus of rats with scopolamine-induced neurodegeneration.
3.Improvement of the antioxidant protection glutathione chain in the cerebral cortex and hippocampus is indicative of enalapril ability to inhibit pathogenic mechanisms of neurodegenerative processes caused by tissue renin-angiotensin system in the central nervous system.

REFERENCES

1. Abbassi YA, Mohammadi MT, Foroshani MS, Sarshoori JR, Captopril et al. Improve Cognitive Function Through Potentiation of the Brain Antioxidant Defense System and Attenuation of Oxidative/Nitrosative Damage in STZ-Induced Dementia in Rat. // Advanced Pharmaceutical Bulletin. 2016;6(4):531–9.
2. Ahmadinejad F. Møller SG, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Bidkhori G, Jami M.-S. Molecular Mechanisms behind Free Radical Scavengers Function against Oxidative Stress. // Antioxidants. 2017;6:1-15.
3. Akinyemi RO, Allan LM, Oakley A, Kalaria RN. Hippocampal Neurodegenerative Pathology in Post-stroke Dementia Compared to Other Dementias and Aging Controls. // Frontiers in Neuroscience. 2017;11:1-16.
4. Aoyama K, Nakaki T. Impaired Glutathione Synthesisin Neurodegeneration. // International Journal of Molecular Sciences. 2013;14(10):21021–44.
5. Baxter PS, Hardingham GE. Adaptive regulation of the brain's antioxidant defences by neurons and astrocytes. // Free Radical Biology & Medicine. 2016;100:147–52.
6. Cao W, Li A, Li J, Wu C, Cui S et al. Reno-Cerebral Reflex Activates the Renin-Angiotensin System, Promoting Oxidative Stress and Renal Damage After Ischemia-Reperfusion Injury. // Antioxidants & Redox Signaling. 2017;27(7):415–32.
7. Ceban E, Banov P, Galescu A, Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. // Journal of Medicine and Life. 2016;9(3):259–62.
8. Do K, Laing BT, Landry T, Bunner W, Mersaud N et al. The effects of exercise on hypothalamic neurodegeneration of Alzheimer's disease mouse model. // PLoS One. 2018;13(1):1–17.
9. Formella I, Svahn AJ, Radford RAW, Don EK, Cole NJ et al. Real-time visualization of oxidative stress-mediated neurodegeneration of individual spinal motor neurons in vivo. // Redox Biology. 2018;19:226–34.
10. Gerush IV, Bevzo VV, Ferenchuk YeO. The effect of melatonin on lipid peroxide oxidation, oxidative modification of proteins and mitochondria swelling in the skeletal muscle tissue of rats under alloxan diabetes. // The Ukrainian Biochemical Journal. 2018;(90)3:62–9.
11. Jackson LD, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System // Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(3):1–23.
12. Jiang B, Song L, Huang C, Zhang W. P7C3 Attenuates the Scopolamine-Induced Memory Impairments in C57BL/6J Mice. //Neurochemical Research. 2016;41(5):1010–9.
13. Kiliçgün H, Erşan EE, Bakir S, Erşan S, Koç D. Xanthine oxidase, adenosine deaminase and vitamin E levels in patients with schizophrenia. //Anatolian Journal of Psychiatry. 2016;17(6):476–81.
14. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. // Experimental Neurobiology. 2015;24(4):325–40.
15. Kushnir OYu, Yaremii IM, Shvets VI, Shvets NV. Influence of melatonin on glutathione system in rats skeletal muscle under alloxan induced diabetes. // Fiziolohichnyi zhurnal. 2018;64(5):54–62.
16. Labadorf A, Choi SH, Myers RH. Evidence for a Pan-Neurodegenerative Disease Responsein Huntington's and Parkinson's Disease Expression Profiles. // Frontiers in Molecular Neuroscience. 2017;10:1-12.
17. Labandeira-Garcia JL, Rodríguez-Perez AI, Garrido-Gil P, Rodriguez-Pallares J, Lanciego JL et al. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration. // Frontiers in Aging Neuroscience. 2017;9(129):1-16.
18. Panahpour H, Dehghani GA, Bohlooli S. Enalapril attenuates ischaemic brain oedema and protects the blood–brain barrier in rats via an antioxidant action. Clinical and Experimental // Pharmacology and Physiology. 2014;41(3):220–6.
19. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 7th Edition. Academic Press; 2013.472.
20. Rumeysa MA, Sumeyye AA, Busra G, Betul S, Bora TM et al. Neonatal Neurodegenerationin Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model. // Journal of Alzheimer's Disease Reports. 2018;2(1):79-91.
21. Stefanatos R, Sanz A. The role of mitochondrial ROS in the aging brain. // FEBS Letters. 2017;592:743–58.
22. Torika N, Asraf K, Danon A, Apte RN, Fleisher-Berkovich S. Telmisartan Modulates Glial Activation: In Vitro and In Vivo Studies. // PLoS ONE. 2016;11(5):1–15.

SUMMARY

ENALAPRIL EFFECT ON GLUTATHIONE CHAIN OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE BRAIN IN RATS WITH SCOPOLAMINE-INDUCED NEURODEGENERATION

Kmet O., Filipets N., Kmet T., Hrachova T., Vepriuk Y.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivts, Ukraine

Objective of the work is to study enalapril effect, a blocker of renin-angiotensin system, on glutathione chain of the antioxidant system of the cerebral cortex and hippocampus of rats with experimental neurodegeneration.

The experiments were conducted on nonlinear laboratory albino male rats with their body weight of 0,18-0,20 kg. The model of neurodegeneration was created by means of intraperitoneally administration of scopolamine hydrochloride (Sigma, USA) during 27 days in the dose of 1 mg/kg. Since the 28th day of the experiment enalapril (Zdorovye, Ukraine) was introduced intraperitoneally in the dose of 1 mg/kg in 1 ml of physiological solution once a day during 14 days.

The content of reduced glutathione in male rats with scopolamine-induced neurodegeneration after introduction of enalapril increased in the cerebral cortex 1,8 times as much, and in the hippocampus – 1,2 times. Under enalapril effect the content of sulfhydryl groups increased in the cerebral cortex and hippocampus 1,3 and 1,1 times respectively. A positive effect of enalapril was characterized by an increased activity of glutathione

reductase in the cerebral cortex 1,7 times as much, and 1,6 times – in the hippocampus.

Thus, enalapril improves the indices of glutathione chain of the antioxidant system of the cerebral cortex and hippocampus, which is indicative of its neuroprotective ability under conditions of scopolamine-induced damage and development of neurodegenerative processes in rats.

Keywords: scopolamine-induced neurodegeneration, brain, enalapril, glutathione chain.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА ГЛУТАТИОНОВОЮ ЦЕПЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА КРЫС СО СКОПОЛАМИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Кметь О.Г., Филипец Н.Д., Кметь Т.И., Грачева Т.И., Вепрюк Ю.М.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Цель исследования - изучить влияние блокатора ренин-ангиотензиновой системы эналаприла на глутатионовою цепь антиоксидантной системы коры головного мозга и гиппокампа крыс с экспериментальной нейродегенерацией.

Эксперименты проводили на нелинейных лабораторных белых крысах самцах массой 0,18-0,20 кг. Модель нейродегенерации создавали внутрибрюшинным введением в течение 27 дней скополамина гидрохлорида (Sigma, США) в дозе 1 мг/кг. Начиная с 28 суток эксперимента, эналаприл вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг в 1 мл физиологического раствора - один раз в день в течение 14 дней.

У крыс самцов со скополамин-индуцированной нейродегенерацией после введения эналаприла в коре головного мозга увеличивалось содержание глутатиона восстановленного в 1,8 раза и в гиппокампе - в 1,2 раза. Под влиянием эналаприла содержание сульфгидрильных групп повышалось в коре головного мозга и гиппокампе в 1,3 и 1,1 раза, соответственно. Положительное влияние эналаприла характеризовалось повышением активности глутатион-редуктазы в коре в 1,7 раза и в гиппокампе - в 1,6 раза.

Таким образом, эналаприл улучшает показатели глутатионовой цепи антиоксидантной системы коры головного мозга и гиппокампа, что указывает на его нейропротекторную способность в условиях скополамин-индуцированного повреждения и развития нейродегенеративных процессов у крыс.

რეზიუმე

ენალაპრილის გავლენა სკოპოლამინ-ინდუცირებული ნეიროდეგენერაციის მქონე ვირთაგვების ტვინის ანტიოქსიდაციური სისტემის გლუტათიონურ ჯაჭვზე

ო.კმეტი, ნ.ფილიპეცი, ტ.კმეტი, ტ.გრაჩოვა, ი.ვეპრიუკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ბლოკატორის – ენალაპრილის გავლენის შეფასება თავის ტვინის ქერქის და ჰიპოკამპის ანტიოქსიდაციური სისტემის გლუტათიონურ ჯაჭვზე ვირთაგვებში ექსპერიმენტული ნეიროდეგენერაციით.

ექსპერიმენტები ჩატარდა 0,18-0,20 კგ წონის ლაბორატორიულ არახაზოვან მამრ თეთრ ვირთაგვებზე. ნეიროდეგენერაციის მოდელი იქმნებოდა 27 დღის განმავლობაში ინტრაპერიტონეულად სკოპოლამინის ჰიდროქლორიდის შეყვანით (Sigma, США), დოზით 1 მგ/კგ. ექსპერიმენტის 28-ე დღიდან 14 დღის განმავლობაში, დღეში ერთხელ, ინტრაპერიტონეულად შეიყვანებოდა ენალაპრილი, დოზით 1 მგ/კგ 1 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში.

მამრ ვირთაგვებში სკოპოლამინ-ინდუცირებული ნეიროდეგენერაციით ენალაპრილის შეყვანის შემდეგ თავის ტვინის ქერქში გლუტათიონის შემცველობა იზრდებოდა 1,8-ჯერ, ჰიპოკამპში – 1,2-ჯერ. ენალაპრილის გავლენით სულფჰიდრილური ჯგუფების შემცველობა თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპში იზრდებოდა, შესაბამისად, 1,3-ჯერ და 1,1-ჯერ. ენალაპრილის დადებითი გავლენა ხასიათდებოდა გლუტათიონ-რედუქტაზას აქტივობის გაზრდით თავის ტვინის ქერქში 1,7-ჯერ, ჰიპოკამპში – 1,6-ჯერ.

ამრიგად, ენალაპრილი აუმჯობესებს თავის ტვინის ქერქის და ჰიპოკამპის ანტიოქსიდაციური სისტემის გლუტათიონური ჯაჭვის მაჩვენებლებს, რაც მიუთითებს მის ნეიროპროტექტორულ შეასძლებლობაზე სკოპოლამინ-ინდუცირებული დაზიანებების და ნეიროდეგენერაციული პროცესების განვითარების პირობებში ვირთაგვებში.

ON THE TOPIC OF SURGICAL DEBULKING OF EPITHELIAL OVARIAN CANCER (REVIEW)

[1,3]Khatchapuridze Kh., [1,3]Kekelidze N., [3]Tsitsishvili Z., [3]Bakradze G., [1,2]Mchedlishvili M., [1,2]Kordzaia D.

[1]Ivane Javakhishvili Tbilisi State University (TSU); [2]Alexandre Natishvili Institute of Morphology, TSU; [3]New Vision University Hospital, Tbilisi, Georgia

Ovarian cancer is one of the most common tumors. In terms of frequency of distribution, it ranks the 7th, and according to death - the 8th place worldwide [1]. About 239 000 cases of ovarian cancer and 152 000 deaths caused by it are reported annually [2]. Each year, about 22 000 women are diagnosed with the ovarian cancer and 140 000 women die from this disease in the USA [3-7].

The incidents of ovarian cancer are high in Europe, where its frequency rate ranges from 6 (Central European countries) to 11,4 (Eastern European countries) per 100 000 inhabitants. Such a distinction is considered to be caused by the widely used hormonal therapy in the case of the menopause in parts of Europe, on the one hand, and the usage of the contraceptives, on the other hand [8,9]. In China, the incidence of ovarian cancer is relatively low (4,1 per 100 000 inhabitants), but due to the plurality of the country's population, there are 52 100 new cases and 22 500 deaths revealed (Data for 2015) [10,11].

It should be noted that despite the introduction of new methods of diagnostics and treatment, 5-year survival rate had increased only by 10-12% by the year of 2000, compared with the 70s of the last century [5,10,12,13]. Such high mortality is caused by the lack of effective screening method; about 70% of ovarian cancer cases is diagnosed in the III or IV stage of the disease [13]. In addition, because of the slow development of the disease, the patient, generally, consults a doctor too late [5,14].

There are several types of ovarian cancer. The epithelial cancer, which constitutes 95% of all cases of ovarian cancer, is the most common among them. Other types are developed from other ovarian cells (non-epithelial) [15].

Ovarian epithelial cancer is characterized by dismal prognosis and high mortality rates [11,16,17]. The 80% of patients are diagnosed at the advanced stage of the disease. The recurrence of the disease is 75%, while five years of disease-free period is observed only in 35% of patients [18–20].

Etymology of epithelial ovarian cancer has not been thoroughly specified: some believe that ovarian cancer develops from the cells of the epithelium of the ovarian surface or distal parts of the fallopian tube [21].

Two main lines of research on the improvement of the treatment of epithelial ovarian cancer have been distinguished over the past years: 1. detection of the peculiarities of molecular biological studies and development of targeted therapy based on them; 2. Surgical treatment

The Molecular biological studies aim at the identification of the molecular types and the etiology of ovarian cancer, the molecular basis of genetic risk-factors which may be associated with genesis and progression of epithelial ovarian cancer as well as the determination different cellular mechanisms responding to chemotherapy [11,22,23]. In addition, as far as the ovarian cancer is a heterogeneous disease and each tumor can be significantly different, researchers face the problem of classifying the cases and define the subgroups. When categorization of the separate cases of tumor becomes possible, it provides the significant basis for developing effective targeted therapy [9,11,23–25].

There are five major histological types of ovarian cancer accounting up to 95% of cases: high differentiated (high-grade) serous (70%), endometrial (10%), clear cell (10%), mucinous (3%) and low differentiated (low-grade) serous (<5%). All of them have different epidemiology, genetic risk factors, precancer diseases, the peculiarity of the disease spread, as well as the features of molecular changes in the process of oncogenesis, response to the chemotherapy and prognosis [9,22,26,27].

Recent studies are aimed at studying molecular biology of ovarian cancer in order to develop the high-tech interventions for the comparative hybridization of genomes and profiling of the gene expression [11,28] and sequencing the following generations [29]. The different cellular mechanisms, associated with genesis and progression of the epithelial ovarian cancer, represent the target for developing new methods and/or approach of the treatment [11,22]. So, for example, it is noted that women with heterogeneous BRCA1 and BRCA2 mutation face high risk of ovarian cancer development [15,30,31]. In addition, it is shown that preventive bilateral salpingo-oophorectomy can reduce the risk of ovarian cancer by 80% in such patients [15].

Studies have also revealed that PARP inhibitors, like olaparib, increase sensitivity to the chemotherapy and a the terms of the clear period [31]. According to the results of clinical trials of the III phase, PARP inhibitors in combination with the standard chemotherapy represent the promising therapeutic agent for the ovarian cancer [22]. Another target of the treatment is PI3K/AKT/mTOR molecular pathway, activation of which is associated with unfavorable prognosis of the ovarian cancer. Its inhibition enhances the apoptosis of tumor cells. AKT inhibitors, mTOR inhibitors (like Temsirolimus or Everolimus) and double PI3K-mTOR inhibitors are have been actively studied too [32,33].

The insulin-like growth factor 1 (IGF1) and the insulin-like growth factor 2 (IGF2) represent the mediators of the growth factors, hyperexpression of which is expressed in the case of the ovarian cancer and which play a significant role in the cell proliferation. Anti – IGF1 and anti-IGF2 treatment decreased resistance to cisplatin and paclitaxel [34].

AMG479 is a kind of the human monoclonal antibody, the possible usage of which for blocking the insulin-like receptor, is studied in the II phase clinical trial of the recurrence of platinum-sensitive ovarian cancer [35]. There are other new molecular therapies being developed: antifolate receptor-mediated therapies (ferletuzumab, EC145), necrosis receptor-mediated (conatumumab) therapies, as well as histone deacetylase (HDAC) inhibitors (vorinostat, valproic acid). In addition, antibody-based tumour vaccines and cytokine-based therapies have verified an improvement in host immune activity in order to eradicate cancer cells [36,37].

Surgical Treatment. Today complete debulking - cytoreductive surgery (CRS) - of the tumor is considered to be one of the most recognized surgical methods. It includes three types of intervention: a) Primary debulking surgery is complete elimination of macroscopic tumors, that may include intervention on all

abdominal organs, where the neoplastic processes are spread; Primary debulking surgery is carried out prior to the neoadjuvant chemotherapy; b) Interval debulking surgery (IDS) is delayed operation, which is conducted with positive results of the neoadjuvant chemotherapy; c) Secondary debulking surgery is the repeated operation carried out in case of cancer recurrence [3,38,39].

Aim and Methodology of the review

Since debulking surgery is a relatively new method for the treatment of epithelial ovarian cancer, we set a goal to reconcile the literature data, to analyze the best algorithms and thus support broader introduction of the debulking-based treatment. This is all the more important since not only the researches often contain contradictory results, but authors of these studies themselves also indicate the need for obtaining additional data to develop the evidence-based recommendations [40–42].

This review is based on articles published in the journals, indexed in the PubMed, Web of Science (Clarivate Analytics) and Scopus databases and having Impact Factor (IF) >1, H index >50 and Q1 or Q2 category according to Scimago Journal & Country Rank (SJR). In addition, we also reviewed the articles, advisability (necessity) analyzing of which was decided after processing the articles selected by using the above-mentioned principle. Although, these "additional articles" might have different keywords, but the journals where they are published have to be rated with the same IF (> 1), H index (>50) and SJR category (Q1 or Q2).

Below are the results of the review, which are classified in the context of practical terms and are consistent with the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.

Staging. Epithelial ovarian cancer management standard depends on the correct detecting of the disease stage. The preoperative diagnosis of ovarian cancer is based on clinical laboratory data, while the final diagnosis and detection of the stage are carried out considering the data, obtained during surgery and post-operative histologic examinations [43,44].

Due to the "asymptomatic" course, more than 60% of epithelial ovarian cancer is diagnosed on the advanced stages (IIB - IV). At the moment of diagnosis, the average age of patients is 63 years [15,19]. Post-treatment 5-year survival rate is ranging from 30 to 55%, while the same indicator of the treatment of the disease on the earlier stages is 80 % [15].

The epithelial ovarian cancer produces metastases in the lymph nodes of pelvic and the abdominal cavities. Besides, the dissemination occurs on the pelvic organs, the omentum, the diaphragm (more often in the right half) and the organs of the gastrointestinal tract [20]. Therefore, surgery carried out due to epithelial ovarian cancer often involves total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and omentectomy. In addition, the detailed examination of the abdominal organs and peritoneum, investigation of the peritoneum excretion as well as femoral and Para-aortic lymphadenectomy often becomes necessary [45,46].

The stage of the ovarian cancer is finally determined histological examination following the surgical intervention. As of today, international recognition has been obtained by FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) classification for detection of the stage of epithelial ovarian cancer. Not only the disease management, but also the prediction is based on this classification [44,47,48].

Primary debulking surgery. Primary radical surgery, followed by platinum-taxan chemotherapy, is considered to be the best standard of treatment for the advanced ovarian cancer [38,49]. Performing complete cytoreduction - debulking surgery is desirable not only in case of early stages (I and II A), but in case of advanced stage as well, if the carcinomatosis of small intestine is not observed [50].

Debulking surgery results in better effects in case of weakly vascularized tumors (the penetration of chemotherapeutic agents in such tumors is less), as well as chemo-resistant tumors (subjected to weak exposure to the chemotherapy treatment) [4]. It is assumed that complications associated with debulking surgery do not increase mortality [4,51]. In the case of carcinomatosis of the small intestine (IIIB - IV stages), when cytoreduction is impossible, the patient is prescribed platinum-taxanebased neoadjuvant chemotherapy, followed by interval debulking surgery and adjuvant chemotherapy [15,40,52,53].

The primary debulking radical surgery of epithelial ovarian cancer involves complete eliminations of macroscopic tumors. Therefore, it often considers interventions on several organs of the abdominal cavity for achieving optimal cytotoxicity. It becomes necessary to remove the organs where the dissemination is observed (e.g. splenectomy, resection of peritoneum, diaphragm ("striping"), liver, pancreas, intestine /especially, recto-sygmoid which becomes necessary in 30-50% of cases of the ovarian cancer, cholecystectomy, appendectomy, omentectomy, salpingo-oophorectomy, hysterectomy) [15,54–56]. It is believed that the volume of primary debulking depends on the localization and dissemination of the disease, but also on the experience of surgeon and medical center, general state of the patient and accompanying diseases [4,13,57,58].

Lately, more and more people support cytoreduction with laparoscopy. It is assumed that if indications of applying this method are specified and mastered, the number of suboptimal interventions decreases and the need for repeated (staged) laparoscopies decreases. According to Vizzielli Gand et al, their frequency does not exceed 10% at present [59]. Although laparoscopic surgery takes much longer than laparotomy, it is more sparing and at the same time, it considers less risk of developing adhesions, less hospital-days and prospects of faster recover (functional rehabilitation). The supporters of laparotomy often appeal to high risk of ovarian cyst rupture, as well as danger of the tumor dissemination in the area of the laparoscopic port. The supporters of laparoscopy indicate that the frequency of the cyst rupture is minimal (assuming the technique is mastered) and using so called laparoscopy bag at the places of laparoscopy ports successfully prevents tumor dissemination. In addition, the advantage of the laparoscopy is undeniable in case of younger women in terms of preserving the potential of fertility (due to less development of adhesions) [60]. Therefore, the number of the supporters of the opinion that the laparoscopic approach should be given priority compared to the laparotomy, in terms of the lesser risk of complications and mortality, as well as the provided opportunity of cancer stage detection/identification is increased. Although, this question remains a subject of debate and research [59,61–63].

The completeness of debulking during the primary radical surgery is the most important predictor of further fate of the advanced ovarian cancer [15,18,64]. In addition, life expectancy is related to postoperative residual disease. Chemo-sensitivity (platinum-taxan treatment) of the remaining (residual) tumor after surgical intervention is the main determining factor of life expectancy [3,4,21,60,65].

Some authors believe that in the patients with III C stage epithelial ovarian cancer according to FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) classification, in case of the primary debulking surgery, when the tissue of the residual

tumor (RT) is not observed macroscopically, it is advisable to carry additional systemic lymphadenectomy, hence increasing the therapeutic effect. Based on a retrospective analysis of 189 patients, it was shown that in case of those patients, who had undergone systemic lymphadenectomy progression-free survival/ PFS (22 months vs 9 months, p <0.01), as well as overall survival (66 months opposite 40 months, p <0.01), was significantly improved. Therefore, it is suggested that along with the status of residual disease and radical nature of debulking, performing lymphadenectomy is a statistically significant additional predictor for improving overall survival [66].

At the same time, determining the optimality or sub-optimality of the debulking during the intervention is difficult, since there is no consensus on these definitions. Various studies have suggested different definitions that are difficult to compare [54]. Studies show that the optimality of debulking depends on the extension of the neoplastic processes: it is statistically dissimilar in the cases of macroscopically absent tumors, tumors sized less than 1 cm and sized more than 1 cm [54,67,68].

According to various sources, the high rate of survival is observed in patients with the RT of up to 1 cm [50,68,69]. GOG (Gynecologic Oncology Group) Studies have shown that in case of R0 resection, on average, life expectancy is higher in patients with RT up to 1 cm than in patients with tumors exceeding 1 cm (64 vs 29 months) [70]. The prospective randomized studies, conducted in Europe, revealed better results of treatment in patients with complete debulking (R0 resection) compared to those patients, who had 1 cm RT (99 vs 36.2 months) [70,71]. The patients, with advanced cancer (tumor size exceeding 1 cm), have a short disease-free period [68,72]. Studies have shown that aggressive surgical interventions can be justified if there is a chance of attaining R0 status. However, even in this case, the severity of primary disease remains an important prognostic indicator [72]. It was demonstrated that in the case of the advanced ovarian cancer, surgical intervention should aim the complete elimination of the visible tumor. Compared to suboptimal resection, the above-mentioned improves the survival rate. However, more research is needed for determining the optimal surgical intervention [67].

In some cases of the advanced ovarian cancer, in spite of performing the debulking surgery, complete cytoreduction cannot be achieved, hence causing progression of the disease. According to the metaanalysis conducted in USA, optimal cytoreduction could be achieved in approximately 42% of all cases [70]. In patients with suboptimal resection the quality of life is improved, although recovery is not observed [18,70,73]. There is an opinion that the primary debulking in case of tumor less than 1 cm is more effective compared to interval debulking [74].

There are several criteria for determining the extent of debulking, which are based on the results of pre-surgery instrumental examinations, the laparoscopic (operational) data and the detection of the level of biomarkers, which is rated in scores [18, 59, 70, 73], however, some authors believe that the prediction reliability of such approaches is low and does not exceed the subjective assessment in terms of accuracy and in clinical practice, that's why the decision-making process, they should be used with great caution [75].

Some cohort studies suggest the importance of complex analysis of the age, disease stage, ASA (American Society of Anesthesiologists) scores, preoperative albumin level, complexity of surgical intervention for the improvement of the prediction model complications, following the primary debulking surgery of the advanced epithelial ovarian cancer. Such approaches should be taken into consideration for the patient-oriented decision making during preoperative period [76].

Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking surgery (NACT/IDS)**.** Patients with unresectable cancer are the candidates for neoadjuvant chemotherapy (NACT). The primary debulking cannot be performed in approximately 30% of patients. This group is made up of women in whose the surgical intervention were excluded from the very beginning, or whose RT might reach > 1 cm [77]. According to the recent studies, most patients with stage IV ovarian cancer are treated with NACT, while in case of III C stage of the disease, patients can be selected for primary debulking with specific indications and special caution [78,79].

The goal of NACT is to improve the state and to transfer the tumor into the resectable form as close as possible [38,40,74,80,81]. At the same time, NACT is associated with less postoperative morbidity, less necessity for the following aggressive surgical intervention and in addition, it allows to maintain the same rate of survival [81]. Besides, it makes it possible to select platinum-resistant patients [65]. The rate of applying NACT increased significantly in the last decade, especially in patients with stage IV ovarian cancer [82].

The major defect of the preoperative chemotherapy is the development of fibrous tissue that complicates further surgical intervention [50].

Some studies reveal that the survival rate and quality of life after the primary and interval debulking is identical [83]. The same is confirmed by two randomized follow-up studies, conducted by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), which indicate that there is no significant difference between the average life expectancy of patients treated with primary debulking surgery and NACT (Survival period lasts for 29 and 30 months, accordingly) [70,74]. In addition, other studies prove that in case of stage IV ovarian cancer NACT with interval debulking is more effective than primary debulking. It allows to achieve the higher rate of cytoreduction and reduced morbidity, and correspondingly, the higher rate of overall survival [84]. It is shown that the patients who have been treated with the primary debulking surgery are more likely to be taken to the intensive care unit ICU compared to the patients who underwent NACT, while the indicators of reception to the ICU of the patients from both groups, as well as the clinical severity and the time spent in the unit, was similar [85].

Deciding which would be better for the patients with stage III C or IV ovarian cancer, primary debulking or neoadjuvant chemotherapy with the further interval chemotherapy, should be individual in each case - considering the condition of the patient, the surgeon's experience, the data of the diagnostic tests (CT, level of the cancer specific marker) and laparoscopy [18,70,73,84,86,87]. Thus, for example, the younger age and the normalization of the marker CA-125 before the interval debulking (IDS) is associated with a better rate of survival in patients treated with NACT. There is an observation confirming that the low level of CA-125 up to ≤ 25.8 mg/dl and the non-existence of ascites is an indication of interval surgery (IDS) and useful criteria for deciding the time for its conducting [88].

In case of the primary epithelial ovarian cancer, where the RT with the size of 1 cm or less is unlikely, NACT/IDS is associated with a better rate of survival and reduced post-surgery morbidity compared to the primary debulking surgery (PDS) [89]. In patients with recurrent ovarian cancer applying bevacizumab, that is vascular-endothelial growth factor/VEGF anti-receptor monoclonal antibody of the most important mediator of angio-

genesis, associated with the dismal prognosis for the ovarian cancer, gives a good effect. It significantly increases the free of the disease progression period, especially in patients with poor forecasts [80].

In addition, it should be taken into consideration that the systemic review of Cochrane Collaboration shows that improvement of the survival rate after interval debulking (IDS) is not confirmed (compared with traditional treatment) in women with advanced epithelial ovarian cancer. The interval debulking (IDS) appeared beneficial only in patients, to whom the primary surgery (PDS) was not conducted by the expert surgeons [87]. The separate clinics have experience that in case of the patients who could not undergo primary debulking (PDS) , disease control becomes achievable only by means of chemotherapy using carboplatin and paclitaxel if possible [90]. However, it should be taken into account that after 3-6 cycles of neoadjuvant chemotherapy, each additional course leads to a decrease in the average survival rate (which is about 40 months). Thus, surgical intervention should take place as early as possible [65].

Some researchers recommend three courses of chemotherapy treatments, followed by surgical treatment and three courses of chemotherapy afterwards [91]. Some authors believe that in particularly high risk patients, lymphadenectomy may be neglected during the interval debulking (IDS) [45].

All of the above evidence confirms the need for individual selection of treatment in each case, considering, on the one hand, the experienced and mastered surgical skills and on the other hand, the patients' condition and peculiarities of the disease.

In conclusion, we may say that it is advisable to carry out the neoadjuvant chemotherapy to the patients, in whose case the primary debulking surgery (PDS) might not allow for optimal results predictably, especially since the results are actually identical and the disease complications are reduced [50,52].

Intraperitoneal chemotherapy. Phase II clinical studies have shown that intraperitoneal chemotherapy, following the interval debulking surgery (IDS), is more effective in patients with ovarian cancer compared with optimal primary debulking surgery (PDS) [92]. The intraperitoneal chemotherapy increases the survival rate in patients with no residual disease after the primary debulking surgery (PDS) [42,93]. Although there are some studies, which indicate at its successful application during the interval surgery (IDS). The results turned out to be optimal for the patients in whom the complete cytoreduction was performed during the interval operation, among the chemotherapy courses [94].

The essence of intraperitoneal chemotherapy is that the peritoneum as the main area of the ovarian cancer dissemination, receives chemotherapy agents in the highest concentration, thus significantly increasing the penetration of the drug into the tumor without increasing its systemic effect [19]. According to the results of multicenter studies, intraperitoneal chemotherapy reduces the risk of progression of the disease by 21% and rate of mortality by 23% [95].

Conservative treatment and preservation of the fertility. It is known that epithelial ovarian cancer occurs in 3-17% of women aged under 40 [96]. Due to the tendency of increasing number of advanced maternal age pregnancies, there is a cohort of patients with diagnosis of ovarian cancer who wants to maintain childbearing potential [96]. With the mentioned in mind, it becomes important to develop fertility-preserving treatment algorithm for women, diagnosed ovarian cancer on the early stages. In addition, there is no single opinion about the criteria on selecting the patients for conservative surgical intervention [96]. According to the guidelines of European Society of Gynecological Oncology, patients should meet the following criteria: aged less than 40, availability of highly specialized medical clinics, consent of the patient to conduct post-treatment control studies with close intervals (in order to diagnose recurrent ovarian cancer or other malignant diseases of the reproductive system timely). At the same time, the stages of the disease and the histomorphological status must be accurately determined [71].

Fertility maintenance surgery involves unilateral salpingo-oophorectomy (at the tumor's side), which is accompanied by peritoneal biopsy, omentectomy and dissection of the pelvic and para-aortic lymph nodes for more precise stage determination. Laparoscopic method is more acceptable in terms of development of fewer adhesions. It is known that chemotherapy impairs function of the ovaries. Therefore, carboplatin and paclitaxel, being less gonadotoxic means compared to other cytostatic agents, are most commonly used [96].

Many studies have shown satisfactory results of fertility preserving surgery: the rate of ovum fertilization reaches 60% -100%, while the frequency of spontaneous abortions does not exceed 30%. These data allow us to consider more widely the conservative treatment of women in reproductive age, on the early stage of ovarian cancer [60,96].

Secondary Debulking. Approximately 60% of ovarian epithelial cancer patients may have a recurrence. The life expectancy of this contingent varies from 12 to 18 months [97]. Duration of this period depends on the disease peculiarities but not on the completeness of debulking. It is believed that full debulking reduces the frequency of recurrence, but does not affect the period of recurrence [98].

In terms of the terms of recurrence, four types of epithelial ovarian cancer, with various levels of sensitivity to the platinum chemotherapy, are marked out: 1. Cancer continues progression during platinum chemotherapy (Platinum-refractory patients); 2. Cancer continues progression in six months after treatment (Platinum-resistant patients); 3. Cancer continues progression in the period from 6th to the 12th month after treatment (Patients with average sensitivity to platinum); 4. Cancer continues progression from the 12th month after treatment (Platinum-sensitive patients). It is shown that the prognosis of overall survival rate, except for the cases of sensitivity to platinum, depends on the location and type of recurrent tumor [98,99].

ROVAR (Risk of Ovarian Cancer Relapse) score represents a predictive algorithm that determines the possibility of recurrence of the advanced epithelial ovarian cancer, following its treatment It is based on four factors: 1. Stage of the tumor; 2. Quality of tumor differentiation; 3. Marker CA-125 level at the moment of diagnosis; 4. Confirmation of the existence of residual tumor tissue following chemotherapy by CT. The sensitivity and specificity of ROVAR (Risk of Ovarian Cancer Relapse) score is 94% and 61% respectively [100].

Secondary debulking in patients with recurrent disease is effective in terms of survival. According to the retrospective study analysis, the main factors associated with survival after the secondary debulking are the recurrence in 18 months later after the primary treatment and the achievement of complete reduction by secondary surgery; besides, important prognostic factors are the manifestation of one or two sites of carcinomatosis and the absence of residual tumor [101–103]. Moreover, the survival rate is less dependent on age, genetic history and tumor differentiation [101,102,104] . The value of a cancer antigen marker (CA-125) might have the prognostic sense: in patients whose CA-125 index reaches 56 and more, mortality is twice as high

as in patients, whose CA-125 index is less than 56. Prognostic significance of the localization of the recurrence remains the subject of discussion [101]. FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) stages (except the stage I) is not considered as a predictive factor [100, 104]. According to some research, ascites is not a prognostic factor either, however, the significant difference is reported between the survival rate of patients, who have no ascites, have ascites of up to 500 ml, or have ascites more than 500 ml [101,102,104].

The purpose of the secondary debulking in case of the recurrent ovarian cancer should be the complete removal of macroscopic tumors [105].

According to one group of authors, the general condition of the patient and existence/absence of ascites represent two important prognostic factors for the secondary debulking. The study revealed that the more radical the secondary debulking is, the higher the survival rate is. For example, it is shown that secondary debulking surgery can be successful even in those patients with ovarian cancer, who have undergone repeated resection of the pelvic lymphatic nodes and reconstruction of the external pelvic vein. Apparently, total removal and reconstruction of the external pelvic vein in case of tumor invasion can be successful and safe [106].

In addition, it is suggested that the above factors require further studies before their introduction in clinical practice [107].

According to the recommendations provided by Chi et al, in patients with platinum-sensitive epithelial ovarian cancer, who have a recurrence, secondary debulking may be conducted. In addition, it is important that the RT should not exceed 0.5 cm [103]. The criteria for selecting operable patients are as follows: 1. Only one recurrence and 6 months free of disease period (Secondary debulking is the best option for such patients); 2. Recurrence in several areas, but not carcinomatosis, and 12 months free of disease period (Secondary debulking may be offered to such patients as well); 3. Carcinomatosis and at least 30 months free of disease period (Secondary debulking may be effective too). Accordingly, the application of the secondary debulking is ineffective in patients with carcinomatosis, who have free of disease period from 6 to 12 months. As for the recurrence on several areas and the free of disease period from 6 to 12 months, as well as, carcinomatosis but free of disease period from 13 to 30 months, the decision for conducting the secondary debulking must be assessed individually - taking into account all factors, along the patient's age, general state and personal choice [103].

Randomized study of 550 patients suffering from advanced ovarian cancer did not confirm the increase of free of disease period and the overall life expectancy in case of primary debulking (PDS). Therefore, the secondary debulking with the postoperative chemotherapy was recommended (in the combination of paclitaxel and cisplatin) [70].

The efficacy of the second-line chemotherapy is 30% and more in platinum sensitive patients with recurrence, and ranges from 10% to 25% in platinum-resistant patients [108].

In patients with recurrence, the dissemination process is much higher in the stomach and gastrointestinal tract, as well as in the mesentery [104].

The above-mentioned confirms that in order to reach consensus to among the different opinions it would be important to study and analyze the results of current multicenter international research - GOG 2013 (Randomized controlled trial of Phase III, aiming at determining the efficacy of application carboplatin and paclitaxel separately as well as in combination with bevacizumab, and secondary debulking following the treatment with bevacizumab in case of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer) and DESKTOP III AGO-OVAR (Randomized research that evaluates the efficacy of the debulking surgery in patients with platinum-sensitive ovarian recurrent cancer). Presumably, the results of these studies will contribute to the development of treatment standards for patients with the above heterogeneous group of diseases [109, 110].

Summary

High mortality rate due to the epithelial ovarian cancer is caused by the absence of effective screening method; in 70% of cases it is diagnosed at III-IV stages of disease. Recurrent disease occurs in 75% of cases, and 5-year disease-free survival is achieved only in 35%.

Two main research directions for the improvement of treatment of epithelial ovarian cancer are distinguished in recent years:

1. Identification of molecular-biological features of ovarian cancer and development of targeted treatment based on them;
2. Enhancement of surgical treatment indications and surgical techniques and identification of its optimal place in the treatment algorithm.

Recently the most recognized surgical treatment option is complete tumor cytoreduction – debulking surgery. This method is especially important in the treatment of poorly vascularized tumor (in which penetration of the chemotherapy agents is poor) and chemotherapy resistant tumor (with poor response to chemotherapy) cases.

The scope of primary cytoreduction depends on the localization and dissemination of the disease, as well as on the experience of surgeon and medical center, patient's general condition and co-morbidities. Studies have shown that aggressive surgical intervention is justified, if the chance of achieving R0 status exists. However, in this case the severity of the primary disease remains an important predictive indicator.

Some cohort studies propose predictive models of complications following primary debulking surgery (PDS) in advanced epithelial ovarian cancer, which are based on complex analysis of patient's age, disease stage, ASA (American Society of Anesthesiologists) scores, preoperative albumin level, complexity of surgical intervention.

In recent times, cytoreduction is more frequently conducted through laparoscopy. It is shown that, in line with the verification of the laparoscopic "debulking" indications and mastering in laparoscopy techniques, the number of suboptimal interventions, and consequently, the need for repeat (staged) laparoscopy decreases sharply. In addition, the laparoscopic approach, compared to laparotomy, has the advantage due to the lesser risk of complications and death, but in the context of intraoperative cancer staging, the topic remains to be an object of debate and requires additional research.

The extant of cytoreduction should be determined by the results of pre-surgical instrumental investigations, laparoscopy findings and biomarkers' levels. At the same time, the authors presenting contradictory results indicate the necessity of obtaining additional data for elaboration of evidence-based recommendations.

Primary "debulking" surgery (PDS) cannot be performed in about 30% of patients. This group is made up of women in whom the surgical intervention was excluded from the very beginning, or whose RT might reach > 1 cm Patients with non-resectable disease are candidates for NACT. The goal of NACT is to improve the general condition and convert tumor into the

resectable form, that should be followed by interval cytoreductive surgery.

Most recent studies show that patients with IV stage ovarian cancer undergo NACT, whereas, in case of the IIIC stage, patients with specific indications and the peculiar caution can be selected for primary cytoreduction.

Secondary cytoreduction has been performed in case of recurrent disease. It aims to provide complete macroscopic tumor removal of recurrent ovarian cancer. This type of surgery sometimes involves repeating the pelvic lymph nodes removal and compulsory reconstruction of the lateral pelvic vein depending on situation.

The offering the secondary cytoreduction should be made individually in each case, taking into consideration all factors, including the patient's age, general condition and personal choice.

All of above mentioned confirms the need for individual selection of treatment options in each case, taking into account the surgeon's experience, and on the other hand, the patterns of the disease.

In the last decade, the tendency of increased incidence of older pregnancy is observed. The contingent of patients with the diagnosis of ovarian cancer occurred who wants to maintain reproductive capacity. In women who have been diagnosed with ovarian cancer in the early stages developing an algorithm of fertility care becomes essential. In addition, there is no common opinion about the criteria for selecting patients for sparing (conservative) surgical intervention. The literature review shows that this is a topical issue and further accumulation and analysis of experience is needed.

Thus, the modern surgical techniques and the increase in the number of operations carried out by the experienced surgeons inspires that complete cytoreduction of ovarian cancer will be achieved more effectively.

In addition, future multicenter, prospective, randomized studies will allow specifying selecting criteria of treatment options that will prolong disease-free period and improve patients' quality of life.

REFERENCES

1. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment.// Gynecol Oncol. 2011 Jan;120(1):23–8.
2. Ferlay J, Soerjomataram I I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. Lyon Int Agency Res Cancer. 2013;GLOBOCAN 2(11):E359-386.
3. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, O'Cearbhaill RE, Alvi FA, El Haraki A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. Gynecol Oncol. 2016;
4. Narasimhulu DM, Khoury-Collado F, Chi DS. Radical Surgery in Ovarian Cancer. // Curr Oncol Rep. 2015 Apr 24;17(4):16.
5. Seagle B-LL, Butler SK, Strohl AE, Nieves-Neira W, Shahabi S. Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. //Gynecol Oncol. 2017 Feb;144(2):260–5.
6. Siegel RL, Miller KD, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2016. //A Cancer journals Clin. 2016;66(1):7–30.
7. American cancer society. Cancer Facts and Figures 2015. Cancer facts Fig 2015. 2015;3–56.
8. La Vecchia C. Ovarian cancer. //Eur J Cancer Prev. 2017 Jan;26(1):55–62.
9. Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. //Int J Cancer. 2017;140(11):2451–60.
10. Jemal A, Yu XQ, Zhang S, He J, Bray F, Chen W, et al. Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin. 2016;66:115–32.
11. Krzystyniak J, Ceppi L, Dizon DS, Birrer MJ. Epithelial ovarian cancer: The molecular genetics of epithelial ovarian cancer. //Ann Oncol. 2016;27:i4–10.
12. Wright JD, Chen L, Tergas AI, Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Trends in Relative Survival for Ovarian Cancer From 1975 to 2011.// Obstet Gynecol. 2015 Jun;125(6):1345–52.
13. da Costa AABA, Valadares C V., Baiocchi G, Mantoan H, Saito A, Sanches S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery and the Risk of Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer. //Ann Surg Oncol. 2015 Dec 27;22(S3):971–8.
14. Singh S, Guetzko M, Resnick K. Preoperative predictors of delay in initiation of adjuvant chemotherapy in patients undergoing primary debulking surgery for ovarian cancer. //Gynecol Oncol. 2016 Nov;143(2):241–5.
15. Romanidis K, Nagorni E-A, Halkia E, Pitiakoudis M. The role of cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: the general surgeon's perspective. J BUON. 19(3):598–604.
16. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. //CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87–108.
17. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleczek B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EUROCARE-5 study. //Eur J Cancer. 2015 Oct;51(15):2191–205.
18. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, et al. Predicting Surgical Outcome in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage III or IV Ovarian Cancer Using Computed Tomography. // Int J Gynecol Cancer. 2015 Mar;25(3):407–15.
19. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. //N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):34–43.
20. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teitcher JB, Mironov S, Iyer RB, et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer.// Gynecol Oncol. 2014 Sep;134(3):455–61.
21. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. // Ann Surg Oncol. 2015 May 13;22(5):1570–5.
22. Ziebarth AJ, Landen CN, Alvarez RD. Molecular/genetic therapies in ovarian cancer: future opportunities and challenges. // Clin Obstet Gynecol. 2012 Mar;55(1):156–72.
23. L Hollis R, Gourley C, L Hollis R, Gourley C. Genetic and molecular changes in ovarian cancer. // Cancer Biol Med. 2016 Jun;13(2):236–47.
24. Jason D. Wright M. Dr. Wright Discusses the Molecular Biology of Ovarian Cancer [Internet]. 2014 [cited 2019 May 6]. Available from: https://www.onclive.com/onclive-tv/dr-wright-discusses-the-molecular-biology-of-ovarian-cancer
25. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel A V, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. // J Clin Oncol. 2016 Aug 20;34(24):2888–98.

26. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances.// Hum Pathol. 2009 Sep;40(9):1213–23.
27. Galic V, Coleman RL, Herzog TJ. Unmet needs in ovarian cancer: dividing histologic subtypes to exploit novel targets and pathways. //Curr Cancer Drug Targets. 2013 Jul;13(6):698–707.
28. Farley J, Fuchiuji S, Darcy KM, Tian C, Hoskins WJ, McGuire WP, et al. Associations between ERBB2 amplification and progression-free survival and overall survival in advanced stage, suboptimally-resected epithelial ovarian cancers: A Gynecologic Oncology Group study. //Gynecol Oncol. 2009 Jun;113(3):341–7.
29. Cancer Genome Atlas Research Network D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma.// Nature. 2011 Jun 29;474(7353):609–15.
30. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, et al. Parity, Oral Contraceptives, and the Risk of Ovarian Cancer among Carriers and Noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 Mutation. // N Engl J Med. 2001 Jul 26;345(4):235–40.
31. Romero I, Bast RC. Minireview: Human Ovarian Cancer: Biology, Current Management, and Paths to Personalizing Therapy.// Endocrinology. 2012 Apr;153(4):1593–602.
32. Markman B, Dienstmann R, Tabernero J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway - beyond rapalogs. //Oncotarget. 2010 Nov;1(7):530–43.
33. Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. //Nat Rev Cancer. 2008 Aug;8(8):592–603.
34. Eckstein N, Servan K, Hildebrandt B, Politz A, Jonquieres G v., Wolf-Kummeth S, et al. Hyperactivation of the Insulin-like Growth Factor Receptor I Signaling Pathway Is an Essential Event for Cisplatin Resistance of Ovarian Cancer Cells. //Cancer Res. 2009 Mar 24;69(7):2996–3003.
35. Tolcher AW, Sarantopoulos J, Patnaik A, Papadopoulos K, Lin C-C, Rodon J, et al. Phase I, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of AMG 479, a fully human monoclonal antibody to insulin-like growth factor receptor 1. // J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5800–7.
36. Konner JA, Bell-McGuinn KM, Sabbatini P, Hensley ML, Tew WP, Pandit-Taskar N, et al. Farletuzumab, a humanized monoclonal antibody against folate receptor alpha, in epithelial ovarian cancer: a phase I study. // Clin Cancer Res. 2010 Nov 1;16(21):5288–95.
37. Schmeler KM, Vadhan-Raj S, Ramirez PT, Apte SM, Cohen L, Bassett RL, et al. A phase II study of GM-CSF and rIFN-γ1b plus carboplatin for the treatment of recurrent, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer.// Gynecol Oncol. 2009 May;113(2):210–5.
38. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, Notaro S, Tana R, Panattoni A, et al. Patterns of Recurrence and Clinical Outcome of Patients With Stage IIIC to Stage IV Epithelial Ovarian Cancer in Complete Response After Primary Debulking Surgery Plus Chemotherapy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery: An Ita. // Int J Gynecol Cancer. 2017 Jan;27(1):28–36.
39. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial. // Eur J Cancer. 2016 Sep;64:22–31.
40. Bogani G, Matteucci L, Tamberi S, Arcangeli V, Ditto A, Maltese G, et al. The Impact of Number of Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy on Survival of Patients Undergoing Interval Debulking Surgery for Stage IIIC–IV Unresectable Ovarian Cancer: Results From a Multi-Institutional Study.// Int J Gynecol Cancer. 2017 Nov 1;27(9):1856–62.
41. Jones NL, Chen L, Chatterjee S, Tergas AI, Burke WM, Hou JY, et al. National Trends in Extended Procedures for Ovarian Cancer Debulking Surgery.// Int J Gynecol Cancer. 2018 Jan 1;28(1):19–25.
42. Robinson W, Cantillo E. Debulking Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy Are Associated With Decreased Morbidity in Women Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. // Int J Gynecol Cancer. 2014 Jan 1;24(1):43–7.
43. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. // J Gynecol Oncol. 2015 Apr;26(2):87–9.
44. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. // AJR Am J Roentgenol. 2016 Jun;206(6):1351–60.
45. Fagotti A, De Iaco P, Fanfani F, Vizzielli G, Perelli F, Pozzati F, et al. Systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer Patients at the Time of Interval Debulking Surgery: A Double-Institution Case–Control Study.// Ann Surg Oncol. 2012 Oct 30;19(11):3522–7.
46. Eoh KJ, Lee J-Y, Yoon JW, Nam EJ, Kim S, Kim S-W, et al. Role of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery for optimally cytoreduced advanced ovarian cancer: Reappraisal in the era of radical surgery. // Oncotarget. 2017 Jun 6;8(23):37807–16.
47. Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Behbakht K, Chen L-M, et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. // J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(9):1134–63.
48. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. // Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):401–4.
49. Petrillo M, Ferrandina G, Fagotti A, Vizzielli G, Margariti PA, Pedone AL, et al. Timing and Pattern of Recurrence in Ovarian Cancer Patients with High Tumor Dissemination Treated with Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy. //Ann Surg Oncol. 2013 Nov 10;20(12):3955–60.
50. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. // N Engl J Med. 2010 Sep 2;363(10):943–53.
51. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? // Ann Surg Oncol. 2016 May 29;23(5):1666–73.
52. Stoeckle E, Bourdarias L, Guyon F, Croce S, Brouste V, Thomas L, et al. Progress in Survival Outcomes in Patients with Advanced Ovarian Cancer Treated by Neo-Adjuvant Platinum/Taxane-Based Chemotherapy and Late Interval Debulking Surgery. //Ann Surg Oncol. 2014 Feb 20;21(2):629–36.
53. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. //Gynecol Oncol. 2016;143(1):3–15.
54. Zapardiel I, Morrow CP. New terminology for cytoreduction in advanced ovarian cancer. // Lancet Oncol. 2011 Mar;12(3):214.
55. Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo

V, Biffi R, et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes.// Gynecol Oncol. 2012 Aug;126(2):220–3.
56. Zapardiel I, Peiretti M, Zanagnolo V, Biffi R, Bocciolone L, Landoni F, et al. Splenectomy as part of primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a retrospective cohort study. // Int J Gynecol Cancer. 2012 Jul 1;22(6):968–73.
57. Nagai T, Oshiro H, Sagawa Y, Sakamaki K, Terauchi F, Nagao T. Pathological Characterization of Ovarian Cancer Patients Who Underwent Debulking Surgery in Combination With Diaphragmatic Surgery: A Cross-Sectional Study. // Medicine (Baltimore). 2015 Dec;94(50):e2296.
58. Vatansever D, Atici AE, Sozen H, Sakin O. Diaphragmatic resection preserving and repairing pericardium, splenectomy and distal pancreatectomy for ınterval debulkıng surgery of ovarıan cancer. // Gynecol Oncol. 2016 Jul;142(1):206–7.
59. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, Pitruzzella I, Gallotta V, Fanfani F, et al. A laparoscopic risk-adjusted model to predict major complications after primary debulking surgery in ovarian cancer: A single-institution assessment.// Gynecol Oncol. 2016 Jul;142(1):19–24.
60. Colomer AT, Jiménez AM, Bover Barceló MI. Laparoscopic Treatment and Staging of Early Ovarian Cancer. //J Minim Invasive Gynecol. 2008 Jul;15(4):414–9.
61. Corrado G, Mancini E, Cutillo G, Baiocco E, Vici P, Sergi D, et al. Laparoscopic Debulking Surgery in the Management of Advanced Ovarian Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy.// Int J Gynecol Cancer. 2015 Sep 1;25(7):1253–7.
62. Fagotti A, Vizzielli G, Petrillo M, Scambia G. RE: Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery. //Gynecol Oncol Reports. 2016 Nov;18:53–4.
63. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. // Eur J Cancer. 2016 May;59:22–33.
64. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10;(8):CD007565.
65. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. //Gynecol Oncol. 2006 Dec;103(3):1070–6.
66. Chang S-J, Bristow RE, Ryu H-S. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. // Gynecol Oncol. 2012 Sep;126(3):381–6.
67. Altman AD, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P. Optimal Debulking Targets in Women With Advanced Stage Ovarian Cancer: A Retrospective Study of Immediate Versus Interval Debulking Surgery. // J Obstet Gynaecol Canada. 2012 Jun;34(6):558–66.
68. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. // Gynecol Oncol. 2016 Feb;140(2):215–20.
69. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. // N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2489–97.
70. Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT, Sood AK. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer.// Nat Rev Clin Oncol. 2015 Apr 24;12(4):239–45.
71. Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, Ueno S, Wakahashi S, Yamguchi S, et al. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. // Gynecol Oncol. 2013 Dec;131(3):531–4.
72. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. // J Clin Oncol. 2015 Mar 10;33(8):937–43.
73. Gómez-Hidalgo NR, Martinez-Cannon BA, Nick AM, Lu KH, Sood AK, Coleman RL, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. // Gynecol Oncol. 2015 Jun;137(3):553–8.
74. Bian C, Yao K, Li L, Yi T, Zhao X. Primary debulking surgery vs. neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. //Arch Gynecol Obstet. 2016 Jan 22;293(1):163–8.
75. Rutten IJG, van de Laar R, Kruitwagen RFPM, Bakers FCH, Ploegmakers MJM, Pappot TWF, et al. Prediction of incomplete primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer: An external validation study of three models using computed tomography. //Gynecol Oncol. 2016 Jan 1;140(1):22–8.
76. Kumar A, Janco JM, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Weaver AL, et al. Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. //Gynecol Oncol. 2016 Jan;140(1):15–21.
77. Heitz F, Harter P, Alesina PF, Lorenz D, Groeben H, et al. Pattern of and reason for postoperative residual disease in patients with advanced ovarian cancer following upfront radical debulking surgery.// Gynecol Oncol. 2016 May;141(2):264–70.
78. Copur MS, Gauchan D, Ramaekers R, Crockett D, Clark D. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery for Stage IIIC Ovarian Cancer. // J Clin Oncol. 2017 Mar 27;35(7):802–3.
79. Vergote IB, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A. How to Select Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Debulking Surgery in Patients With Stage IIIC or IV Ovarian Carcinoma. //J Clin Oncol. 2016 Nov 10;34(32):3827–8.
80. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. //Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):928–36.
81. HOU J, KELLY M, YU H, MCALPINE J, AZODI M, RUTHERFORD T, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease.// Gynecol Oncol. 2007 Apr;105(1):211–7.
82. Leiserowitz GS, Lin JF, Tergas AI, Cliby WA, Bristow RE. Factors Predicting Use of Neoadjuvant Chemotherapy Compared With Primary Debulking Surgery in Advanced Stage Ovarian Cancer—A National Cancer Database Study. //Int J Gynecol Cancer. 2017 May 1;27(4):675–83.
83. Greimel E, Kristensen GB, van der Burg MEL, Coronado P, Rustin G, del Rio AS, et al. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing

primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. //Gynecol Oncol. 2013 Nov;131(2):437–44.
84. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, Goodman AK, Boruta DM, Horowitz NS, et al. Primary Debulking Surgery Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Stage IV Ovarian Cancer. // Ann Surg Oncol. 2012 Mar 13;19(3):959–65.
85. Pepin K, Bregar A, Davis M, Melamed A, Hinchcliff E, Gockley A, et al. Intensive care admissions among ovarian cancer patients treated with primary debulking surgery and neo-adjuvant chemotherapy-interval debulking surgery. // Gynecol Oncol. 2017 Dec;147(3):612–6.
86. Seagle B-LL, Graves S, Strohl AE, Shahabi S. Survival After Primary Debulking Surgery Compared With Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer. // Int J Gynecol Cancer. 2017 Oct;27(8):1610–8.
87. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: A Cochrane systematic review. //Gynecol Oncol. 2009 Jan;112(1):257–64.
88. Morimoto A, Nagao S, Kogiku A, Yamamoto K, Miwa M, Wakahashi S, et al. A preoperative low cancer antigen 125 level (≤25.8 mg/dl) is a useful criterion to determine the optimal timing of interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy in epithelial ovarian cancer. //Jpn J Clin Oncol. 2016 Jun 1;46(6):517–21.
89. Gill SE, McGree ME, Weaver AL, Cliby WA, Langstraat CL. Optimizing the treatment of ovarian cancer: Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking versus primary debulking surgery for epithelial ovarian cancers likely to have suboptimal resection. // Gynecol Oncol. 2017 Feb;144(2):266–73.
90. Marchetti C, Kristeleit R, McCormack M, Mould T, Olaitan A, Widschwendter M, et al. Outcome of patients with advanced ovarian cancer who do not undergo debulking surgery: A single institution retrospective review. // Gynecol Oncol. 2017 Jan;144(1):57–60.
91. Sato S, Itamochi H. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy. //Ther Adv Med Oncol. 2014 Nov;6(6):293–304.
92. Tsubamoto H, Itani Y, Ito K, Kanazawa R, Toyoda S, Takeuchi S. Phase II study of interval debulking surgery followed by intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer: A Kansai Clinical Oncology Group study (KCOG9812). // Gynecol Oncol. 2013 Jan;128(1):22–7.
93. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, Dodge J, Bernardini M, Murphy J, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. // Gynecol Oncol. 2014 Sep;134(3):462–7.
94. Mueller JJ, Kelly A, Zhou Q, Iasonos A, Long Roche K, Sonoda Y, et al. Intraperitoneal chemotherapy after interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer: Feasibility and outcomes at a comprehensive cancer center.// Gynecol Oncol. 2016 Dec;143(3):496–503.
95. Roviello F, Roviello G, Petrioli R, Marrelli D. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of ovarian cancer: A brief overview of recent results. //Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Sep;95(3):297–305.
96. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: Oncological and fertility outcomes. //Eur J Surg Oncol. 2014 Apr;40(4):387–93.
97. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, Gallotta V, Ercoli A, Paglia A, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? //Gynecol Oncol. 2010 Jan;116(1):72–7.
98. Paik ES, Lee Y-Y, Shim M, Choi HJ, Kim T-J, Choi CH, et al. Timing and patterns of recurrence in epithelial ovarian cancer patients with no gross residual disease after primary debulking surgery. //Aust New Zeal J Obstet Gynaecol. 2016 Dec;56(6):639–47.
99. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, DuBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer: Report From the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. // Int J Gynecol Cancer. 2011 Apr 1;21(4):750–5.
100. Rizzuto I, Stavraka C, Chatterjee J, Borley J, Hopkins TG, Gabra H, et al. Risk of Ovarian Cancer Relapse score: a prognostic algorithm to predict relapse following treatment for advanced ovarian cancer. // Int J Gynecol Cancer. 2015 Mar;25(3):416–22.
101. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Armstrong DK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. // Cancer. 2007 Feb 15;109(4):685–91.
102. Hauspy J, Covens A. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. // Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Feb;19(1):15–21.
103. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. // Cancer. 2006 May 1;106(9):1933–9.
104. Sehouli J, Richter R, Braicu EI, Bühling KJ, Bahra M, Neuhaus P, et al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. // J Surg Oncol. 2010 Nov 1;102(6):656–62.
105. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. // Gynecol Oncol. 2009 Jan;112(1):265–74.
106. Kato K, Nomura H, Nagashima M, Takeshima N. Secondary debulking surgery for isolated pelvic nodal recurrence requiring external iliac vein excision and reconstruction in a patient with ovarian cancer. // Gynecol Oncol. 2016 Dec;143(3):684–5.
107. van de Laar R, Massuger LFAG, Van Gorp T, IntHout J, Zusterzeel PLM, Kruitwagen RFPM. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer.// Gynecol Oncol. 2015 May;137(2):210–5.
108. Vargas-Hernández VM, Moreno-Eutimio MA, Acosta-Altamirano G, Vargas-Aguilar VM. Management of recurrent epithelial ovarian cancer. // Gland Surg. 2014 Aug;3(3):198–202.
109. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, Kim BG, Fujiwara K, Tewari KS, O'Malley DM, Davidson SA. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. // The Lancet Oncology. 2017 Jun 1;18(6):779-91.
110. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Jensen PT, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lecuru F. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20.

SUMMARY

ON THE TOPIC OF SURGICAL DEBULKING OF EPITHELIAL OVARIAN CANCER (REVIEW)

[1,3]Khatchapuridze Kh., [1,3]Kekelidze N., [3]Tsitsishvili Z., [3]Bakradze G., [1,2]Mchedlishvili M., [1,2]Kordzaia D.

[1]Ivane Javakhishvili Tbilisi State University (TSU); [2]Alexandre Natishvili Institute of Morphology, TSU; [3]New Vision University Hospital, Tbilisi, Georgia

Surgical debulking is a relatively new and promising treatment for epithelial ovarian cancer. The aim of the study was to analyze current literature data to identify the best algorithms in order to promote the wider adoption of cytoreductive treatment based on the principles of evidence-based medicine. Such an analysis is important, since different studies contain contradictory results and their authors often point out the need for additional data to develop reliable recommendations.

The review is based on articles published in journals indexed in PubMed, Web of Science (Clarivate Analytics) and Scopus, with an impact factor (IF)> 1, H-index> 50 and Q1 or Q2 category (according to Scimago Journal & Country Ranking). The data is classified according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) principles.

Keywords: Surgical debulking, epithelial ovarian cancer.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ ХИРУРГИЧЕСКИМ ДЕБАЛКИНГОМ (ОБЗОР)

[1,3]Хачапуридзе Х.А., [1,3]Кекелидзе Н.Н., [3]Цицишвили З.Р., [3]Бакрадзе Г.И., [1,2]Мчедлишвили М.Ю., [1,2]Кордзаиа Д.Дж.

[1]Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили (ТГУ); [2]Институт морфологии им. А. Натишвили, ТГУ; [3]Больница Университета "New Vision", Тбилиси, Грузия

Хирургический дебалкинг является относительно новым и перспективным методом лечения эпителиального рака яичников. Целью исследования явился анализ современных литературных данных для идентификации наилучших алгоритмов, способствующих более широкому внедрению циторедуктивных методов лечения, основанных на принципах доказательной медицины. Подобный анализ важен, так как разные исследования содержат противоречивые результаты и их авторы часто указывают на необходимость получения дополнительных данных для разработки достоверных рекомендаций.

Обзор основан на статьях, опубликованных в журналах, индексированных в базах PubMed, Web of Science (Clarivate Analytics) и Scopus, имеющих импакт-фактор (IF) >1, H-индекс >50 и категорию Q1 или Q2 (согласно Scimago Journal & Country Ranking). Данные классифицированы в соответствии с принципами Национальной всеобщей сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network - NCCN).

რეზიუმე

საკვერცხის ეპითელური კიბოს მკურნალობა დებალკინგის ქირურგიული მეთოდით (მიმოხილვა)

[1]ხ. ხაჭაპურიძე, [1]ნ. კეკელიძე, [3]ზ. ციციშვილი, [3]გ. ბაქრაძე, [1,2]მ. მჭედლიშვილი, [1,2]დ. კორძაია

[1]ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი (თსუ); [2]ა. ნათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თსუ; [3]"New Vision" საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, თბილისი, საქართველო

საკვერცხის ეპითელური კიბოს "დებალკინგ" ქირურგია (ციტორედუქცია) წარმოადგენს მკურნალობის შედარებით ახალი მეთოდია. კვლევის მიზანს წარმოადგენს ლიტერატურული მონაცემების ანალიზი მკურნალობის საუკეთესო ალგორითმების იდენტიფიკაციისათვის, რამაც ხელი უნდა შეუწყოს მტკიცებულებებზე დაფუძნებული "დებალკინგ" ქირურგიის ფართოდ დანერგვას. ასეთი ანალიზი მნიშვნელოვანია, ვინაიდან ხშირად სხვადსხვა კვლევები შეიცავენ განსხვავებულ, ზოგჯერ, ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემებს; მეტიც, თვით ამ კვლევების ავტორები მიუთითებენ დამატებითი მონაცემების მოპოვების და გაანალიზების საჭიროებაზე - მტკიცებულებებზე დაფუძნებული რეკომენდაციების შესაქმნელად.

წარმოდგენილი მიმოხილვა ეფუძნება სტატიებს, რომლებიც გამოქვეყნებულია PubMed-ის, WoS (Clarivate Analytics) და Scopus-ის მონაცემთა ბაზებში ინდექსირებულ ჟურნალებში, რომელთა იმპაქტ ფაქტორი (IF) >1-ზე, H-ინდექსი >50-ზე და Scimago Journal&Country Ranking-ის მიხედვით მიკუთვნებული აქვს Q1 ან Q2 კატეგორია. მიმოხილვის შედეგები კლასიფიცირებულია National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-ის პრინციპების გათვალისწინებით.

ORGANOMETRIC CHANGES IN THYMUS UNDER THE INFLUENCE OF PROPYLENE GLYCOL

[1]Shyian D., [1]Avilova O., [2]Bondareva A., [3]Prykhodko O.

Kharkiv National Medical University, [1]Department of Human Anatomy; [2]Department of Biological Chemistry; [3]Sumy State University, Department of Morphology, Ukraine

Nowadays scientific community is highly attracted by the problem of total environmental pollution, which is becoming more widespread in the period of ever-increasing industrialization and urbanization. According to WHO experts, 80% of human diseases are due to the unfavorable environmental condition due to its contamination by various ecotoxicants [7].

The study of morphofunctional features of the immune system organs and under the influence of various factors of the external and internal environment is a modern and urgent issue of medicine and biology.

The morphological aspects of this problem remain virtually unexplored. Data on morphostructure, linear dimensions and morphometric parameters of the central and peripheral organs of the immune system under conditions of xenobiotic activity almost absent or insufficiently illuminated in the scientific sources. The literature data are fragmentary and singular, therefore, it prompts researchers to study the structure of the thymus under the conditions of xenobiotics compared with the norm [12].

The study of the influence of xenobiotics on immune homeostasis is one of the most pressing problems not only in toxicology, but also in other disciplines. This is due, firstly, to significant pollution of the environment by various compounds that change the immune response (due to the damage to the immunocytes and other blood cells) and cause various diseases; and secondly, the need for correction of immune status changes in the case of chronic intoxication and acute poisoning, accidents at chemical enterprises, incompliance of safety at work, at home, during transportation, storage and destruction of stocks of poisonous substances [6,9].

The scientific direction dealing with the influence of xenobiotics on the non-specific resistance of the organism and the immune system – immunotoxicology – has been formed in the last 30 years. Humanity has created such compounds that are not destroyed in nature under normal conditions – various synthetic polymers, dyes, pesticides, pharmaceuticals, detergents, etc. A huge number of xenobiotics is extremely toxic and shows mutagenic, carcinogenic, allergenic, teratogenic activity [5,15].

Data on the influence of toxicants on the immune system have theoretical value, revealing unknown mechanisms of regulation of immunogenesis, as well as practical, allowing to review the maximum permissible concentrations of various chemical compounds, to conduct scientifically grounded prophylaxis and treatment of acute and chronic intoxications arising from toxic substances of numerous infectious, allergic, autoimmune and cancerous diseases as a result of immune system dysfunction.

Selected for the study of xenobiotic – simple polyester is characterized by fairly significant amounts of synthesis, widely used in various sectors of the economy [17]. Propylene glycol is a part of flavors and food preservatives, used for soaking the poultry, berries, fruits [1].

Materials and methods. Presented research was conducted on 40 WAG matured male rats with initial body weight 180-200 g. White rats were used in the experiment because the structure of their organs of the immune system is not fundamentally different from those of humans. Keeping and manipulation of animals were carried out in compliance with national and world norms of bioethics [4,10]. Experimental protocols were approved by the ethical committee of Kharkiv National Medical University and Sumy State University.

Animals were randomly divided into two groups. *The first group served as a control (8 animals)* and was kept in conventional environment of vivarium with the usual food and water intake. The second group of rats (32 animals with 8 in each group) was treated via gastric gavage during 7, 15, 30, 45 days by aqueous solutions of PG in does 1/10 LD_{50} in conversion to 26,38 g/kg. Intact and experimental rats used in the study were culled decapitated on the day determined by experiment using invented instrument reported in patent [2]. The thymus gland was extracted according to the original method, which has been described in detail in the patent [3]. In compliance with the term of experiment in each group of animals was simultaneously isolated the entire complex of mediastinum with the primary lymphoid organ - thymus. Firstly, the measurements of the organ's linear dimensions using a digital caliper were provided, without its separation, in order to preserve the original topographic anatomical features. The length, width and height of the organ by means of a digital caliper were measured with an accuracy 0.05 mm. Under the width was understood the small axis of the projection of the thymus in the frontal plane. The organs length corresponded to the large axis of the thymus projection in the front plane. Under the height was understood the small axis of the projection of the gland in the sagittal plane. During the experiment, photographing of its individual stages was carried out.

Further, the animal's immune organ was carefully extracted from adipose tissue and weighed using laboratory weights with accuracy 0.25 mg. The volume of organs was calculated using a graduated tube (by displaced fluid volume). The data obtained as a result of morphometric studies, were recorded in protocols, and the mean values were noted into designed individual cards.

To determine the limits of the variability of the morphometric indices of the thymus the method of calculating its indexes using the formulas is used:

$$\text{Ind T} = \frac{\text{W of thymus}}{\text{L of thymus}} \times 100; \quad \text{Ind HW} = \frac{\text{H}}{\text{W}} \times 100; \quad \text{Ind HL} = \frac{\text{H}}{\text{L}} \times 100,$$

where «W» – width, «L» – length, «H» – height.

For further evaluation of the differences reliability nonparametric criterion of Mann -Whitney was used.

Results and their discussion. Under the influence of PG in a dose of 1/10 LD_{50}, a stable decrease in the thymus mass is observed in comparison to the control group of rats. The thymus mass index varied from min = 180.0×10^{-6} kg to max = 310×10^{-6} kg, the mean value was from 231.63×10^{-6} kg to 258.25×10^{-6} kg. Therefore, we have noted the largest change in the weight of the thymus on the 7th and 30th day of the experiment, the mean value of 231.63×10^{-6} kg and 240.38×10^{-6} kg, respectively. On the 7th day the change in the weight of the thymus was equal to an average of 12.59%, and on 30th day - 21.03% (Table 1).

Table 1. Comparative analysis of rats' thymus mass of control and experimental groups under the influence of PG in a dose 1/10 LD_{50} ($\times 10^{-6}$ kg)

Indicator	Control group 7th day	Experimental group 7th day	Control group 15th day	Experimental group 15th day	Control group 30th day	Experimental group 30th day	Control group 45th day	Experimental group 45th day
%		12.59		15.25		21.03		10.17
max	310.00	290.00	340.00	290.00	370.00	310.00	320.00	300.00
min	210.00	180.00	220.00	200.00	210.00	190.00	230.00	190.00
mean value	265.00	231.63	287.50	250.13	304.38	240.38	295.13	258.25

It was established that changes in thymus volume of rats on different days of the experiment were similar to those of the thymus mass indexes. Thus, the lowest indicators of thymus volume were also marked on the 7th and 30th days of the experiment and amounted to an average of 229.05×10^{-9} m^3 and 283.5×10^{-9} m^3 respectively. It should also be noted that the highest rates of both mass and volume of thymus in the experimental group of rats were on 45th day and amounted to an average of 258.25×10^{-6} kg and 312.21×10^{-9} m^3 respectively. It is established that these parameters on the 45th day of the experiment are most closely related to the minimal parameters of the rats' control group (Fig. 1).

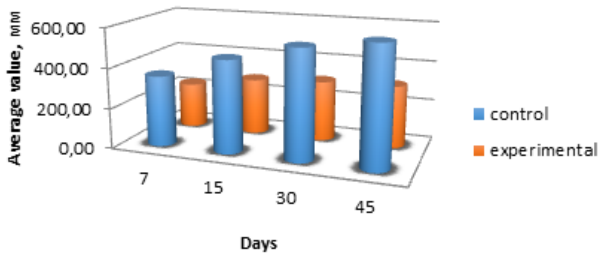


Fig. 1. Indicators of thymus volume in norm and under the influence of PG in a dose of 1/10 LD_{50} on 7, 15, 30, 45 days of the experiment

The study of the morphometric parameters of the thymus in the experimental group of rats has established a significant reduction of all parameters and their deviation from the parameters of the control group.

Thus, there was a decrease in the thymus width indices throughout the experiment and amounted to a mean value of 12.11×10^{-3} m to 12.86×10^{-3} m. The largest change in the thymus width was the average value of 23.72% for 30th day and 28.17% on the 45th day. These values ranged from min=6.3×10^{-3} m to max=19.5×10^{-3} m. It was also noticed that the smallest percentage change in the thymus width indices occurred on the 7th day and equaled 6.2% (Table 2).

The lowest values of the thymus length were recorded on the 7th and 30th day of the experiment and averaged 14.99×10^{-3} m and 16.31×10^{-3} m, respectively. On 7th day, the change in the thymus length was equal to an average of 14.96%, and on the 30th day, 10.0%. These indicators ranged from min = 12.2×10^{-3} m to max = 19.8×10^{-3} m, the mean value was from 14.99×10^{-3} m to 17.46×10^{-3} m. It was established that these parameters on the 15th and 45th days of the experiment are most closely related to the minimal parameters of the rats' control group - the mean value is $17{,}19\times10^{-3}$ m and $17{,}46\times10^{-3}$ m respectively. At the same time, the smallest changes in length are marked on the 45th day of the experiment, which amounted to 8.87% (Table 3).

Table 2. Comparative analysis of rats' thymus width of control and experimental groups under the influence of PG in a dose 1/10 LD_{50} ($\times10^{-3}$ m)

Indicator	Control group 7th day	Experimental group 7th day	Control group 15th day	Experimental group 15th day	Control group 30th day	Experimental group 30th day	Control group 45th day	Experimental group 45th day
%		6.20		18.78		23.72		28.17
max	20.00	18.60	20.70	18.40	20.60	19.50	21.30	18.50
min	8.50	7.20	9.10	6.80	8.90	6.30	9.50	8.60
mean value	13.71	12.86	14.91	12.11	16.18	12.34	16.86	12.11

Table 3. Comparative analysis of rats' thymus length of control group and experimental group under the influence of PG in a dose 1/10 LD_{50} ($\times10^{-3}$ m)

Indicator	Control group 7th day	Experimental group 7th day	Control group 15th day	Experimental group 15th day	Control group 30th day	Experimental group 30th day	Control group 45th day	Experimental group 45th day
%		14.96		12.92		10.00		8.87
max	22.00	18.30	22.50	18.60	21.80	19.30	23.60	19.80
min	14.00	12.20	16.50	14.70	15.70	13.80	14.80	14.20
mean value	17.63	14.99	19.74	17.19	18.13	16.31	19.16	17.46

Table 4. Comparative analysis of rats' thymus height of control group and experimental group under the influence of PG in a dose 1/10 LD_{50} ($\times 10^{-3}$ m)

Indicator	Control group 7th day	Experi mental group 7th day	Control group 15th day	Experi mental group 15th day	Control group 30th day	Experi mental group 30th day	Control group 45th day	Experi mental group 45th day
%		13.15		5.59		25.76		13.33
max	6.50	5.80	7.20	6.30	7.60	6.80	8.40	6.70
min	2.50	2.30	2.80	2.20	3.20	2.70	3.00	2.30
mean value	4.56	3.96	4.48	4.23	5.78	4.29	5.25	4.55

The lowest indicators of thymus height were noted on the 7th day of the experiment and amounted to an average of 3.96×10^{-3} m. On 7th day, the change in the height of the thymus was equal to an average of 13.15%. These figures ranged from min = 2.2×10^{-3} m to max=6.8×10^{-3} m, the mean value was from 3.96×10^{-3} m to 4.55×10^{-3} m. It was noted that the reduction of these thymus heights indicators on the 15th, 30th and 45th days of the experiment was almost the same, way below the mean value of the thymus height of the control group. At the same time, among the experimental rats, the greatest approximation of height parameters to the minimal norm indicators among the control group was marked on the 45th day. In addition, for the 30th day, the highest percentage is set - 25.76% of the change in the height of the thymus in the control group (Table 4).

It should also be noted that the highest rates of thymus length and height in the experimental group of rats were on the 45th day and amounted to an average value of 17.46×10^{-9} m^3 and a height of 4.55×10^{-9} m^3. It is established that these parameters on the 45th day of the experiment are close to the minimal norm of the rats' control group.

Thus, we have found macroscopic and organometric features of the thymus structure under the influence of PG at a dose of 1/10 LD_{50}, at different stage of the experiment (7, 15, 30, 45 days).

Insignificant influence on the mass indexes on the 7th and 15th days, the width on the 7th and 15th days, the length on the 7th, 15th, 30th and 45th days, on height indices at the 7th, 15th, and 30th days affirmed during the analysis of changes in these indicators.

In studying the peculiarities of the morphometric indices variability of the thymus under the influence of PG at a dose of 1/10 LD_{50} we established the following limits of their oscillations: IndHL of the experimental group thymus ranged from min = 12.57 to max = 47.54, the mean value was from 24.67 to 28.02; IndHW of of the experimental group thymus ranged from min=11.96 to max=88.73, the mean value was from 36.78 to 41.41; IndT of the experimental group ranged from min = 38.17 to max = 141.3, the mean value was from 71.1 to 86.52 (Fig. 2-4).

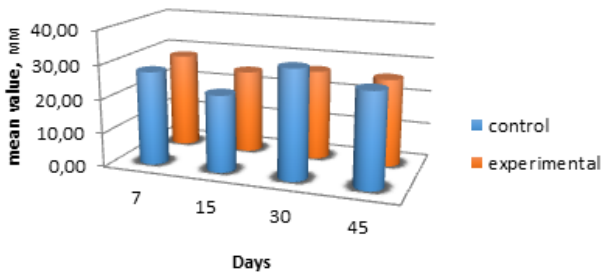


Fig. 2. The indices of IndHL of the rats' thymus of control group and under the influence of PG in a dose of 1/10 LD_{50} on 7, 15, 30, 45 days of the experiment

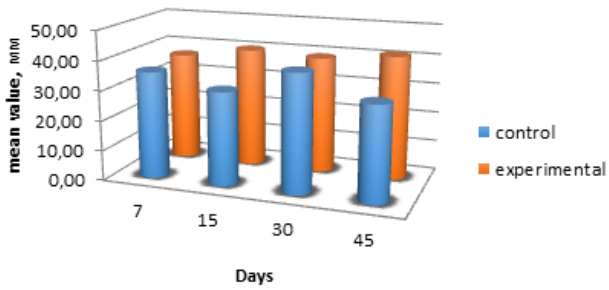


Fig. 3. The indices of IndHW of the rats' thymus of control group and under the influence of PG in a dose of 1/10 LD_{50} on 7, 15, 30, 45 days of the experiment

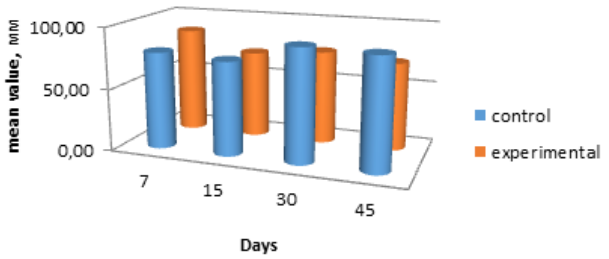


Fig. 4. The indices of IndT of the rats' thymus of control group and under the influence of PG in a dose of 1/10 LD_{50} on 7, 15, 30, 45 days of the experiment

Analysis revealed organometric features of the thymus structure under the influence of Propylene glycol in a dose of 1/10 LD_{50} at different periods of observation (7, 15, 30, 45 days). Noted maximal decrease of mass and volume on 7th and 30th day which is apparently connected to the active immediate response of the thymus to induced xenobiotic.

In our study, the forms of variability of the thymus under the conditions of xenobiotic from the group of simple polyesters were revealed. Obtained statistical data and derived indices, which can be used in additional instrumental studies (Ultrasound, CT, MRI) to determine the limits of the norm and likely limits of the influence of xenobiotics on the thymus in human were calculated.

Study revealed that IndT of the control group, which is related to the length and width of the thymus, has the greatest limits of the parameters fluctuations and their significant variability. IndHW of the thymus of the control group, which is associated with the height and length of the thymus, has the lowest fluctuation limits of the parameters. In our opinion, this is connected, first of all, with the peculiarities of the structure and form of the rats' thymus.

According to the scientific sources a reliable indicator of local and systemic immunotoxicity evaluation in order to access

the impact of xenobiotic on such complex system as immune multi-stage approach is proposed [16]. Before proceeding to microscopic evaluation of immune organs is reasonable to evaluate mass, volume and linear dimension changes. Discovery of morphological changes in the preclinical stages of the formation of transformations in target organs is an important task for researchers. However, in scientific literature were not found enough works which elucidate the volume measurements of immune organs due to xenobiotics impact which is essential in our opinion for understanding the cellular component of the organ.

After thorough evaluation of scientific literature regarding influence of xenobiotics on organism were not found investigations of propylene glycol impact on the organometric indices of immune organs, thus, we can affirm that our obtained data is new. However, certain authors studied the impact of similar by influence chemicals on organometry of thymus and spleen.

The influence of tartrazine, which is included in many foods preservatives same as propylene glycol was studied by Lysenko SG [11] and showed a decrease in all organometric indices of the thymus during the course of the experiment, but the weight, on the contrary, increased. The data we received do not coincide with these results, the mass of thymus in our research diminished with the experiment time under the conditions of the PG. Under the conditions of 1/10 LD_{50}, the effect on weight and thymus length indices on the 7th, 30th day of the experiment, on the thymus width indices throughout the experiment, on the thymus height indices for the 7th day of the experiment was noted.

In 2012, Kovezhnikov VG [8] studied the effect of sodium glutamate on the thymus's morphogenesis and noticed that it leads to a significant decrease in organometric indices of the organ. These data coincide with those we received in the study, but under the conditions of 1/10 LD_{50} PG the most reduction of the morphometric indices of the thymus corresponds to the 7th and 45th day.

Study of linear dimensions of thymus by Voloshin VM [17] under the conditions of epichlorohydrin showed that in animals there are phenomena of incidental involution and reduction of all linear parameters and mass during the experiment, but to a lesser extent thymus height. The corresponding data we obtained when studying the effect of 1/100 LD_{50} PG on thymus and found the highest rates of width and height of thymus in the experimental group of rats were at the 7th and 15th day, and the length of the 7th and 30th day.

Conclusion. 1. The obtained data reveals changes of the thymus linear dimensions, mass and volume under the impact of widely used xenobiotic PG in a dose 1/10 LD_{50} with the variable response according to the term of experiment.

2. The most significant changes of the mass, volume, length, width, height of organ were noted 7th and 30th days of research, which was due to the active initial reaction of thymus on exogenous impact.

3. The method of indices calculation according to the classical formulas used to determine the variability oscillations of the thymus morphometric parameters was used. It makes practical importance in additional instrumental studies.

4. The fluctuations of the individual variability of the indices of the thymus mass of laboratory rats are established in the norm and due to the PG impact.

REFERENCES

1. Avilova O, Sheyan D, Marakushin D, Erokhina V, Gargin V. Ultrastructural changes in the organs of the immune system under the influence of xenobiotics. Georgian medical news. 2018; 6:132-7.
2. Avilova OA, Sheyan DM, Tereshchenko AO, Lyitenko MA, Ladna IV, inventors; Kharkiv National Medical University, assignee. Double scissors for one-stage autopsy of laboratory animals and cutting out organs' parts at different angles. Ukraine patent UA 130916 U. 2018 Dec. 26.
3. Avilova OA, Sheyan DM, Tereshchenko AO, Lyitenko MA, Ladna IV, inventors; Kharkiv National Medical University, assignee. Scissors for decapitation of small laboratory animals. Ukraine patent UA 130915 U. 2018 Dec. 26.
4. Byk C. Bioethics, law and European integration. In: Fritz Jahr and European Roots of Bioethics. Proceedings of the 1st international conference; 2011 March 11-12; Rijeka Croatia. Department of Social Sciences and Medical Humanities University of Rijeka, Faculty of Medicine, 431-444.
5. Elmore SA. Enhanced Histopathology of the Immune System: A Review and Update. Toxicol Pathol. 2012;40(2):148-56.
6. Grob K. The European system for the control of the safety of food-contact materials needs restricting: a review and outlook for discussion. Food Additives Contaminants. Part A, Chemistry Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment. - 2017. - Sep. - Vol. 34(9). 1643-1659.
7. Haley P, Perry R, Ennulat D, Frame S, Johnson C, Lapointe JM, et al.; STP Immunotoxicology Working Group. STP position paper: best practice guideline for the routine pathology evaluation of the immune system. Toxicol Pathol. 2005;33(3):404-7.
8. Koveshnikov VG, Berest AYu. Effect of chronic exposure to ionizing radiation and monosodium glutamate on thymus morphogenesis in experiment. Ukrainian Medical Almanah. 2012;15(5):91-3.
9. Kreitinger JM. Environmental immunology: lessons learned from exposure to a select panel of immunotoxicants / JM Kreitinger, CA Beamer, DM Shepherd. J. Immunol. - 2016. - Apr.15. - Vol. 196 (8). - P. 3217-3225
10. Lolas F. Bioethics and animal research. A personal perspective and a note on the contribution of Fritz Jahr. Biol Res, 2008; 41(1): 119-123.
11. Lysenko SG, Khokhlova AV, Karikov MM. Organometric indicators of rats' thymus and spleen under the impact of tarthrazin and mexidol. Agrarian science. XI International scientific conference. 2016, 16 Febr, Barnaul. p. 260-263
12. Luster MI, Gerberick GF. Immunotoxicity testing past and future. Methods Mol Biol. 2010:598:3-13.
13. Sewald K, Braun A. Assessment of immunotoxicity using precision-cut tissue slices. Xenobiotics. 2013 Jan; 43 (1): 84-97.
14. Silva MH, Pacheco MR, Girardi AM, et al. Thymus morphometry of New Zealand White Rabbits treated with gentamicin. Biotemas. 2010; 23(3): 143-148.
15. Szczepanska N. Recent advances in assessing xenobiotics migration from packing material. A review. N. Szczepanska, B. Kudlak, J. Namiesnik. Anal. Chim. Acta. - 2018. - Vol. 1023. - P. 1-21.
16. Volkov V. Functional immunomorphology of the thymus in aspect of ontogenesis. Innovation in science. Association of colleague in science. Siberia academic book. 2015. 48: 91-99.
17. Voloshin VM. Effects of inhaled effects of epichlorohydrin on organometric indices of thymus white rats during the period of pronounced aging changes. Ukrainian medical almanah. 2013;16(3):37-9.

SUMMARY

ORGANOMETRIC CHANGES IN THYMUS UNDER THE INFLUENCE OF PROPYLENE GLYCOL

[1]Shyian D., [1]Avilova O., [2]Bondareva A., [3]Prykhodko O.

Kharkiv National Medical University, [1]Department of Human Anatomy; [2]Department of Biological Chemistry; [3]Sumy State University, Department of Morphology, Ukraine

The scientific interest in the influence of xenobiotics on the human body is due to the fact that immune organs are characterized by a pronounced response to the influence of endogenous and exogenous factors. Recently, the immunological impairment, as a manifestation of reactions to ecopathogenic conditions, suggests a major pathogenesis role in the development of cardiovascular, neuropsychiatric diseases, as well as diffuse diseases of connective tissue.

Objectives - experiment was designed to elucidate the organometric changes in thymus of male rats due to impact of propylene glycol.

40 WAG matured male rats were divided randomly into two groups. The first group served as a control and constituted 8 animals. The second group of 32 rats, 8 rodents in each, were treated via gavage by aqueous solutions of propylene glycol in doze 1/10 LD_{50} in conversion to 26,38 g/kg during 7, 15, 30, 45 days. All animals were sacrificed on the term defined by experimental design. Thymus specimens were dissected out, and linear dimensions (length, width, height) using digital caliper were measured, along with mass and volume of the thymus. Limits of the thymus morphometric indices' variability in intact and experimental groups were calculated.

The research indicates that exposure to propylene glycol caused marked organometric changes in rats' thymus. However, more pronounced changes were observed on 7th and 30th days. Were established the following limits of variability indices oscillations: IndHL of the experimental group thymus ranged from min=12.57 to max=47.54, the mean value was from 24.67 to 28.02; IndHW of the experimental group thymus ranged from min=11.96 to max=88.73, the mean value was from 36.78 to 41.41; IndT of the experimental group ranged from min = 38.17 to max=141.3, the mean value was from 71.1 to 86.52. The study of the morphometric parameters of the thymus in the experimental group of rats has established a significant reduction of all parameters and their deviation from the parameters of the control group, that shows active reaction of thymus on induced xenobiotic.

Keywords: Thymus - Rats – Xenobiotics – Organometry – Propylene glycol.

РЕЗЮМЕ

ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЯ

[1]Шиян Д.Н., [1]Авилова О.В., [2]Бондарева А.В., [3]Приходько О.А.

Харьковский национальный медицинский университет, [1]кафедра анатомии человека; [2]кафедра биологической химии; [3]Сумский государственный университет, кафедра морфологии, Украина

Научная заинтересованность влияния ксенобиотиков на организм человека вызвана тем, что иммунным органам свойственна ярко выраженная ответная реакция на воздействие эндогенных и экзогенных факторов. В последнее время иммунологическим нарушениям, как проявлениям реакций на экопатогенные условия, отводится основная патогенетическая роль в развитии сердечно-сосудистых, нервно-психических заболеваний и диффузных заболеваний соединительной ткани.

Цель исследования - определение органометрических изменений в тимусе самцов крыс под воздействием пропиленгликоля.

40 половозрелых крыс самцов линии WAG были разделены на две группы: I контрольную группу составили 8 животных, II основную группу - 32 крысы, разделенные на 4 подгруппы по 8 грызунов в каждой, которым через желудочный зонд вводили водный раствор пропиленгликоля в дозе 1/10 $ДЛ_{50}$ в пересчете на 26,38 г/кг в течение 7, 15, 30, 45 дней. После декапитации животных в соответствии со сроком, установленным в эксперименте, извлекался тимус и измерялись линейные размеры (длина, ширина, высота) с помощью цифрового штангенциркуля, а также определялись масса и объем органа. Рассчитаны пределы изменчивости морфометрических показателей тимуса в интактной и экспериментальных группах.

На основании проведенного исследования установлено, что воздействие пропиленгликоля вызывает органометрические изменения в тимусе крыс. Однако более выраженные изменения наблюдались на 7 и 30 сутки. Установлены следующие пределы колебаний индексов индивидуальной изменивости: IndHL тимуса в экспериментальной группе колебался в пределах от min=12,57 до max=47,54, среднее значение составило от 24,67 до 28,02; IndHW тимуса варьировал в пределах от min=11,96 до max=88,73, среднее значение - 36,78-41,41; IndT экспериментальной группы варьировал в пределах от min=38,17 до max=141,3, среднее значение составило 71,1-86,52.

Изучение морфометрических параметров тимуса в экспериментальной группе крыс позволило установить достоверное снижение всех параметров и их отклонение от показателей контрольной группы, что свидетельствует об активной реакции тимуса на индуцированный ксенобиотик.

რეზიუმე

თიმუსის ორგანომეტრიული ცვლილებები პროპილენგლიკოლის ზემოქმედებით

[1]დ.შიიანი, [1]ო.ავილოვა, [2]ა.ბოდარევა, [3]ო.პრიხოდკო

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, [1]ადამიანის ანატომიის კათედრა, [2]ბიოქიმიის კათედრა; [3]სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მორფოლოგიის კათედრა, უკრაინა

ადამიანის ორგანიზმზე ქსენობიოტიკების გავლენისადმი სამეცნიერო ინტერესი იმითაა პირობადებული, რომ იმუნური ორგანოებისათვის დამახასიათებელია საპასუხო რეაქცია ენდო- და ეგზოგენური ფაქტორების მოქმედებაზე. ბოლო პერიოდში იმუნოლოგიურ დარღვევებს, როგორც რეაქციის გამოვლინებას ეკოპათოგენურ პირობებზე, ძირითადი პათოგენეზური როლი ენიჭება გულ-სისხლძარღვთა, ნერვულ-ფსიქიკური, ასევე, შემაერთებელი ქსოვილის დიფუზური დაავადებების განვითარებაში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მამრი ვირთაგვების თიმუსის ორგანომეტრიული ცვლილებების განსაზღვრა პროპილენგლიკოლის ზეგავლენის პირობებში. WAG ხაზის 40 ზრდასრული მამრი ვირთაგვა დაიყო ორ ჯგუფად. პირველი, საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 8 ცხოველმა. მეორე ჯგუფის ცხოველებში (32 ვირთაგვა= 8 ცხოველი ოთხ ქვეჯგუფში) 7, 15, 30 და 45 დღის განმავლობაში კუჭის ზონდის საშუალებით შეჰყავდათ პროპილენგლიკოლის წყალხსნარი, დოზით 1/10 $დლ_{50,}$ გადაანგარიშებით 26,38 გ/კგ. ექსპერიმენტით დადგენილი ვადის შესაბამისად ცხოველების დეკაპიტაციის შემდეგ, იკვეთებოდა თიმუსი; ციფრული შტანგენფარგლის საშუალებით ისაზღვრებოდა მისი ხაზოვანი ზომები (სიგრძე, სიგანე, სიმაღლე), ასევე, ორგანის მასა და მოცულობა. გამოთვლილია მორფომეტრიული მაჩვენებლების ცვალებადობის საზღვრები ცხოველების ინტაქტურ და ექსპერიმენტულ ჯგუფებში.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დადგენილია, რომ პროპილენგლიკოლის ზემოქმედება იწვევს ორგანომეტრიულ ცვლილებებს ვირთაგვების თიმუსში. თუმცა, უფრო გამოხატული ცვლილებები აღინიშნა მე-7 და 30-ე დღეს. დადგენილია ინდივიდური ცვალებადობის შემდეგი საზღვრები: თიმუსის IndHL ექსპერიმენტულ ჯგუფში მერყეობს min=12,57-დან max=47,54-მდე, საშუალო სიდიდემ შეადგინა 24,67-დან 28,02-მდე; თიმუსის IndHW ექსპერიმენტულ ჯგუფში მერყეობს min=11,96-დან max=88,73-მდე, საშუალო სიდიდემ შეადგინა 36,78-დან 41,41-მდე; IndT ექსპერიმენტულ ჯგუფში მერყეობს min=38,17-დან max=141,3-მდე, საშუალო სიდიდემ შეადგინა 71,1-დან 86,52-მდე. თიმუსის მორფომეტრიული პარამეტრების შესწავლით დადგენილია ყველა პარამეტრის სარწმუნო შემცირება ექსპერიმენტული ჯგუფის ვირთაგვებში და მათი გადახრა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებიდან, რაც ადასტურებს თიმუსის აქტიურ რეაქციას ინდუცირებულ ქსენობიოტიკზე.

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF TROPHOBLASTIC HYPERPLASIA AND MICROENVIRONMENT ALTERATIONS IN CHORIONIC VILLI IN SPONTANEOUS ABORTIONS

Chikvaidze N., Kintraia N., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The incidence of 15-20% clinical pregnancies end up with spontaneous abortion, and 85% of spontaneous abortions are developed during first trimester of pregnancy, before 20th gestational week [1]. Therefore, all pregnant women are under 15% risk of the development spontaneous abortion. Frequently, the reason of spontaneous abortion in first trimester in unknown. Approximately 50% of spontaneous abortions are caused by different foetal chromosomal abnormalities, such as aneuploidy, polyploidy and different types of translocations. In rest of the cases, spontaneous abortion might be caused by different maternal causes, such as pathology of uterus and placenta and endocrine and immune disturbances, as well as by infectious agents [2]. Risk factors of spontaneous abortions include: age >30, smoking, alcohol consumption and high number of deliveries. Precise identification of the reasons of spontaneous abortion is important, first of all in order to avoid complications and second, in order to plan next pregnancy correctly [3]. In 2015 the Institute for development of freedom information (IDFI) published an abortion statistic, according to which the number of spontaneous abortions significantly increased in Georgia from 2004 to 2014. Particularly, the number of registered spontaneous abortions was 2224 in the year of 2004, whilst it reached 5895 cases by the year of 2014. The current statistics of spontaneous abortions is unknown, as well as there is no information about the causative factors of spontaneous abortions in Georgia.

Molar pregnancy, represents a special cause of spontaneous abortions and deserves further attention due to the difficulty of differential diagnosis amongst other causes [4]. At the beginning, molar pregnancy resembles to normal pregnancy, however already in first trimester vaginal bleeding and spontaneous abortion develops [5]. The major cause of molar pregnancy is hydatidiform mole. Two major types of hydatidifrom moles can be differentiated, such as partial mole and complete mole. They develop due to pathological fertilisation. In case of partial mole, normal oocyte is fertilised by two sperms, and triploid zygote with 69XX karyotype develops. Complete moles are characterised with 46XX karyotype of paternal origin, due to fertilisation of empty oocyte, which subsequently undergoes duplication. Hence, partial mole contains one maternal and two paternal genomes, whilst complete mole contains only paternal genome[6,7]. Hydatidiform moles are characterised with abnormal hyperplasia of trophoblast and hydropic swelling of chorionic villi. Invasive mole represent the malignant counterpart of hydatidiform mole, which is also caused by pathology of fertilisation and it is characterised with local invasion of mole [8].

Chorionic villi are covered by two types of epithelial cell layers, syncytiotrophoblast and cytotrophoblast, from which major layer syncitiotrophoblast lines the inervilous space and it is in direct contact with maternal blood. Underlying stromal cells are located adjacent to foetal capillaries and are mainly composed of fibroblasts and so called Hofbauer cells (HBCs), which represent the CD68 positive foetal tissue macrophages[9]. In addition to macrophages, different subpopulations of other immune cells can be found in placental tissue. The study from Fasial et al., demonstrated that the number of CD3 and CD8 positive T cells are increased in case of molar pregnancies, compared to normal placenta[10].

Differential diagnosis between complete and partial mole, using standard diagnostic, haematoxylin and eozin (H&E) stained, as well as by cytogenetic analysis is less reliable. Also, there is no histological parameters known, which indicates the invasive potential of hydatidiform moles and additional immunohistochemical investigation is recommended. However, the immunohistochemical features of trophoblastic hyperplasia is not well

studied. In addition, recent studies indicate that alterations in tissue microenvironment play an important role in the development of malignant progression of tumors. Therefore, the aims of our study were first to analyse the immunohistochemical phenotype of trophoblastic hyperplasia and second to investigate the alterations in microenvironment composition of chorionic villi.

Material and methods. *Patients and study groups.* Formalin-fixed and paraffin-embedded tissue blocks and corresponding H&E stained slides were retrieved from the archive of the Department of Pathological Anatomy, N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi State Medical University, Georgia. Five study groups were selected for the subsequent immunohistochemical investigation: I group – normal chorionic villi (15 patients), II group – chorionic villi with hydropic changes (15 patients), III group – partial mole (15 patients), IV group – complete mole (15 patients), V group – early complete mole (15 patients).

Histopathological examination. Standard haematoxylin and eosin (H&E) stained diagnostic slides were revised by two independent pathologists (T.M. and G.B.) and hyperplasia of cytotrophoblast and syncitiontrophoblast was assessed. The degree of hyperplasia was graded as none (0), low (1), moderate (2) and high (3).

Immunohistochemistry. Standard immunohistochemical procedure, using ready to use antibodies (Leica) against proliferation and apoptosis markers: Ki67, Cyclin D1, BCL2, P53; mesenchymal and epithelial markers: CD34, E-cadherin, Vimentin; and immune cell infiltrate CD68 (HBCs), CD3 (T lymphocytes), CD8 (cytotoxic T lymphocytes) and CD4 (T helper cells) was performed. Staining results were evaluated by two independent pathologists as above. The number of positively stained cells for Ki67, Ki67, Cyclin D1, BCL2, P53 were counted in 10 randomly selected high power fields (40x), in two histomorphological compartments: cytotrophoblast, and syncytiotrophoblast. Vimentin and CD34 was evaluated in stroma using histoscore method, meaning the intensity of staining, low (1), moderate (2) strong (3) multiplied with the percentage of positive stromal area, giving 300 as highest score. Immune cell infiltrates were identified per villus and the raw number of positive lymphocytes were counted.

Comparisons between groups was assessed by Mann Whithey U test and correlations were performed using Spearman's rank correlation. All statistical tests were performed using SPSS V.19.0 program (IBM).

Results and their discussion. *Histopathological examination*

Histopathological examination of cytotrophoblast and syncytiotrophoblast layers in different groups revealed that, none of the epithelial layers undergo hyperplasia in group I - normal chorionic villi and in group II – Hydropic chorionic villi. In group III, partial mole, grade I hyperplasia of only cytotrophoblast layer was detected. In group IV, complete mole grade 2 hyperplasia of syncytiotrophoblast and grade 3 hyperplasia of cytotrophoblast was detected. In group V, partial mole, grade 2 hyperplasia of both syncytiotrophoblast and cytotrophoblast layers was detected. The graph showing the distribution of epithelial hyperplasia in groups are given on Fig. 1A.

Proliferation and Apoptosis Markers. Proliferation markers Ki67 and Cyclin D1 were expressed in cytotrophoblast layer in all groups and only in syncytiotrophoblast layer in groups IV and V (Figure 1D). The mean Ki67 positivity in cytotrophoblast layer was 4.9±1.2 in group I, 2.7±0.7 in group II, 21.2±4.3 in group III, 52.3±5.6 in group IV and 29.1±3.7 in group V. The mean Ki67 positivity in syncytiotrophoblast layer was 41.8±3.6 in group IV and 27.4±4.9 in group V. Cyclin D1 positivity in cytotrophoblast layer was 4.9±1.3 in group I, 0.8 in group II, 13.7±2.1 in group III, 35.3±2.2 in group IV and 16.1±1.4 in group V. Cyclin D1 positivity in sysncytiotrophoblast layer was 26.3±5.3 in group IV and 15.2±3.4 in group V. As an apoptotic marker we have studied p53 and BCL2. P53 was not detected in syncytiotrophoblast layer in groups I-III and V and in cytotrophoblast layer in group II (Fig. 1D). BCL2 was not detected in any of the layers in group V, complete mole. Mean count of P53 positive cells in cytotrophoblast layer was 4.3±2.1 in group I, 16.1±3.2 in group III, 35.9±4.8 in group IV and 20.5±5.1 in group V. In syncytiotrophoblast layer mean count of p53 positive cells was 6.1±1.8 in group IV. As for BCl2, in cytotrophoblast layer mean BCL2 positive cell count was 12.2±4.1 in group I, 10.2±0.8 in group II, 2.3±3.9 in group III and 3.6±1.7 in group V. In syncytiotrophoblast layer, mean count of BCL2 positive cells were 18.7±2.3 in group I, 14.3±4.5 in group II, 5.6±1.1 in group III and 4.2±1.3 in group V.

Epithelial and mesenchymal markers. Expression of epithelial and mesenchymal markers are outlined on figure 1C. Epithelial marker E-cadherin was expressed in both layers in all groups, whilst P63 was expressed in only cytotrophoblast layer in all groups and in syncytiotrophoblast layer only in groups I and II. The mean count of E-cadherin positive cells in cytotrophoblast layer was 76.2±10.8 in group I, 49.1±8.6 in group II, 78.6±12.7 in group II, 55.3±11.3 in group IV and 76.1±13.2 in group V. In cytotrophoblast layer the mean count of E cadherin positive cells were 67.4±8.6 in group I, 55.8±5.9 in group II, 71.3±6.8 in group III, 50.1±4.7 in group IV and 69.2±14.2 in group V. Mean count of P63 positive cells in cytotrophoblast layer was 68.4±4.3 in group I, 32.2±2.3 in group II, 78.7±4.9 in group III, 80.7±8.5 in group IV and 75.7±9.2 in group V. In syncytiotrophoblast layer mean number of p63 positive cells were 5.2±1.3 in group I and 2.2±0.6 in group III. Vimentin and CD34 was expressed only in stromal component. Stromal Vimentin intensity was 300 in all cases of group I, mean intensity was 220±20.2 in group II, 150±15.5 in group III and 100±12.5 in group V. Vimentin was not detected in group IV. CD34 positivity mean intensity in stroma was 270±25.5 in group I, 200±20.5 in group II, 120±12.5 in group III and 100±10.5 in group V. CD34 was not detected in group IV.

Immune infiltration. The mean number of CD3 positive T lymphocytes was 30.3±2.3 in group I, 8.7±1.2 in II, 27.5±1.1 in group III, 42.3±2.3 in group IV and 35.6±4.1 in group V. The mean number of CD4 T helper cells was 10.5±2.4 in group I, 2.3±0.4 in group II, 12.1±6.3 in group III, 15.3±4.2 in group IV and 11.1±0.2 in group V. The mean number of cytotoxic T cells was17.2±4.2 in group I, 5.6±2.1 in group II, 14.3±3.6 in group III, 19.3±4.1 in group IV and 15.6±3.2 in group V. Mean number of CD68 positive cells was 30±3.6 in group I, 7.6±1.2 in group II, 27.4±5.6 in group III, 8.3±2.4 in group IV and 15.2±3.2 in group V.

To the best of our knowledge, we are first who performed the comprehensive analysis of epithelial hyperplasia, proliferative and apoptotic features, epithelial mesenchymal markers and tumor microenvironment profiling in spontaneous abortions, caused by molar pregnancies, represented by complete, partial and early complete moles. For comparison we have also studied normal chorionic villi and hydropic chorionic villi during spontaneous abortions. The results of our study showed, that none of the layers of normal chorionic villi and hydropic chorionic villi are characterised with hyperplasia, whilst minimal hyperplasia of cytotrophoblast layer is

detected in partial mole. Both syncytiotrophoblast and cytotrophoblast layers are characterised with moderate degree of epithelial hyperplasia in early complete mole. Highest degree of epithelial hyperplasia is seen in cytotrophoblast layer of complete mole, whilst syncitiotrophoblast shows moderate degree of hyperplasia. According to the study of Marovitzky et al., the higher degree of hyperplasia is associated with the increased risk of the development of choriocarcinoma [11]. Therefore, the degree of epithelial hyperplasia should be assessed in routine diagnostics of molar pregnancy, to allow clinicians the correct management of the condition.

Syncytiotrophoblast layer in normal and hydropic chorionic villi, as well as in partial mole, does not show the expression of proliferation markers Ki67 and Cyclin D1. The expression of proliferation markers was minimal in cytotrophoblast layer of normal and hydropic chorionic villi, whilst

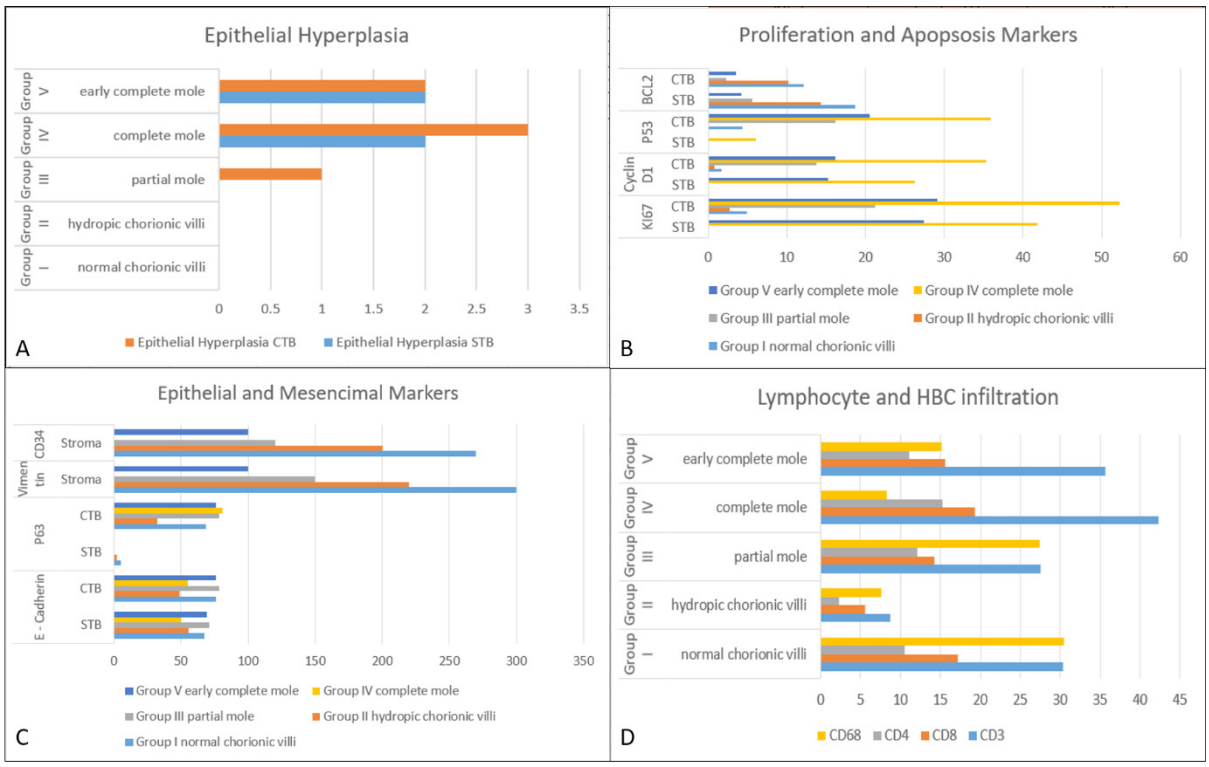


Fig. 1. A. The distribution of epithelial hyperplasia in groups,
B. The distribution of proliferation and apoptosis markers in groups,
C. The distribution of epithelial and mesenchymal markers in groups,
D. the distribution of lymphocytes and Hofbauer cells in groups, HBC, Hofbauer cells

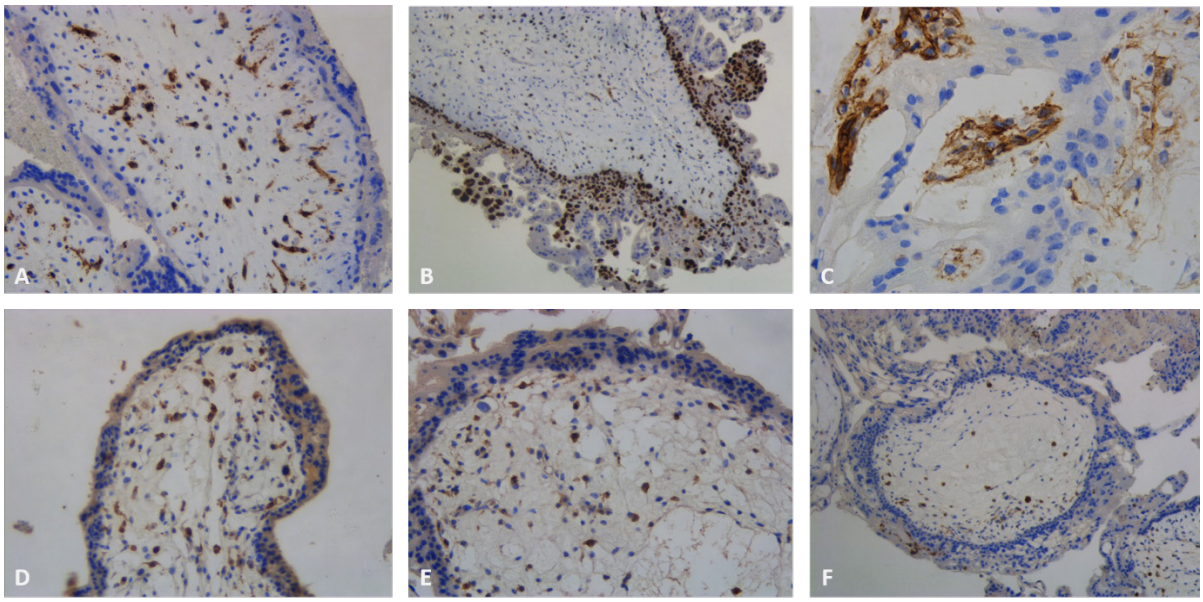


Fig. 2. A. CD34 expression in partial mole, B. Ki67 expression in partial mole, C. E-cadherin expression in complete mole, D. CD68 expression in partial mole, E. CD68 expression in complete mole, F. CD8 expression in complete mole

it was moderate in partial mole. Highest proliferation index was seen in complete mole in both layers. In early complete mole the proliferation index of both layers was moderate and by this characteristic early complete mole resembled more to partial mole, than complete mole. Mutant p53 was not detected in syncytiotrophoblast layer in normal chorionic villi, hidropic villi and partial mole. However, minimal to mdoerate amount of mutant p53 was detected in cytotrophoblast layer of normal chorionic villi and partial mole, respectively. The rate of p53 expression was highest in complete mole. Early complete mole showed moderate p53 positivity in cytotrophoblast layer, similar to partial mole. Apoptotic potential measured as the level of BCL2 protein, was retained at highest level in both layers of normal and hyrdopic chorionic villi. It was relatively lower in partial and early complete mole, whilst it was completely absent in both layers of complete mole. Our data is in line of the findings of Hussein at al., who found that normal chorionic villi, during hydropic abortions are characterised with high expression of BCL-2 and partial mole is characterised with low expression of p53 compared to complete mole[12]. However, with the difference of Hussein et al., we have found minimal p53 expression in cytotrophoblast layer in normal chnorionic villi, which might be an early sign of the development of molar pregnancy.

E-cadherin was expressed in both layers in all groups, with the minimal expression in complete mole and hydropic chorionic villi. E-cadherin expression level was similar in early complete mole and in partial mole. CD63 was absent in syncytiotrophoblast layer in early complete, partial and complete moles. Stromal vimentin and CD34 expression were highest in normal and hydropic chorionic villi, it was relatively lower in partial and early complete mole and completely absent in complete mole. CD34 expression was correlated with the presence of Hofbauer cells.

The number of Hofbauer cells, marked by CD68 was highest in normal chorionic villi and in partial mole, whilst the number CD3, CD4 and CD8 T cells was significantly higher in partial, early complete and complete moles, compared to normal and hydropic chorionic villi. Hofbauer cells are CD68 macrophages of foetal origin, which can be found in placental villi [9]. Which can be found in both normal and molar pregnancies. However, the number of Hofbauer cells markedly varies between normal and pathological pregnancies as shown by Grigoriadis et al.,[9] and our data is in line with his findings. We have found lowest number of Hofbauer cells in complete moles, which might be explained by the lower vascularisation level of this entity, represented by CD34 staining. Moreover, we have found that the expression of CD34 was directly correlated with the number of CD68 positive Hofbauer cells. Fasial and colleagues also studied the distribution of lymphocytes in normal chorionic villi and in molar pregnancies. Similar to our findings, they also showed CD3, CD4 and CD8 T cell number is markedly higher in molar pregnancies, compared to normal chorionic villi [13]. These cells may protect maternal tissues and foetus from infections, but also may control trophoblast invasion and create local immune tolerance. Our findings suggest that, there is an increased immune response in molar trophoblast compared to normal pregnancy.

Conclustions. We comprehensively analysed the epithelial hyperplasia, proliferative and apoptotic features, epithelial mesenchymal markers and tumor microenvironment in spontaneous abortions, caused by molar pregnancies. Based on our study results, we recommend epithelial hyperplasia, p53 expression, lower number of Hofbauer cells and increased number of T cells to be considered as signs of molar pregnancy with the potential of the development of invasive mole. We have also found that early complete mole resembles more to partial mole than to complete mole and therefore diagnosis of early complete mole should not be considered as a risk factor of the development of invasive mole. In addition, the evaluation of proliferation and apoptotic markers, as well as microenvironment, might serve as additional diagnostic markers in patients with hydatidiform moles and hydropic abortions.

REFERENCES

1. Cohain J. S., Buxbaum R. E., Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more // BMC Pregnancy Childbirth, vol. 17, no. 1, pp. 1–7, 2017.
2. Ewington L. J., Tewary S., Brosens J. J. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. // J. Obstet. Gynaecol. Res., vol. 45, no. 2, pp. 258–265, Feb. 2019.
3. Griebel C. P., Halvorsen J., Golemon T. B., Day A. A. Management of spontaneous abortion. // Am. Fam. Physician, vol. 72, no. 7, pp. 1243–1250, Oct. 2005.
4. Vargas R. et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center //J. Reprod. Med., vol. 59, no. 5–6, pp. 188–194, 2014.
5. A. Braga et al. Changing Trends in the Clinical Presentation and Management of Complete Hydatidiform Mole Among Brazilian Women. // Int. J. Gynecol. Cancer, vol. 26, no. 5, pp. 984–990, Jun. 2016.
6. Nguyen N. M. P.et al. The genetics of recurrent hydatidiform moles: new insights and lessons from a comprehensive analysis of 113 patients // Mod. Pathol., vol. 31, no. 7, pp. 1116–1130, 2018.
7. Ronnett B. M. Hydatidiform moles: Ancillary techniques to refine diagnosis // Arch. Pathol. Lab. Med., vol. 142, no. 12, pp. 1485–1502, 2018.
8. Hui P. Gestational trophoblastic tumors: A timely review of diagnostic pathology // Arch. Pathol. Lab. Med., vol. 143, no. 1, pp. 65–74, 2019.]
9. Grigoriadis C.et al. Hofbauer cells morphology and density in placentas from normal and pathological gestations Morfologia e densidade das células de Hofbauer em placentas de gestações normais e patológicas Células de Hofbauer Placenta/citologia Imunohistoquímica Retardo do c, //Rev Bras Ginecol Obs., vol. 35, no. 9, pp. 407–12, 2013.
10. Gomez-Lopez N., et al. Immune cells in term and preterm labor // Cell. Mol. Immunol., vol. 11, no. 6, pp. 571–581, 2014.
11. Makovitzky J., et al. Diagnostic aspects of hydatidiform mole with persistence of polymorphic trophoblastic hyperplasia. // Anticancer Research, 2003.
12. Hussein M. R. Analysis of p53, BCL-2 and epidermal growth factor receptor protein expression in the partial and complete hydatidiform moles // Exp. Mol. Pathol., 2009.
13. Fasial H., et al. Characterization of lymphocyte Infiltration in Molar pregnancies //J. Immunol. Clin. Microbiol., vol. 1, no. 3, p. 1, 2017.

SUMMARY

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF TROPHOBLASTIC HYPERPLASIA AND MICROENVIRONMENT ALTERATIONS IN CHORIONIC VILLI IN SPONTANEOUS ABORTIONS

Chikvaidze N., Kintraia N., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Hydatidiform mole represents the major cause of the molar pregnancy, which is a special cause of spontaneous abortions. We analysed phenotypic characteristics of epithelial hyperplasia and tumor microenvironment alterations in different types of hydatidiform moles. Standard immunohistochemistry was used for the detection of Ki67, Cyclin D1, p53, BCL2, E-cadherin, p63, Vimentin, CD34, CD3, CD4, CD8 and CD68. In addition, epithelial hyperplasia has been assessed in standard diagnostic haematoxylin and eosin stained tissue specimens. The results of our study indicated that both cytotrophoblast and sincitiptrophoblast layers are characterised with marked epithelial hyperplasia and high proliferation index in partial and complete moles, whilst apoptotic index is minimal. Early complete mole resembles the partial mole, rather than complete mole. Lymphocyte infiltration, marked by CD3, CD4 and CD8 is also higher in complete and partial moles, whilst macrophage infiltration is relatively lower. Macrophage infiltration marked by CD68 correlates with microvessel density marked by CD34. The evaluation of proliferation and apoptotic markers, as well as microenvironment, might serve as additional diagnostic markers in patients with hydatidiform moles and hydropic abortions.

Keywords: epithelial hyperplasia, spontaneous abortions, hydatidiform moles.

РЕЗЮМЕ

ФЕНОТИПНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПЛАЗИИ ТРОФОБЛАСТА И ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОСРЕДЫ В ХОРИОНОВЫХ ВОРСИНАХ ПРИ СПОНТАННЫХ АБОРТАХ

Чикваидзе Н.М., Кинтрая Н.Р., Музашвили Т.З., Гачечиладзе М.Д., Буркадзе Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Пузырный занос - одна из значимых причин спонтанного аборта. Изучены особенности изменения микросреды и фенотипные особенности гиперплазии трофобласта при разных пузырный заносах во время спонтанных абортов.

Стандартным иммуногистохимическим методом изучены следующие молекулярные маркеры: Ki67, циклин D1, p53, BCL2, E-кадгерин, P63, виментин, CD34, CD3, CD4, CD8 и CD68. Дополнительно изучена гиперплазия эпителия в стандартных препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Результаты исследования выявили, что оба слоя цитотрофобласта и синцитиотрофобласта характеризуются ярко выраженной эпителиальной гиперплазией и высоким пролиферативным индексом при полных и парциальных пузырных заносах, тогда как индекс апоптоза в этих группах - минимальный.

Ранний полный пузырный занос фенотипными характеристиками больше похож на парциальный пузырный занос. Лимфоцитарная инфильтрация, оцененная маркерами CD3, CD4 и CD8, более интенсивная при полном и парциальном пузырном заносе. Инфильтрация макрофагами, изученная маркером CD68, более низкая и коррелирует с наличием микрососудов CD34.

Изменения микросреды и пролиферативно-апоптозных особенностей могут быть использованы в качестве дополнительного диагностического критерия при диагностике гидропных абортов, вызванных пузырным заносом.

რეზიუმე

ტროფობლასტის ჰიპერპლაზიის ფენოტიპური და მიკროგარემოს ცვლილებების თავისებურებები ქორიონის ხაოებში სპონტანური აბორტების დროს

ნ.ჩიკვაიძე, ნ.კინტრაია, თ.მუზაშვილი, მ.გაჩეჩილაძე, გ.ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსტეტი, საქართველო

ბუშტნამქერი წარმოადგენს სპონტანური აბორტების განვითარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიზეზს. შესწავლილია ტროფობლასტის ჰიპერპლაზიის და მიკროგარემოს ცვლილებების თავისებურებები სხვადასხვა ტიპის ბუშტნამქერში სპონტანური აბორტების დროს. სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით გამოვლენილია შემდეგი მარკერები: Ki67, ციკლინ D1, p53, BCL2, E-კადჰერინი, p63, ვიმენტინი, CD34, CD3, CD4, CD8 და CD68. დამატებით, ასევე შეფასებულია ეპითელიუმის ჰიპერპლაზია, სტანდარტულ დიაგნოსტიკურ, ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილ მინებში. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ორივე ციტოტროფობლასტის და სინციტიოტროფობლასტის შრეები ხასიათდება მკვეთრად გამოხატული ეპითელური ჰიპერპლაზიით და მაღალი პროლიფერაციული ინდექსით სრულ და პარციალურ ბუშტნამქერში,მაშინ როდესაც ამ ჯგუფებში აპოპტოზური ინდექსი მინიმალურია. ადრეული სრული ბუშტნამქერი კი ფენოტიპური თავისებურებებით უფრო მეტად ემსგავსება პარციალურ ბუშტნამქერს. ლიმფოციტური ინფილტრაცია, შეფასებული CD3, CD4 და CD8 მარკერებით, ასევე მკვეთრად უფრო მაღალია პარციალურ და სრულ ბუშტნამქერში, მაშინ როდესაც მაკროფაგებით ინფილტრაცია, შეფასებული CD68-ით, ამ უკანასკნელ'ში შედარებით დაბალია და კორელირებს მიკროსისხლძარღვების არსებობასთან (CD34). პროლიფერაციულ-აპოპტოზური და მიკროგარემოს ცვლილებების შეფასება შესაძლებელია გამოყენებული იყოს დამატებით დიაგნოსტიკურ კრიტერიუმად ბუშტნამქერით გამოწვეული ჰიდროპული აბორტების დიაგნოსტირებაში.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДОКСИЦИКЛИНА И ГЛЮКАНТИМА В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙШМАНИОЗА *IN VITRO*

[1,2]Акулинина Ю.К., [1]Бурдаев Н.И., [1]Беречикидзе И.А., [1]Ларина С.Н., [1]Гринев А.Б.

[1]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение "Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова", Москва, Россия; [2]Пизанский университет, Пиза, Италия

Проблема кожного лейшманиоза (КЛ) по сей день является весьма актуальной, что обусловлено активной миграцией населения в эндемичные по лейшманиозу регионы (туристические поездки, служебные командировки, работа по контракту), посещением РФ визиторами из стран, где данное заболевание распространено. КЛ является эндемичным заболеванием в 98 странах. Более 350 млн. населения находятся в зоне риска, более 12 млн. уже инфицированы, а ежегодное количество новых случаев составляет 1,5-2 млн. [2]. Стандарты по лечению данного заболевания в России отсутствуют. В соответствии с рекомендацией ВОЗ (2018) препараты, активные в отношении возбудителей лейшманиоза, в аптечной розничной сети либо отсутствуют, либо их можно купить под заказ по очень высокой цене [1].

Данные официальной статистики о заболеваемости КЛ в РФ отсутствуют, т.к. заболевание не входит в перечень обязательных нозологических форм, подлежащих регистрации. Однако многочисленные публикации свидетельствуют о регистрации, как КЛ [3-11], так и висцерального лейшманиоза [12-16]. Имеются сведения, указывающие, что в РФ с 1991 по 2014 гг. зарегистрировано 89 случаев лейшманиоза (83 – завозных, 6 – при заражении на территории РФ) [17], что свидетельствует об актуальности КЛ для населения не эндемичных стран, таких как Россия. У врачей практического здравоохранения возникают серьезные проблемы как в плане диагностики [5,6,11], так и выбора методов лечения [4,10]. Анализ литературы свидетельствует, что КЛ спорадически завозится в Россию из стран Африки (Египет, Тунис), Ближнего Востока (Турция, Израиль, Кипр, Иордания, Азербайджан, Армения, Грузия) и СНГ (Узбекистан, Таджикистан). Основным возбудителем КЛ в этих регионах является *Leishmania major* (*L. major*), вызывающий у человека зоонозный кожный лейшманиоз (ЗКЛ) [18], что определило выбор инфекционного агента для доклинического исследования.

В национальном руководстве по дерматовенерологии (2013) для лечения КЛ предлагается использовать 12 препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС). В инструкциях фирм-производителей показания для лечения данного дерматоза имеются только у кетоконазола. Хорошо зарекомендовавший себя для лечения ЗКЛ антибиотик из группы аминогликозидов (мономицин) в настоящее время в России не производится. Препарат 5-валентной сурьмы (солюсурьмин), поступающий в РФ из Туркмении, в ГЛРС РФ не зарегистрирован. В рекомендациях ВОЗ (2010), в Европейских рекомендациях по лечению лейшманиоза и в методических рекомендациях «LeishMan» для лечения КЛ предлагаются: меглумина антимонат (глюкантим), пентастам (стибоглюконат натрия), милтефозин (импавидо), липосомальный амфотерицин В (амбисом), паромомицин, аминохинол, пентамидин [19]. Из перечисленных препаратов в ГРЛС имеется только амфотерицин, однако без указания, что он липосомальный, а в инструкции фирмы-производителя нет показаний для лечения КЛ.

Весьма ценными являются публикации авторов, эмпирически лечивших больных ЗКЛ антибиотиками различных фармакологических групп, например, доксициклином [19]. Однако данные о доклинических исследованиях данного препарата в литературе отсутствуют. Универсальным препаратом для лечения лейшманиозов являются препараты 5-валентной сурьмы, поэтому меглумина антимонат (глюкантим) может быть использован в качестве контроля при оценке эффективности других препаратов.

Целью исследования явилось оценить *in vitro* эффективность доксициклина для лечения зоонозного кожного лейшманиоза в сравнении с лечением меглумина антимонатом (глюкантимом).

Материал и методы. Исследование проведено в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Для проведения лабораторных исследований использовалась культура *L. major*, полученная от больных, путем аспирации из очага инфекции и хранившаяся в криобанках института. Для оценки специфической активности препаратов использовали методику, описанную в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под редакцией проф. А.Н. Миронова [21]. Наращивание биомассы проводилось в течение 8 дней на питательной двухфазной среде. В качестве твердой фазы использован кровяной агар NNN (Novy-Neal-Nicolle). Жидкой фазой служила смесь среды 199 и 0.5% раствора гидролизата лактальбумина. Для подсчета числа промастигот использовали камеру Горяева. Биомасса считалась пригодной для проведения исследований при среднеарифметической численности промастигот в поле зрения 72, что соответствует 28000000 паразитам в 1 мл двухфазной среды.

Изучали активность антибактериального препарата доксициклин (Россия), при этом контролем являлся препарат пятивалентной сурьмы – глюкантим (Франция), длительное время являющийся «золотым стандартом» в лечении любых форм лейшманиоза. Вторую, контрольную группу составили пробирки с жидкой средой 199 с солями Хенкса (требования протокола). Последовательное увеличение концентрации препарата, в соответствии с методикой, проводилось пошагово – в 2, 4, 6, 8, 10 раз. Разведение порошка лекарственного препарата осуществлялось в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Анализ результатов проведен с использованием двух статистически достоверных вариантов концентраций, обозначенных как *min* и *max*. Данная серия опытов повторялась трижды. В результате специфическая активность доксициклина каждой концентрации *in vitro* определялась в 18 образцах. Подсчет паразитов производился с помощью камеры Горяева. Использовалась формула: x*50*1000, где x – суммарное число промастигот в пяти квадрантах, просмотренных по диагонали. Учитывалась и степень подвижности жгутиковых протистов: «-» – неподвижные лейшмании; «+» – малоподвижные лейшмании, зачастую движения только жгутика, без передвижения;

Таблица 1. Дозы меглумина антимоната, последовательно увеличиваемые для изучения противолейшманиальной эффективности in vitro

МА, г		
последовательное увеличение дозы в 2 и 4 раза		
0,009	**0,018**	**0,036**

Таблица 2. Дозы доксициклина, последовательно увеличиваемые для изучения противолейшманиальной эффективности in vitro

Опытная группа – доксициклин, г					
последовательное увеличение дозы в 2, 4, 6, 8, 10 раз					
Min 0,0006	0,0012	0,0024	0,0036	0,0048	Max 0,006

«++» – активные лейшмании, передвигающиеся по всему полю зрения свободно.

Возбудители разных нозологических форм лейшманиозов имеют морфологическое сходство. В жизненном цикле лейшманий имеются две стадии развития: одна из них развивается в организме млекопитающих как внутриклеточный паразит моноцитарных клеток кожи (кожные формы инфекции) и внутренних органов (печень, селезенка, костный мозг) при висцеральном лейшманиозе. Это лейшманиальная форма – амастигота. Она неподвижна и не имеет жгута. Промастигота (лептомонада или жгутиковая форма) развивается в организме москита, переносчика данной группы инфекции, а также в культурах на искусственных питательных средах при температуре в интервале 20-28°С и в переживающих культурах перитонеальных макрофагов при 37°С.

Культуры лейшманий на кровяных средах поддерживали без применения антибиотиков. Для посева использовали культуры из пробирок, при этом в контрольные пробирки вносили чистую среду, а в опытные пробирки - среду, в которую предварительно добавляли суспензию промастигот лейшманий. Эту смесь разливали по мини-пробиркам в объеме 0,47 мл, затем в каждую опытную пробирку вносили двукратные разведения испытуемых веществ в объеме 0,03 мл. Спустя 5 дней после инкубации при 22–25°С в темноте содержимое пробирок исследовали в свежем и окрашенном мазках. Таким образом, определяли минимальную концентрацию препарата, которая полностью подавляет рост промастигот, т.е. лейшманиястатическую концентрацию испытуемого вещества.

Следуедт отметить, что у меглумина антимоната увеличение концентрации проводилось также пошагово, однако в связи с тем, что меглумина антимонат выпускается в виде раствора, увеличение концентрации в 6, 8 и 10 раз может привести к излишнему объему в испытуемых пробирках, что автоматически обусловливает увеличение объема препарата. Исходя из этого, увеличение концентрации меглумина антимоната (МА) проводилось только в 2 и 4 раза (таблица 1).

Контрольные группы: I группа – меглумина антимонат в связи с тем, что препарат пятивалентной сурьмы – глюкантим (Франция) длительное время являлся «золотым стандартом» в лечении любых форм лейшманиоза; II группа – пробирки с жидкой средой 199 с солями Хенкса (требования протокола).

Результаты и их обсуждение. Сравнение числа промастигот (19,16) во второй II группе (пробирки с жидкой средой 199 с солями Хенкса) с таковыми в пробирках, содержащих антибиотик, наглядно свидетельствует о наличии специфической активности препарата. При min терапевтической концентрации антибиотика во взвеси паразитов в опытной группе ингибирующая активность составила 5,083 (доксициклин) промастигот в поле зрения. Существенно, что все визуализируемые особи были неподвижными. В I контрольной группе с использованием глюкантима min ингибирующая активность препарата составила 7,920, что в 2,4 раза меньше, чем во II контрольной группе (19,16). При этом выявлялись активные лейшмании, передвигающиеся свободно по всему полю зрения. Не исключено, что это связано с несколько заниженной концентрацией глюкантима в связи с использованием его жидкой лекарственной формы. Эксперимент *in vivo* позволит получить более достоверные данные.

Увеличение min терапевтической концентрации препаратов в 4 (глюкантим) и в 10 раз (антибиотик, max доза) свидетельствует о незначительном повышении специфической активности – в 1,5 раза для глюкантима (5,42 против 7,92) и в 1,6 раза - для доксициклина (3,167 против 5,083). Таким образом, увеличение терапевтической концентрации в клинической практике не рекомендуется и не оправдано, т.к. минимальная концентрация обладает ингибирующей активностью.

Оценка ингибирующей активности доксициклина на промастиготы лейшманий *in vitro* наглядно свидетельствует о его высокоспецифической активности. Его минимальная терапевтическая доза (0,0006 г) приводит к абсолютному подавлению подвижности возбудителя. Сделать окончательный вывод возможно только после проведения эксперимента *in vivo* на лабораторной модели. Повышение терапевтической дозы препарата не обосновано.

Для изучения эффективности доксициклина *in vitro* его min доза 0,0006 г (по инструкции) последовательно увеличивалась в 2, 4, 6, 8, 10 раз (таблица 2).

Проведено сравнение эффективности min (0,0006 г) и max (0,006 г) доз доксициклина с двумя контрольными группами: меглумина антимонат и питательная среда 199.

Сравнение числа промастигот (5,083) в трех пробирках с min дозой доксициклина (0,0006 г) и меглумина антимоната (7,92 при min дозе 0,009 г) свидетельствует, что специ-фическая активность доксициклина в 1,6 раз выше, чем у традиционно используемого специалистами меглумина антимоната (5,083 против 7,92 промастигот в одном поле зрения) ($p<0,05$).

Сравнение числа промастигот (3,167) в трех пробирках с max дозой доксициклина (0,006 г) и меглумина антимоната (5,42 при max дозе 0,036 г) свидетельствует, что специфическая активность доксициклина достоверно в 1,7 раз выше, чем у меглумина антимоната (3,167 против 5,42 промастигот в одном поле зрения) ($p<0,05$).

В контрольных пробирках с 0,03 мл среды 199 число про-

Таблица. Min и max терапевтические концентрации доксициклина и меглумина антимоната во взвеси паразитов, обладающие ингибирующей активностью, и среда 199

МНН	Доза, г	Лейшмании в одном поле зрения	
		Количество промастигот	Подвижность промастигот
Доксициклин	Min 0,0006	5,083	-
	Max 0,006	3,167	-
Меглумина антимоната	Min 0,009	7,920	++
	Max 0,036	5,420	++
Контроль	Среда 199	19,160	++

мастигот несколько уменьшилось в сравнении с исходным значением за счет естественной гибели паразитов вследствие отсутствия пассажей и твердой фазы питательной среды.

Увеличение min терапевтической дозы доксициклина в 10 раз только в 1,6 раз увеличивает его эффективность (5,083 против 3,167 промастигот в одном поле зрения). Отсутствие подвижных форм промастигот указывает на ингибирующую активность препарата. При использовании как min, так и max доз доксициклина подвижные формы не выявлены, что является прямым доказательством эффективности min дозы препарата, которая обладает высокой ингибирующей активностью.

Данные сравнительного анализа эффективности доксициклина и меглумина антимоната при min и max терапевтических концентрациях представлены в таблице.

Использовались обозначения: «-» - неподвижные лейшмании; «+» - малоподвижные лейшмании, зачастую движения только жгутика, без передвижения; «++» - активные лейшмании, передвигающиеся по всему полю зрения свободно.

Ингибирующая активность доксициклина при min дозе составила 5,083 промастигот в поле зрения. Все визуализируемые особи были неподвижными при min дозах.

Сравнение двух контрольных групп свидетельствует, что в I контрольной группе с использованием меглумина антимоната min ингибирующая активность препарата составила 7,92 жгутиковых в поле зрения, что только в 2,2 раза меньше, чем во II контрольной группе (среда 199 – 19,16). При этом визуализировались активные лейшмании, передвигающиеся свободно по всему полю зрения. Не исключено, что это связано с несколько заниженной концентрацией меглумина антимоната ввиду его жидкой лекарственной формы. Эксперимент *in vivo* позволит получить более достоверные данные.

Увеличение min терапевтической концентрации препаратов в 4 (меглумина антимонат) и max дозы 10 раз антибиотика свидетельствует о незначительном повышении специфической активности – только в 1,5 раза для меглумина антимоната (5,42 против 7,92) и 1,6 раз для доксициклина (3,167 против 5,083). С другой стороны, увеличение терапевтической концентрации в клинической практике не рекомендуется и не оправдано, т.к. минимальная концентрация уже обладает ингибирующей активностью. Повышение терапевтической дозы препарата не обосновано. Сравнение доксициклина с меглумина антимонатом (глюкантимом) показало его превосходство по всем показателям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по ведению случаев и эпиднадзору за лейшманиозами в Европейском регионе ВОЗ / Gradoni L., López-Vélez R., Mokni M. – UN City: Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро–2018.
2. Sosa, N. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama / N. Sosa, Z. Capitán, J. Nieto, M. Nieto, J. Calzada, H. Paz, C. Spadafora, M. Kreishman-Deitrick, K. Kopydlowski, D. Ullman, W.F. McCarthy, J. Ransom, J. Berman, C. Scott, M. Grogl // Am J Trop Med Hyg. – 2013. – № 89 (3). – P. 557-563.
3. Тищенко, Л.Д. О причинах развития резистентности при кожном лейшманиозе у детей в Йемене и новый метод их комплексного лечения с использованием полиоксидония и витаминов группы В / Л. Д. Тищенко, А. Х. Мушара, Р. Р. Атауллаханов, А. Л. Тищенко, Н. С. Сергеева, М. Ю. Кралин, Г. В. Малахов, Ф. С. Халаф, Рамваджон Пурнимасинг // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2001. – №3. – С. 122-123.
4. Заславский, Д. В. Верификация лейшманиоза кожи / Д. В. Заславский, Е. М. Андриенко, И. Ю. Александрова, Е. Л. Матвеева, С. Е. Семенова, М. Е. Зуев, А. А. Гайдук // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – N 5. – С.91-95.
5. Тумольская, Н. И. Клинические маски паразитарных болезней / Н. И. Тумольская, Н. Ю. Голованова, М. В. Мазманян, В. Д. Завойкин // Инфекционные болезни: новости мнения, обучение. – 2014. – №1. – С. 17-27.
6. Бодня, Е. И. Два случая кожного лейшманиоза в Харькове / Е. И. Бодня, В. А. Савоськина, Т. А. Велиева // Дерматология та венерология. – 2014. – №3. – С. 57-63.
7. Рахматов, А. Б. Актуальные проблемы кожного лейшманиоза /А. Б. Рахматов, З. М. Абидова, Н. Б. Бойназаров, О. В. Извекова, У. Б. Нурматов, Х. Т. Исраилов // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. – 2014. – №3(54). – С. 63-69.
8. Добрев, Х. П. Дерматоскопическая находка и криотерапия / Х. П. Добрев, Д. Г. Ночева, Д. И. Вучев, Р. Д. Гранчарова // Folia Medica. – 2015. – № 57(1). – С. 65-68.
9. Мицура, В. М. Случай успешного лечения распространенной формы зоонозного кожного лейшманиоза / В. М. Мицура, Е. Л. Красавцев, И. А. Разуванова // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – №4 (50). – с.90-93.
10. Тихоновская, И. В. Кожный лейшманиоз: этиология, клиника, диагностика, лечение / И. В. Тихоновская, В. О. Мяделец // Кожные и венерические болезни. – 2016. – С. 69-77.
11. Исаева, М. С. Современные аспекты кожного лейшманиоза / М. С. Исаева, Т. О. Саидова // Научно-медицинский журнал «Вестник Авиценны». – 2016г. – №1. – С. 116-123.
12. Александрова, О. К. Средиземноморско-среднеазиатский лейшманиоз у пациента 17 лет / О. К. Александрова, В. В. Лебедев, А. С. Лыжина, Н. Х. Тхакушинова, Л. В. Дубова // Детские инфекции. – 2008. – № 7 (3). – С. 68-71.
13. Лазарев, В. В. Случай висцерального лейшманиоза у ребенка, проживающего в северной Осетии / В. В. Лазарев, Б. З. Албегова, Е. В. Гамиева, И. Г. Гуссоева // Медицинский вестник Юга России. – 2010. – №2. – С.77-79.
14. Богадельников, И. В. Висцеральный лейшманиоз. Клинический случай / И. В. Богадельников, Н. В.Лагунова, Л. В.

Лукьянец, А. Н.Сюрина, Е. А. Крюгер // Здоровье ребенка. – 2014. – №3 (54). – С.159-162.
15. Баранец, М. С. Клинико-эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в республике Крым / М. С. Баранец, Т. Н. Ермак, Е. Н. Понировский // Терапевтический архив. – 2017. – № 89(11). – С. 100-104.
16. Джалилов, В.Ч. Эпидемиологическая ситуация по висцеральному лейшманиозу на территории Азербайджанской Республики в современный период / В.Ч. Джалилов // Семейная медицина. – 2017. – №5 (73). – С.107-109.
17. Понировский, Е.Н. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в Российской Федерации: первые достоверные случаи местной передачи / Е. Н. Понировский, М. В. Стрелкова, В. Д. Завойкин // Медицинская паразитология. – 2015. – №3. – С. 34-36.
18. McGwire, B. S. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment // Q J Med. – 2014. – № 107. – P. 7–14.
19. Masmoudi, A. Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis / A. Masmoudi, A. Dammak, H. Chaaben, N. Maalej, F. Akrout, H. Turki // Dermatology Online Journal. – 2008. – № 14(8). – P. 22.
20. Шуйкина, Э. Е. Возможность антибиотикотерапии при лейшманиозах / Э. Е. Шуйкина, И. В. Курбатова, М. И. Курдина, Г. А. Плахотная, Е. В. Дегальцева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2009. – № 3. – С. 45-47.
21. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильев и др. – Москва. – 2012. – С 591-596.

SUMMARY

COMPARATIVE EFFICACY OF DOXYCYCLINE AND GLUCANTIME IN THE TREATMENT OF LEISHMANIASIS IN VITRO

[1,2]Akulinina Iu.,[1]Burdaev N., [1]Berechikidze I., [1]Larina S., [1]Grinev A.

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Russia; [2]University of Pisa, Pisa, Italy

In this study, we studied the activity of the antibacterial drug-Doxycycline (Russia), and the control was the drug of pentavalent antimony – Glucantim (France), which for a long time was the “gold standard” in the treatment of any form of leishmaniasis. In the course of the experiment, the leading positions of doxycycline established *in vitro*. Its minimum doses lead to absolute suppression of the mobility of the pathogen *L. major*. Increasing the therapeutic dose of the drug is not justified. Comparison of this drug with the gold standard of therapy with meglumine antimonate (glucantim) showed its superiority in all indicators.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, zoonotic cutaneous leishmaniasis, meglumine antimonate, doxycycline.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ДОКСИЦИКЛИНА И ГЛЮКАНТИМА В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙШМАНИОЗА *IN VITRO*

[1,2]Акулинина Ю.К., [1]Бурдаев Н.И., [1]Беречикидзе И.А., [1]Ларина С.Н., [1]Гринев А.Б.

[1]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение "Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова", Россия; [2]Пизанский университет, Пиза, Италия

Изучена активность антибактериального препарата доксициклин (Россия), при этом контролем являлся препарат пятивалентной сурьмы – глюкантим (Франция), длительное время являвшийся «золотым стандартом» при лечении любых форм лейшманиоза. В ходе эксперимента установлено лидирование доксициклина *in vitro*, при этом минимальные дозы препарата приводят к абсолютному подавлению подвижности возбудителя *L. major.* Повышение терапевтической дозы препарата не обосновано. Сравнение этого препарата с золотым стандартом терапии меглумина антимонатом (глюкантимом) показало его превосходство по всем показателям.

რეზიუმე

პრეპარატების დოქსიციკლინის და გლუკანტიმის ეფექტურობის შედარება *in vitro* ლეიშმანიოზის მკურნალობაში

[1,2]ი.აკულინა, [1]ნ.ბურდაევი, [1]ი.ბერეჩიკიძე, [1]ს.ლარინა, [1]ა.გრინიოვი

[1]მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთის ფედერაცია; [2]პიზის უნივერიტეტი, იტალია

შესწავლილია ანტიბაქტერიული პრეპარატების დოქსიციკლინის (რუსეთი) და გლუკანტიმის (საფრანგეთი) ეფექტურობა *in vitro* ლეიშმანიოზის მკურნალობაში. გლუკანტიმი ხანგძლივი დროის განმავლობაში წარმოადგენდა “ოქროს სტანდარტს” ლეიშმანიოზის ნებისმიერი ფორმების მკურნალობაში. ექსპერიმენტის მსვლელობაში დადგინდა დოქსიციკლინის უპირატესობა. გამოვლინდა, რომ პრეპარატის მინიმალური დოზა თრგუნავს ლეიშმანიოზის გამომწვევის *L. major*–ის მოძრაობის უნარს. პრეპარატის თერაპიული დოზის მატება არ წარმოადგენს საჭიროებას. აღნიშნული პრეპარატების შედარებამ *in vitro* ცხადყო დოქსიციკლინის უპირატესობა ყველა მაჩვენებლის მიხედვით.

PUBLIC PROCUREMENT IN THE HEALTHCARE SECTOR: ADAPTATION OF THE ADMINISTRATIVE LEGISLATION OF UKRAINE TO THE EU LEGISLATION

[1]Deshko L., [2]Bysaga Y., [2]Bysaga Y.

[1]Kyiv National University of Trade and Economics; [2]Uzhhorod National University, Ukraine

One of the main functions of the state in the field of healthcare is the purchase of goods, jobs and services to meet the most important social needs [18]. This function is carried out on the basis of rational use of public funds [20]. The amount of funds allocated for public procurement in the field of health is increasing annually. Thus, for the purchase of medicines and other medical products about 2.2 billion UAH were allocated in 2014, about 4 billion UAH - in 2015. [1]. In 2016 only 3.9 billion UAH were allocated for the purchase of medicines [15], in 2017 - 5.9 billion UAH, in 2018 - 5.9 billion UAH. In 2018, drugs were procured due to 40 state programs.

According to the Association Agreement between Ukraine and the EU signed in 2014, which provides the establishment of comprehensive free trade area [16], Ukraine has to fulfill its international obligations, including the sphere of public procurement. The issues of public procurement are highlighted in Chapter 8, section IV of the Association Agreement. In particular, the Agreement provides mutual access to the markets for public procurement by the EU and Ukraine on the basis of a planned and consistent approximation of Ukrainian public procurement legislation to the EU acquis in the field of public procurement. This should be accompanied by institutional reform and the establishment of an effective public procurement system in accordance with the principles governing public procurement by the EU.

By the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On the Strategy for the Reform of the Public Procurement (Roadmap)" until 2022 [14], the following main directions of reforming the system of public procurement were established: 1) harmonization of the national legislation with the regulation of the European Union; 2) development of the institutional structure, improvement and optimization of the functions of the controlling bodies; 3) international cooperation in the field of public procurement; 4) development of electronic procurement; 5) training and professionalization in the field of public procurement [14].

Along with it there was a situation in 2015 around the public procurement of medicines and medical products on the healthcare sector in Ukraine being "... a threat to the timely provision of patients with quality, safe and effective medicines and medical products, which leads to the deterioration of public health and the increase in mortality index "[5]. Draw backs in legislation of Ukraine and practice of its application became the factor that caused this situation.

Taking into account the argument that the proper implementation of any reform in the field of public procurement requires special period of time, and the process of providing the population with necessary medical products should be permanent and continuous, the Verkhovna Rada (Supreme Council) of Ukraine has made a decision on the temporary, until March 31, 2019 transfer of public procurement of medicines and medical products from the Ministry of Health of Ukraine to specialized procurement organizations [9,10]. In order to implement this mechanism of procurement in Ukraine a number of other normative legal acts were adopted and/or amendments were made to the relevant regulatory legal acts.

Thus, in March, 2015 centralized procurement system for medicines and medical products was changed in Ukraine to use the funds of the State Budget of Ukraine for the purchase of medicines and medical products with the involvement of international specialized organizations.

As the United Nations plays significant role and has world experience in providing government support to public procurement, the Ministry of Healthcare has requested from UNDP and UNICEF the provision of procurement support services based on WHO technical assistance in selecting and using basic medicines, quality standards, etc. Crown Agents, a British purchasing agency, also buys medicines for Ukraine. The successful experience of Ukraine in the field of procurement of medicines through international specialized organizations has already been taken over by 5 countries of the region. During 2017-2018, Bosnia and Herzegovina, Kazakhstan, Moldova, Turkmenistan and Uzbekistan signed contracts for the procurement of medicines with the United Nations Development Program [8].

Obviously, legislation defining the principles, concepts and procedures for concluding state property contracts for the procurement of goods, jobs and services for public needs is an important component of the functioning of the public procurement system. However, on March 31, 2019 the deadline for the transfer of public procurement of medicines and medical products from the Ministry of Healthcare of Ukraine to specialized procurement organizations expired.

This indicates the urgency, necessity and expediency of the study for the legal regulation of public procurement in the healthcare sector in the context of adaptation to the Ukrainian administrative legislation system to the EU law and the experience of the EU member-states. This is the high time for the establishment of an effective system of public procurement in the healthcare sector aimed at creating a competitive environment, developing fair competition, ensuring Ukraine's compliance with its international obligations in the field of public procurement through the consistent approximation of Ukrainian legislation to EU standards.

The purpose of this article is to identify the peculiarities of the reform in the field of public procurement in Ukraine, to search for drawbacks in the administrative legislation of Ukraine, which is governing public procurement in the healthcare sector in the context of Ukraine's implementation of the Association Agreement with the EU, and to justify its improvement.

The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as concerning those used in legal science: methods of analysis and synthesis, formal logic, comparative law, statistical methods etc.

Reform of the system of state purchases in the context of harmonization of the administrative legislation of Ukraine with the legislation of the EU is one of the key questions. The urgent task of Ukraine in this direction is to increase the transparency of domestic procurement and to open access to suppliers and service providers from the EU. The reform of the public procurement system has begun in 2014 with the adoption of the Law of Ukraine "On Public Procurement" [11]. However, being based on the situation in the healthcare sector, this law has not led to a long-awaited intensification of public procurement.

In pursuance of the Association Agreement with the EU in the part of the reform of public procurement, the Public Procurement Reform Strategy (Roadmap) was approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine in February 24, 2016, No. 175 [14].

According to the Strategy, one of the important and promising directions of reforming public procurement system was the introduction of EU experience in centralizing procurement through the establishment of a centralized procurement organization in Ukraine. In August 23, 2017 the Cabinet of Ministers of Ukraine adopted the Order "On Approval of the Concept for the Reform of the Mechanisms of Public Procurement of Medicines and Medical Products", which provided the gradual introduction of a central purchasing organization - a public institution called "Professional Procurement" (hereinafter referred to as the "CPO") during several following months, which is to be specialized onto procurement of medicines, medical equipment and medical services. The basis of the pilot CPO is the model of the voluntary transfer of procurement function from the customer to the CPO. This principle is used in many EU member-states where customers pay a fee for CPO services. In this case, in most EU member states, some customers are obliged to use CPO services on a mandatory basis, that is they are obliged to make purchases in certain spheres exclusively through the CPO. In this regard the question of objective and independent determination of the need to transfer of the CPO's powers to procure certain goods and services arose in Ukraine [2].

Scientists and practitioners have repeatedly pointed out that the CPO could function on the national level in the form of a state-owned enterprise under the control of one of the relevant ministries [2]. It is seemed to be obvious that the control for CPO from one of the Ministries would have the following negative consequences: bureaucratization, duplication of functions of the ministries, and dispersion of responsibility for the efficiency of CPO. The necessity for control by one of the ministries does not seem appropriate, and firstly, the CPO acts as an intermediary. The CPO does not act as a wholesaler, and therefore does not buy goods or services on its own behalf. Of course, it is important that the CPO functioning as an intermediary is clearly defined in the form of certain rights and obligations as well as responsibility. Secondly, the CPO does not procure from its own name, since the relevant ministry department is being on behalf of the customer in the framework of the procurement procedure from which side the CPO operates. The pilot CPO cannot conclude contracts on behalf of the ministries. Dana Miteya, Eugene Stewart and Alexander Shatkovsky rightly point out that the reason for this is that the result of procurement procedures is going to be the conclusion of a contract, rather than a framework agreement. These two types of documents have different legal consequences [2]. Therefore, it has logic that the control should be carried out by the customer, not by the ministry, which is controlled by the CPO, but not being the customer. Moreover, double control by one of the relevant ministries as well as by the accordant ministry or department, being the customer on which behalf the CPO operates, is also unacceptable.

The above stated proves about non-feasibility for CPO functioning on the national level of government in the form of a state-owned enterprise under the control of one of the relevant ministries.

As a result of the adaptation of the administrative legislation of Ukraine to the EU legislation, in addition to centralization of procurement through the establishment of a centralized procurement organization, an electronic procurement system was introduced. As N. Tsybulnik rightly points out "... within healthcare, public procurement is one of the most important sources of sales" [17].

In the EU Directives 2014/23/EU, 2014/24/EU, 2014/25/EU and 2014/55/EU, electronic public procurement is considered as a component of e-governance based on the principles of free movement of goods, freedoms of establishment and services provision, equal treatment, level of mutual recognition, proportionality and transparency.

N. Tsybulnik emphasizes on that the countries of the European Union operate one single electronic contract management system, in which electronic posting of messages is mandatory in 22 states, electronic submission of the offer is mandatory in four countries, electronic invoicing function in three countries. E-auction is used by 50% of EU member-states .... EU countries use electronic auctions in the form of open auctions, restricted trades and negotiation procedures; electronic catalogs; dynamic purchasing. Such auctions in EU countries are not just separate procurement method, they are not aimed at solving corruption problems and significantly reducing of the purchase price. But they are an essential factor of transparency, reduction of the operating customers' and suppliers' costs, easier management of procurement through the introduction of automation [17].

In Ukraine, as T. Marousey rightly points out, electronic procurement system is an instrument that increases accountability and transparency in the field of public administration and management, reduces the level of corruption during the procurement process. The new Law of Ukraine "On Public Procurement", August 1, 2016 became obligatory for application to all customers of the public sector [6]. ProZorro system was established generally consisting of a single database which uses the open code of NOSQL and a single centralized electronic auction system, accessed through separate commercial sites that receive profit from fees paid by participating entities auctions. Electronic Government Procurement involves the use of electronic means at every stage of the procurement process - from defining requirements and submitting offers to payments procedures and potential contract management [21].

The main advantages of the ProZorro system for potential bidders are the following: rejection of corrupt schemes and equal conditions for all suppliers to be. At ProZorro everyone can see bidders, price offers and the price of the winner. Everyone can check the winner's qualifications and challenge bid results; easy access to public procurement for each entrepreneur. Providing tender documentation is possible after an online auction procedure. If the winner to be cannot confirm his own qualification, the customer checks the next good price offer; mandatory auction, which takes place in three rounds. Auction participants have the opportunity to take part in the auction and decrease their own price for victory [7].

On December 21, 2018 the Verkhovna Rada (Supreme Council) of Ukraine put amendments into the Law of Ukraine "On Public Procurement". The novelties of this Law are: introduction of automatic risk indicators; introduction of total list of grounds for procurement monitoring; mandatory publication of information in the electronic procurement system on the commencement and termination of monitoring, on the results of its conduct, on the exchange of information between the state financial control authority and the customer at all stages of the monitoring; introduction of the principle of non-interference of the controlling body into the procurement process.

At the same time, in Ukraine the issue of clear distribution of functions of the authorities authorized to carry out control in the field of public procurements remains unresolved, which leads to

a multiple violation of the rights of economic entities and causing them significant damage [4,19]. It is well-known that the principle of legal certainty is a component of the rule of law. Equally important is the issue of exemption from value added tax on import and supply of medicines and medical products in the framework of international procurements. The norms of the Law of the Tax Code of Ukraine [3,12] and the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On Approval of the Procedure for the Importation, Delivery and Use of Medicinal Products, Medical Products Exempt from VAT" No. 1153, dated December 2, 2015 [13] contradict each other. As the key-questions in Ukraine the problems of creating effective mechanisms for the formation of the nomenclature of medicines still remain, as well as their supplies to healthcare institutions by the way of removing monopoly of state for such activities of enterprises of the Ministry of Healthcare of Ukraine. It is reasonable to foresee honest competition between these state-owned enterprises and private companies in order to improve the technical capabilities and efficiency of the goods supply.

Conclusions.

1. It is grounded that Ukraine fulfills its obligations under the Association Agreement with the EU to ensure mutual access to the markets of public procurement of the EU and Ukraine on the basis of planned and consistent approximation of Ukrainian public procurement legislation to the EU acquis in the field of public procurement.

2. The following main directions of reforming the system of public procurement were established 1) the introduction of EU experience in centralizing procurement through the establishment of a centralized procurement organization in Ukraine. The basis of the pilot CPO is the model of the voluntary transfer of procurement function from the customer to the CPO; 2) the introduction of ProZorro system (electronic procurement system).

It has been proved that CPO functioning on the national level of government in the form of a state-owned enterprise under the control of one of the relevant ministries is non-feasibility.

The advantages of the ProZorro electronic procurement system and the state of implementation of the provisions of the EU Directives on 2014/23/EU, 2014/24/EU, 2014/25/EU, 2014/55/EU into the administrative legislation of Ukraine have been identified.

3. It has been found that in March, 2015 centralized procurement system for medicines and medical products was changed in Ukraine to use the funds of the State Budget of Ukraine for the purchase of medicines and medical products with the involvement of international specialized organizations. On December 21, 2018 the Verkhovna Rada (Supreme Council) of Ukraine put amendments into the Law of Ukraine "On Public Procurement". The attention is paid to the novelties of this Law. It has been found that the legislation of Ukraine has such shortcomings: 1) in Ukraine the issue of clear distribution of functions of the authorities authorized to carry out control in the field of public procurements remains unresolved; 2) the norms of the Law contradict each other; 3) the problems of creating effective mechanisms for the formation of the nomenclature of medicines still remain, as well as their supplies to healthcare institutions.

4. It is substantiated that one of the directions of public procurement reform is to ensure predictability and stability of the regulatory foundation on the basis of harmonization of Ukrainian legislation with the EU regulations, adaptation of key definitions, concepts and alignment of procurement procedures through EU standards. The foundation of this process being compliance with the principle of legal certainty, which is a component of the rule of law.

The process of legislative approximation should be accompanied by meaningful institutional reform, which is to provide an effective institutional basis for public procurement, in particular as regards to the functioning of two main bodies: the central executive body being responsible for the implementation of economic policy, and independent and impartial body that is to oversee public procurement.

REFERENCES

1. Алешко Д. Закупівлі лікарських засобів та медичних виробів через міжнародні організації. Переваги та недоліки. Available from: https://eba.com.ua/article/medicinal-products-medicinal-devices-procurement-international-organizations-advantages-disadvantages/

2. Гармонзація системи державних закупівель в Україні зі стандартами ЄС. Available from: http://eupublicprocurement.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/Report-on-CPB-development_UKR.pdf

3. Дешко Л., Баранюк Ю. Метаморфоза організаційно-правових засад та практики митного контролю імпорту як об'єкта державного аудиту // Підприємництво, господарство і право, 2017; № 10: 135–141.

4. Дешко Л.М. Конституційне право на звернення до міжнародних судових установ та міжнародних організацій [Монографія]. Ужгород; 2016. 486 с.

5. Концепція реформування механізмів публічних закупівель лікарських засобів та медичних виробів: Розпорядження Кабінету Міністрів України від 23.08.2017. Available from: https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/250226636

6. Марусей Т.В. Основні аспекти впровадження системи державних закупівель ProZorro // Економіка і суспільство, 2018; №16: 164.

7. Марусей Т.В., Білик Т.Л. Актуальні аспекти реформи державних закупівель. Available from: http://188.190.33.56:7980/jspui/bitstream/123456789/2415/1/ANOUE-18-2-190-192.pdf

8. Міністерство охорони здоров'я України: 5 країн перейняли український досвід закупівель ліків через міжнародні організації. Available from: https://www.kmu.gov.ua/ua/news/5-krayin-perejnyali-ukrayinskij-dosvid-zakupivel-likiv-cherez-mizhnarodni-organizaciyi

9. Про внесення змін до деяких законів України щодо забезпечення своєчасного доступу пацієнтів до необхідних лікарських засобів та медичних виробів шляхом здійснення державних закупівель із залученням спеціалізованих організацій, які здійснюють закупівлі: Закон України від 19.03.2015. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/269-19

10. Про внесення зміни до Податкового кодексу України щодо звільнення від оподаткування деяких лікарських засобів та медичних виробів: Закон України від 09.04.2015. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/332-19

11. Про здійснення державних закупівель: Закон України від 10.04.2014. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1197-18

12. Податковий кодекс України. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2755-17

13. Про затвердження Порядку ввезення, постачання і цільового використання лікарських засобів, медичних виробів, що звільняються від оподаткування податком на додану вартість: Постанова Кабінету Міністрів України від 02.12.2015. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1153-2015-п/ed20180704

14. Про Стратегію реформування системи державних закупівель («дорожню карту»): Розпорядження Кабінету Міністрів України від 24.02.2016. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/175-2016-р
15. Публічні закупівлі 2015-2016: час трансформацій – звіт. Available from: https://antac.org.ua/analytics/publichni-zakupivli-2015-2016-chas-transformatsij-zvit/
16. Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/l
17. Цибульник Н. Досвід країн ЄС щодо здійснення державних закупівель // Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Сер.: Юриспруденція, 2017; 28: 94
18. Buletsa S., Deshko L. Comprehensive Reforms of the Health Care System in Different Regions of the World // Medicine and Law. 2018; Vol. 37. No.4: 683-700.
19. Deshko L. Application of legal entities to the European Court of Human Rights: a significant disadvantage as the condition of admissibility // Croatian International Relations Review. 2018; №24 (83): 84-103.
20. Deshko L. Patenting of medicinal products: the experience of implementation of the flexible provisions of the TRIPS-plus Agreement by foreign countries and the fundamental patent reform in Ukraine // Georgian Medical News. 2018; №9: 161-164.
21. ProZorro – електронна система публічних закупівель. Available from: http://tapas.org.ua/components/elektronni-publichni-zakupivli/

SUMMARY

PUBLIC PROCUREMENT IN THE HEALTHCARE SECTOR: ADAPTATION OF THE ADMINISTRATIVE LEGISLATION OF UKRAINE TO THE EU LEGISLATION

[1]Deshko L., [2]Bysaga Y., [2]Bysaga Y.

[1]Kyiv National University of Trade and Economics; [2]Uzhhorod National University, Ukraine

The article examines the issue of public procurement in the healthcare sector through the prism of the Association Agreement with the EU. The emphasis is on the ensuring mutual access to the markets of public procurement of the EU and Ukraine on the basis of planned and consistent approximation of Ukrainian legislation in the field of public procurement to the EU acquis in the field of public procurement. The purpose of this article is to identify the peculiarities of the reform in the field of public procurement in Ukraine, to search for drawbacks in the administrative legislation of Ukraine, which is governing public procurement in the healthcare sector in the context of Ukraine's implementation of the Association Agreement with the EU, and to justify its improvement.

The subject of research is the social relations that arise in the implementation of public procurement in the field of health. The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as concerning those used in legal science: methods of analysis and synthesis, formal logic, comparative law, statistical methods etc The following main directions of reforming the system of public procurement were established. It has been proved that CPO functioning on the national level of government in the form of a state-owned enterprise under the control of one of the relevant ministries is non-feasibility.

The advantages of the ProZorro electronic procurement system and the state of implementation of the provisions of the EU Directives on 2014/23/ EU, 2014/24/ EU, 2014/25/EU, 2014/55/EU into the administrative legislation of Ukraine have been identified. It has been found that in March, 2015 centralized procurement system for medicines and medical products was changed in Ukraine to use the funds of the State Budget of Ukraine for the purchase of medicines and medical products with the involvement of international specialized organizations. On December 21, 2018 the Verkhovna Rada (Supreme Council) of Ukraine put amendments into the Law of Ukraine "On Public Procurement". The attention is paid to the novelties of this Law. It has been found that the legislation of Ukraine has such shortcomings: 1) in Ukraine the issue of clear distribution of functions of the authorities authorized to carry out control in the field of public procurements remains unresolved; 2) the norms of the Law contradict each other; 3) the problems of creating effective mechanisms for the formation of the nomenclature of medicines still remain, as well as their supplies to healthcare institutions.

Keywords: medicines, medical products, healthcare sector, public procurement, European Union, adaptation.

РЕЗЮМЕ

ПУБЛИЧНЫЕ ЗАКУПКИ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: АДАПТАЦИЯ АДМИНИСТРАТИВНОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА УКРАИНЫ К ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВУ ЕС

[1]Дешко Л.Н., [2]Бысага Ю.М., [2]Бысага Ю.Ю.

[1]Киевский национальный торгово-экономический университет; [2]Ужгородский национальный университет, Украина

В статье исследуется вопрос публичных закупок в сфере здравоохранения через призму Соглашения об ассоциации с ЕС. Акцентируется внимание на осуществлении обеспечения взаимного доступа на рынки публичных закупок ЕС и Украины на основе планового и последовательного приближения законодательства Украины к acquis ЕС в сфере публичных закупок. Цель исследования – выявить особенности реформы в сфере публичных закупок в Украине, недостатки в административном законодательстве Украины, которое устанавливает правовые и экономические основы осуществления публичных закупок в сфере здравоохранения в контексте выполнения Украиной Соглашения об ассоциации с ЕС и обосновать направления его усовершенствования. Объектом исследования являются общественные отношения, возникающие при осуществлении публичных закупок в сфере здравоохранения. Методологической основой проведенного исследования являются общие и специальные методы научного познания (формально-логический метод, сравнительно-правовой, структурно-логический). В результате проведенного исследования выявлены особенности реформирования системы публичных закупок в Украине. Аргументирована позиция авторов, согласно которой функционирование централизованной закупочной организации в Украине на национальном уровне управления в форме государственного предприятия под контролем одного из соответствующих министерств является не целесообразным. Выявлены преимущества системы электрон-

ных закупок ProZorro и состояние имплементации положений Директивы ЕС 2014/23/ЕС, 2014/24/ЕС, 2014/25/ЕС, 2014/55/ЕС в административное законодательство Украины. Установлено, что в марте 2015 года в Украине изменилась централизованная система закупки лекарственных средств и медицинских изделий на механизм использования средств Государственного бюджета Украины на закупку лекарственных средств и медицинских изделий с привлечением международных специализированных организаций. 21 декабря 2018 г. Верховная Рада Украины внесла изменения в Закон Украины «О публичных закупках». Акцентировано внимание на новеллах этого закона. Выявлены следующие недостатки в законодательстве Украины относительно публичных закупок: отсутствие четкого распределения функций органов власти, уполномоченных на осуществление контроля в сфере публичных закупок; противоречие норм права, регулирующих освобождение от налога на добавленную стоимость операций по импорту и поставке лекарственных средств и медицинских изделий в рамках международных закупок; отсутствие эффективных механизмов формирования номенклатуры лекарственных средств, а также их поставок в учреждения здравоохранения.

რეზიუმე

საჯარო შესყიდვები ჯანდაცვის სფეროში: უკრაინის ადმინისტრაციული კანონმდებლობის ადაპტაცია ევროკავშირის კანონმდებლობასთან

[1]ლ.დეშკო, [2]ი.მ. ბისაგა, [2]ი.ი.ბისაგა

[1]კიევის ეროვნული სავაჭრო-ეკონომიკური უნივერსიტეტი; [2]უჟგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინაში საჯარო შესყიდვების სფეროში რეფორმების თავისებურებების შეფასება, ასევე, ხარვეზების გამოვლენა ადმინისტრაციული კანონმდებლობაში, რომელიც უკრაინის ევროკავშირთან ასოცირების ხელშეკრულების შესრულების კონტექსტში ადგენს სამართლებრივ და ეკონომიკურ საფუძვლებს საჯარო შესყიდვების განხორციელებისათვის ჯანდაცვის სფეროში, ასევე, მისი სრულყოფის მიმართულებების დასაბუთება. კვლევის ობიექტი იყო ჯანდაცვის სფეროში საჯარო შესყიდვების განხორციელებისას აღმოცენებული საზოგადოებრივი ურთიერთობები. ჩატარებული კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენდა სამეცნიერო შემეცნების ზოგადი და სპეციალური მეთოდები (ფორმალურ-ლოგიკური, შედარებით-სამართლებრივი, სტრუქტურულ-ლოგიკური).

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლენილია უკრაინაში საჯარო შესყიდვების სისტემის რეფორმირების თავისებურებები. არგუმენტირებულია ავტორების პოზიცია, რომლის თანახმად უკრაინაში მართვის ეროვნულ დონეზე ცენტრალიზებული შემსყიდველი ორგანიზაციის არსებობა სახელმწიფო საწარმოს სახით და ერთ-ერთი მოქმედი სამინისტროს კონტროლის ქვეშ არ არის მიზანშეწონილი.

ყურადღება გამახვილებულია ამ კანონის ნოველებზე. უკრაინაში საჯარო შესყიდვების კანონმდებლობაში გამოვლენილია შემდეგი ხარვეზები: საჯარო შესყიდვებზე კონტროლის განხორციელების უფლებამოსილების მქონე ხელისუფლების ორგანოებს შორის ფუნქციების მკაფიო განაწილების არარსებობა; იმპორტსა და საერთაშორისო შესყიდვების ჩარჩოს ფარგლებში სამედიცინო მოწყობილობების და სამკურნალწამლო საშუალებების შემოტანის დამატებითი ღირებულების საშემოსავლო გადასახადისაგან გათავისუფლების მარეგულირებელი სამართლის ნორმების წინააღმდეგობრიობა; სამკურნალო საშუალებების ნომენკლატურის ფორმირების, ასევე, ჯანდაცვის დაწესებულებებისათვის მათი მიწოდების ეფექტური მექანიზმების არარსებობა.

МЕХАНИЗМ ПУБЛИЧНЫХ ЗАКУПОК В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ЕС И УКРАИНЕ: ФИНАНСОВО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

[1]Дмитренко Э.С., [2]Харченко В.Б., [2]Щербаковский М.Г., [3]Озерский И.В., [4]Попович Е.Н.

[1]Киевский национальный экономический университет им. В. Гетьмана; [2]Харьковский национальный университет внутренних дел; [3]Черноморский национальный университет им. Петра Могилы; [4]Харьковский научно-исследовательский институт судебных экспертиз им. Н.С. Бокариуса, Украина

Реформирование системы здравоохранения в Украине, среди прочего, предусматривает и совершенствование механизма публичных закупок в этой сфере по примеру существующего в государствах-членах Европейского Союза

(далее – ЕС). Институт публичных закупок в сфере здравоохранения претерпел существенные изменения в связи со вступлением Украины во Всемирную торговую организацию и ратификацией Соглашения об ассоциации между Украиной и Европейским Союзом (далее – Соглашение об ассоциации).

Украина взяла обязательство привести свое законодательство в соответствие с такими основными документами ЕС в сфере государственных закупок, как Директива 2014/24/ЕС от 26.02.2014 г. о государственных закупках и отменяющая Директиву 2014/24/ЕС (далее – Директива 2014/24/ЕС) [11]; Директива 2014/25/ЕС от 26.02.2014 г. о закупках организациями, осуществляющими деятельность в сфере водоснабжения, энергетики, транспорта и почтовых услуг, и отменяющая Директиву 2004/17/ЕС (далее – Директива 2014/25/ЕС) [12]; Директива 2014/55/ЕС от 16.04.2014 г. об электронном выставлении счетов-фактур при государственных закупках (далее – Директива 2014/55/ЕС) [13].

В соответствии с Директивой 2014/24/ЕС любые централизованные закупки, в том числе и медицинского оборудования, необходимо контролировать, чтобы обеспечить их прозрачность и конкуренцию. Кроме того, с принятием Директивы заказчикам предоставлена значительная свобода по регулированию сроков проведения закупок, применения более гибких и упрощенных процедур.

Анализ содержания Директивы 2014/24/ЕС показывает, что ее положениями введено «инновационное партнерство» – процедура закупки инновационных товаров, услуг или работ в сфере здравоохранения. Важно, что в нормах предусмотрена обязанность разделять контракты на лоты (если это возможно) с целью предоставления доступа к процедурам государственных закупок малым предприятиям. Следует обратить внимание на норму, согласно которой установлены обязанности для заказчиков принимать меры для предупреждения, выявления и устранения случаев конфликта интересов. Кроме того, положениями закреплена возможность внесения изменений в контракты после того, как они были подписаны, и в течение процедуры закупок [11].

В соответствии с Директивами ЕС, в частности с Директивой 2014/55/ЕС, проведение электронных публичных закупок в сфере здравоохранения включает: электронное оповещение – ознакомление с любой информацией о запланированной электронной закупке; электронный доступ – предусматривает возможность субъектов закупок получить доступ к любой тендерной документации. Другими составляющими такого механизма является электронное представление предложения, электронная оценка и электронные аукционы с обязательным определением четких технических спецификаций.

Следовательно, для реализации указанных норм Директивы 2014/55/ЕС в Украине важно использовать положительный опыт государств ЕС для принятия оптимальной модели правового регулирования публичных закупок в сфере здравоохранения и усовершенствовать законодательство, регулирующее эти вопросы.

Цель исследования заключается в комплексном сравнительно-правовом определении моделей организации публичных закупок в сфере здравоохранения в государствах ЕС и Украины, выявлении основных тенденций развития этого института в отдельных зарубежных странах и особенностей их применения в Украине. Основная задача – обобщить опыт государств ЕС и с его учетом определить основные пути совершенствования законодательства Украины в этой сфере.

Материал и методы. Применялись как теоретические (анализ, синтез, обобщение), так и эмпирические (наблюдение) методы, а также сравнительно-правовой метод при анализе опыта стран ЕС в организации публичных закупок.

С целью определения особенностей публичных закупок в сфере здравоохранения использованы материалы и обобщение практики их проведения, в частности выводы Счетной палаты и Государственной аудиторской службы Украины. В статье осуществлен комплексный анализ законодательства Украины, других государств с целью формулирования авторского видения способов совершенствования правового регулирования публичных закупок в сфере здравоохранения.

Результаты и их обсуждение. Публичные закупки играют значимую роль в функционировании любого государства. Основное назначение публичных закупок в сфере здравоохранения состоит в удовлетворении потребностей в товарах и услугах. С закупками также тесно связаны инновации и доступ пациентов к новым медицинским технологиям [19].

В Украине ежегодно за счет бюджетных средств осуществляется значительное количество закупок медицинских товаров. Так, в течение 3 кварталов 2018 г. их осуществлено на сумму 16,7 млрд. грн. [4].

С принятием Закона Украины «О публичных закупках» от 25.12.2015 г. № 922 (далее – Закон № 922) началось формирование правовой основы для обеспечения эффективного и прозрачного осуществления публичных закупок в сфере здравоохранения, создания конкурентной среды, предотвращения проявлений коррупции в этой сфере, развития добросовестной конкуренции. В соответствии с законодательством в Украине публичные закупки в сфере здравоохранения осуществляются через электронную систему «Prozorro» на электронной площадке «E-tender», содержащей перечень актуальных закупок медицинских препаратов и оборудования. Кроме того, уже запущена пилотная интеграция системы «Prozorro» с Государственным реестром лекарственных средств Украины [8].

Преимуществами «Prozorro» является, что эта система обеспечивает доступность и прозрачность закупок, способствует уменьшению коррупционных рисков и оптимизации бюджетных расходов. Однако в отчете Счетной палаты за 2017 г. отмечено, что система «Prozorro» не обеспечила предотвращения незаконного и неэффективного использования бюджетных средств и прозрачного и открытого доступа к закупкам при проведении заказчиками тендерных процедур [1].

Значимым элементом механизма закупок в сфере здравоохранения является модель их централизации (централизованная или децентрализованная). Централизованная модель предполагает осуществление публичных закупок по поручению заказчика от имени специально созданных централизованных закупочных организаций (далее – ЦЗО), которые могут функционировать на национальном, региональном или местном уровнях. Государства-члены могут (но не обязаны) проводить закупку через ЦЗО. Однако в случае принятия решения об их создании учреждения центрального уровня обязаны осуществлять закупки через ЦЗО (речь идет о таких странах, как Австрия, Испания, Италия, Венгрия, Португалия). В Бельгии и Германии такая обязанность установлена для органов центрального уровня в случае превышения определенного стоимостного объема закупок [9].

Следует отметить, что в странах ЕС существует также движение в направлении более централизованных закупок с введением закупочных групп или консорциумов, особенно в Англии, Франции, Германии и Италии [17]. В законодательстве Греции в начале 2010 г. по инициативе Министерства здравоохранения Греции и в сотрудничестве с Международным валютным фондом, Европейской комиссией и Европейским центральным советом пересмотрены централизованные закупки путем восстановления государственного Комитета по вопросам закупок здравоохранения. Цель – сформировать план по уменьшению расходов на закупку медицинских изделий и фармацевтических препаратов, улучшить сроки оплаты, сделать единые медицинские запросы, передать избыточные материалы из одной больницы в другую [15].

Децентрализованная модель предусматривает самостоятельную закупку товаров, работ и услуг заказчиками. Она имеет место в Швеции, где у заказчиков, в том числе и центральных органов власти, сохраняется право отказаться от рамочных соглашений ЦЗО [9]. По мнению специалистов, децентрализация процесса закупок может быть одним из перспективных вариантов преодоления ненадлежащей поставки лекарственных средств [10].

В Украине обеспечение граждан медицинскими товарами за бюджетные средства осуществляется как путем централизованных закупок с привлечением специализированных организаций, так и децентрализованных закупок – на местном уровне. Работу над созданием ЦЗО начало МОЗ Украины после утверждения Кабинетом Министров Украины Концепции реформирования закупок лекарственных средств и медицинских изделий, вспомогательных средств, других товаров медицинского назначения от 23.08.2017 г. и постановления Кабинета Министров Украины «Об особенностях создания и деятельности централизованных организаций» от 27.12.2018 г. № 1216. Специалисты считают, что основными преимуществами ЦЗО является экономия бюджетных средств за счет агрегации потребности и снижения транзакционных издержек, а также контроль над расходами государственных средств [3].

Значимыми положениями Закона №922, содержание которых соответствует документам ЕС, является требование обеспечения добросовестной конкуренции и недискриминации участников публичных закупок. Риски недобросовестной конкуренции могут возникать только в результате недобросовестных действий участников, которые могут вступить в сговор для совершения определенных согласованных действий. Национальные и иностранные участники всех форм собственности и организационно-правовых форм должны участвовать в процедурах закупок на равных условиях, а заказчики должны предоставлять равную информацию абсолютно каждому участнику закупок на любой стадии. Указанные нормы законодательства Украины соответствуют требованиям документов ЕС по обеспечению одинакового и объективного отношения ко всем участникам тендера, объективной и непредвзятой оценки тендерных предложений.

Содержание норм Закона № 922 об открытости и прозрачности на всех стадиях закупок, а также максимальной экономии и эффективности публичных закупок также свидетельствует о сближении законодательства Украины в этой сфере с требованиями Директив ЕС. Однако для реализации этих положений необходима надлежащая система подотчетности и контроля на всех стадиях закупок.

Состояние публичных закупок в сфере здравоохранения отражено в таблице 1.

Анализ таблицы 1 позволяет сделать вывод, что по состоянию на 01.10.2018 г. увеличилось количество заказчиков среди больниц, сумма, на которую были совершены закупки (примерно на 1 млрд. грн.), а также общее количество лотов. Однако более 80% от всех лотов за рассматриваемые периоды составляют допороговые закупки, хотя надпороговых закупок осуществлено на сумму, втрое превышающую сумму допороговые [4].

Указанные показатели, а также анализ практики показывают, что при закупках в сфере здравоохранения имеют место нарушения требований Закона №922. С целью предотвращения злоупотреблений в процессе закупок в регионах Украины созданы центры реагирования на нарушения при закупках при поддержке Международного фонда «Возрождение» и общественной организации «Институт аналитики и адвокации» в рамках проекта «Медицинские закупки местного уровня – контроль и реагирование». Так, оценка закупок медицинского оборудования и фармацевтической продукции в Украине в 2016-2017 гг. показала, что с 8 898 объявленных тендеров 3 612 (40,6%) не состоялись ввиду отсутствия конкуренции. Среднее количество участников торгов составило всего 1,8%, а снижение цены, а значит и экономия бюджетных средств, составила всего 5% [8]. Подобная ситуация сложилась и в 2018 г., когда около 1% поставщиков лекарств и медицинского оборудования подписали половину всех договоров (исходя из суммы этих договоров), что свидетельствует о значительной монополизации рынка [4].

Среди наиболее распространенных правонарушений следует отметить объявление заказчиком тендера на ожидаемую сумму закупки немного меньшую пороговой (200 тыс. грн.) и соответственно не проведение открытых торгов. Например, в 2017 г. количество закупок фармацевтической продукции, медицинских изделий и медицинского оборудования составили 13 000, из них 6,7 тыс. – это допороговые закупки [8]. Детальный анализ закупок, проведенных в

Таблица 1. Состояние публичных закупок в сфере здравоохранения в 2017-2018 гг.
Показатели взяты из отчета «Медицинские закупки в ProZorro: экспресс-обследование 2.0»
Transparency International Украина

Показатели	**Период**	
	Три квартала 2017 г.	**Три квартала 2018 г.**
Количество заказчиков	2 586	2 624
Количество завершенных лотов	99 930	110 814
Сумма всех завершенных лотов	15,6 млрд. грн.	16,7 млрд. грн.
Допороговые закупки	3,8 млрд. грн.	4,0 млрд. грн.
Надпороговые закупки	11,8 млрд. грн.	12,7 млрд. грн.

2018 г., также свидетельствует о большом их количестве в диапазоне 195-199 тыс. грн., а значит – о попытках уклонения от конкурентных закупок, обусловленных желанием по своему усмотрению выбирать поставщика, избегая открытых торгов. Иногда распорядители делят закупки на мелкие лоты, чтобы не проводить открытые торги. В зависимости от конкретной ситуации такое поведение заказчиков может быть как правомерным, так и нарушать законодательство. Возможны также ситуации, когда заказчики имеют личную заинтересованность заключить договор с определенным поставщиком на максимально возможную сумму – 199,99 тыс. грн., что приводит к приобретению товара по завышенной стоимости [4]. Например, заказчик объявил тендер на закупку 513 упаковок специальных продуктов питания, обогащенных питательными веществами для энтерального питания. Ожидаемая сумма закупки составляет 198,7 тыс. грн. – чуть меньше пороговой суммы (200 тыс. грн.), поэтому заказчик не проводил открытых торгов, а заключил договор с публикацией в системе ProZorro. Было установлено, что цена на эти продукты питания, в среднем, на 30 грн. ниже цены закупки. То есть, если бы заказчик закупал препарат с помощью системы открытых торгов, он мог бы потратить на 15 тыс. грн. меньше. Чуть позже заказчику все равно пришлось дополнительно закупить 270 упаковок на общую сумму 110 тыс. грн. [5].

На практике бывают случаи, когда заказчик отклоняет предложение по основаниям, не прописанным в тендерной документации, отказываясь, таким образом, от более дешевых предложений участников [1]. Довольно часто заказчики, преследуя цель закупить качественный товар по наиболее выгодной цене, устанавливают жесткие условия для участников и предмета закупки, что приводит к ограничению конкуренции при проведении закупок. Примером является закупка девяти наименований фармацевтической продукции Центром экстренной медицинской помощи и медицины катастроф г. Киева (восемь наименований – распространенные лекарственные средства - ацетилсалициловая кислота, каптоприл, гормональные препараты, а девятое – морфин гидрохлорид для инъекций - наркотическое средство). Включение в предмет закупки наркотического средства автоматически ограничило перечень потенциальных поставщиков теми, кто имеет соответствующую лицензию Государственной службы Украины по контролю за наркотиками [7]. Другим примером является закупка фармацевтической продукции (всего 43 наименования) Детской клинической больницей № 8 г. Киева. В тендерной документации содержалось условие – предоставить копию лицензии на производство лекарственных средств в условиях аптеки, поскольку их четыре наименования должны изготавливаться именно в аптечных условиях. Проблема в том, что далеко не каждый поставщик, имеющий лицензию на оптовую и розничную торговлю лекарственными средствами, также имеет лицензию на производство лекарственных средств в условиях аптеки. Эти условия привели к значительному ограничению конкуренции при проведении закупки. Свои предложения в данной процедуре подали только два участника – КП «Фармация» и КП Сумского областного совета «Сумы-Фарм» [7].

Именно поэтому неотъемлемой составляющей системы государственных закупок в странах ЕС является контроль в этой сфере. Такие полномочия реализуют: Европейское управление по борьбе с мошенничеством (European Anti-fraud Office), Европейская счетная палата (European Court of Auditors), Суд ЕС (Court of Justice of the European Union).

Основными принципами деятельности Европейского управления по борьбе с мошенничеством являются эффективность и прозрачность всех операций и полная независимость в проведении расследований от политических и административных систем. Что касается Европейской счетной палаты, то она контролирует правильность и законность всех доходов и расходов путем проведения финансового аудита и аудита эффективности, которые охватывают любых получателей средств ЕС [18]. Суд ЕС является субъектом внешнего независимого контроля в сфере государственных закупок. Он решает публично-правовые споры в этой сфере между государствами-членами ЕС, институтами ЕС, юридическими и физическими лицами, осуществляет обобщение судебной практики и нарушений в сфере государственных закупок [14].

Кроме того, в каждом государстве ЕС функционирует механизм контроля. В частности, в Греции составляющей такого механизма является определение лекарств, требующих жесткого контроля для рационального использования в государственных больницах [16].

В Украине контроль в сфере публичных закупок осуществляется, прежде всего, Счетной палатой и Государственной аудиторской службой Украины. Так, в отчете Счетной палаты Украины за 2018 г. проанализировано состояние в этой сфере в 2017 г., о чем свидетельствуют данные таблицы 2.

Данные таблицы 2 указывают, что в 2017 г. почти 74% всех заказчиков, на которых распространялось действие Закона № 922, не применяли процедуры публичных закупок. В целом, в 2017 г. выявлено нарушений законодательства в сфере публичных закупок на общую сумму 45,4 млн. грн. Нарушения касались: заключения договоров без проведения процедур, избежания проведения процедуры открытых торгов или применения требований Закона №922 путем разделения предмета закупки на части; определения победителей торгов, которые не соответствовали квалификационным критериям и условиям, установленным в документации

Таблица 2. Объем публичных закупок в 2017 г. Показатели взяты из отчета Счетной палаты за 2017 г.

Показатели	Объем
Общий объем публичных закупок в 2017 г. Из них:	370,4 млрд. грн.
без применения процедур закупки на сумму	40,8 млрд. грн.
по конкурентным процедурам	129 056 закупок
по неконкурентным процедурам	45371 закупка
общее количество заказчиков, которые осуществляли закупки через ИТС «Prozorro»	14,6 тысяч заказчиков
применяли допороговые закупки	25,6 тысяч заказчиков

конкурсных торгов; заключение договоров, которые не соответствовали требованиям тендерной документации [2]. Государственной аудиторской службой Украины в 2018 г. установлено нарушений в сфере закупок на общую сумму 22,0 млрд. грн., наибольшую часть (38,7%) среди которых составили нарушения, касающиеся несоблюдения порядка обнародования информации о закупке [6].

Поэтому одной из приоритетных задач государства в процессе сближения законодательства Украины в сфере публичных закупок с правом ЕС является совершенствование системы финансового контроля в этой сфере, прежде всего полномочий органов Государственной аудиторской службы Украины и Счетной палаты (учитывая схожесть некоторых полномочий этих органов) с целью налаживания плодотворного и конструктивного сотрудничества между ними при проведении контрольных мероприятий.

Часть проблем в рассматриваемой сфере обусловлена недостатками норм Закона № 922 и их несоответствием отдельным положениям Директивы 2014/24/ЕС. Речь идет о проведении проверки предложений участников на соответствие квалификационным и другим техническим требованиям после определения победителя по результатам аукциона; отсутствие исчерпывающего перечня неценовых критериев оценки предложений.

Дальнейшее реформирование в этой сфере должно быть направлено: на введение в законодательство Украины ключевых понятий Директив 2014/24/ЕС и 2014/25/ЕС; использование существующих в мировой практике механизмов осуществления закупок; внесение изменений в Закон №922 о проведении проверки предложений участников на соответствие техническим требованиям к определению победителя по результатам аукциона и об исчерпывающем перечне неценовых критериев оценки предложений; усовершенствование полномочий органов Государственной аудиторской службы Украины и Счетной палаты по осуществлению финансового контроля за публичными закупками.

Выводы. Полученные в ходе научного исследования данные свидетельствуют о наличии проблем в этой сфере. Они связаны, прежде всего с уклонением от конкурентных закупок, разделением закупок на мелкие лоты для непроведения открытых торгов, заключением договора с определенным поставщиком.

При реформировании публичных закупок в сфере здравоохранения в Украине необходимо принять оптимальную модель их правового регулирования путем приведения законодательства Украины в соответствие с основными документами ЕС. При этом также следует обратить внимание на положительный опыт государств ЕС по осуществлению как централизованных, так и децентрализованных закупок и возможность его внедрения в Украине. На основании проведенного исследования установлено, что значительная часть государств ЕС проводят централизованные закупки, а некоторые – с использованием закупочных групп или консорциумов (Великобритания, Франция, Германия, Италия).

С учетом содержания Директив ЕС, а также опыта деятельности ЦЗО в Австрии, Бельгии, Испании, Венгрии, Португалии и механизма осуществления децентрализованных закупок в Швеции предложены следующие основные направления совершенствования правового регулирования публичных закупок в сфере здравоохранения в Украине: внесение изменений в законодательство о системе финансового контроля в этой сфере, прежде всего связанных с расширением полномочий органов Государственной аудиторской службы Украины и Счетной палаты; детализация норм Закона Украины «О публичных закупках», касающихся проведения проверки предложений участников на соответствие техническим требованиям к определению победителя по результатам аукциона, а также исчерпывающего перечня неценовых критериев оценки предложений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Звіт Рахункової палати за 2017 рік. Київ, 2018. Aviable from: http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document/16755497/Zvit_RP_2017.pdf?subportal=main
2. Звіт Рахункової палати за 2018 рік. Київ, 2019. Aviable from: http://www.ac-rada.gov.ua/doccatalog/document/16760161/ZVIT%20RP%202018.pdf
3. Левченко Д. ЦЗО в медицині: що, для чого та навіщо? Радник в сфері державних закупівель. 04.07.2018. Aviable from: http://radnuk.com.ua/radnuklocal/radnukold/radnukindex/radnukindex-1_10962.html
4. Медичні закупівлі в Prozorro: експрес-обстеження. К.: Transparency International Україна, 2018. 35 с.
5. Основні види порушень у сфері закупівель. Аптека. 2018. 19 лютого. № 7 (1128). Aviable from: https://www.apteka.ua/article/444511
6. Публічний звіт про діяльність Державної аудиторської служби України за 2018 рік. Aviable from: http://dkrs.kmu.gov.ua/kru/doccatalog/document?id=146550
7. Руденко Т. Чи стане реальністю недискримінація учасників в медзакупівлях? Aviable from: https://blog.liga.net/user/trudenko/article/31686
8. Уряд схвалив Концепцію реформування механізмів публічних закупівель ліків та медвиробів. Aviable from: http://par-niz.sitel.com.ua/article/news/urjad-shvaliv-koncepciju-reformuvannja-mehanizmiv-publichnih-zakupivel-likiv-ta-medvirobiv
9. Централізація закупівель – впорядкування замість «радянського» адміністрування на прикладі країн ЄС. Aviable from: http://eupublicprocurement.org.ua/централізація-закупівель- впорядку.html?lang=RU
10. Adhikari S.R., Sapkota D., Thapa A., Pandey A.R. Evaluation of Nepal's Free Health Care Scheme from Health System Perspective: A Qualitative Analysis. Journal of Nepal Health Research Council. 2019. 16(41). Pp. 372-377
11. Directive 2014/24/EU of the European Parliament and of the Council of 26 February 2014 on public procurement and repealing Directive 2004/18/EC Text with EEA relevance. Aviable from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2014.094.01.0065.01.ENG&toc=OJ:L:2014:094:TOC
12. Directive 2014/25/EU of the European Parliament and of the Council of 26 February 2014 on procurement by entities operating in the water, energy, transport and postal services sectors and repealing Directive 2004/17/EC. Aviable from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2014.094.01.0243.01.ENG&toc=OJ:L:2014:094:TOC
13. Directive 2014/55/EU of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on electronic invoicing in public procurement Text with EEA relevance. Aviable from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32014L0055
14. General Presentation of the Court of Justice of the European Union. Aviable from: http://curia.europa.eu/jcms/jcms/Jo2_6999/

15. Kastanioti C., Kontodimopoulos N., Stasinopoulos D., Kapetaneas N., Polyzos N. Public procurement of health technologies in Greece in an era of economic crisis. 2013. Health Policy. 109 (1). Pp. 7-13.
16. Kastanioti C., Mavridoglou G., Karanikas H., Polyzos N. ABC analysis: a tool of effectively controlling pharmaceutical expenditure in Greek NHS hospitals Journal of Pharmaceutical Health Services Research. 2016. 7(3). Pp. 173-179.
17. Sorenson C., Kanavos P. Medical technology procurement in Europe: A cross-country comparison of current practice and policy. Health Policy. 2011. 100(1). Pp. 43-50.
18. The Court's role and work – The EU Budget is the starting point for the Court's audit work. Aviable from: http://eca.europa.eu/portal/page/portal/aboutus/TheCourtsroleandwork
19. Torbica A., Cappellaro G. Uptake and diffusion of medical technology innovation in Europe: What role for funding and procurement policies. 2010. Journal of Medical Marketing. 10(1). Pp. 61-69.

SUMMARY

MECHANISM OF PUBLIC PROCUREMENTS IN THE HEALTHCARE SPHERE IN THE EUROPEAN UNION AND UKRAINE: FINANCIAL AND LEGAL ASPECT

[1]Dmytrenko E., Kharchenko V., [2]Shcherbakovskyi M., [3]Ozerskyi I., [4]Popovich E.

[1]Kyiv National Economic University named after Vadym Hetman; [2]Kharkiv National University of Internal Affairs; [3]Petro Mohyla Black Sea National University; [4]Hon. Prof. M.S. Bokarius Kharkiv Research Institute of Forensic Examinations, Ukraine

The objective of the article is a comparative and legal study of the models for the organization of public procurements in the healthcare field in the EU and Ukraine.

Theoretical and empirical methods of cognition were used to achieve this goal, namely, methods of analysis, synthesis, generalization, as well as comparative and legal method in analyzing the experience of the EU countries in organizing public procurements.

The conducted study suggests that the public procurement mechanism in the healthcare sector exists in most states. However, the legal regulation in this area differs significantly in different states. It has been established that a significant part of the states use centralized procurements. The shortcomings of the legal regulation of public procurements in Ukraine have been revealed and the ways to solve them have been offered.

The authors have indicated the necessity of using international experience in organizing public procurements in the healthcare sector, in particular, with respect to: centralized procurements with the introduction of procurement groups or consortia (Great Britain, France, Germany, Italy); activities of specially created centralized organizations (Austria, Belgium, Spain, Hungary, Portugal) decentralized procurements (Sweden). In order to improve the legal regulation of public procurements in the healthcare field, the authors have proved the necessity of making amendments to the Law of Ukraine "On Public Procurements".

Keywords: healthcare, public procurement, centralized procurement organization, centralized procurements, decentralized procurements, financial control.

РЕЗЮМЕ

МЕХАНИЗМ ПУБЛИЧНЫХ ЗАКУПОК В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ЕС И УКРАИНЕ: ФИНАНСОВО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

[1]Дмитренко Э.С., [2]Харченко В.Б., [2]Щербаковский М.Г., [3]Озерский И.В., [4]Попович Е.Н.

[1]Киевский национальный экономический университет им. В. Гетьмана; [2]Харьковский национальный университет внутренних дел; [3]Черноморский национальный университет им. Петра Могилы; [4]Харьковский научно-исследовательский институт судебных экспертиз им. Н.С. Бокариуса, Украина

Цель исследования заключается в сравнительно-правовом определении моделей организации публичных закупок в сфере здравоохранения в государствах ЕС и Украины.

Для достижения поставленной цели использованы теоретические и эмпирические методы познания, в частности: методы анализа, синтеза, обобщения, а также сравнительно-правовой метод при анализе опыта стран ЕС в организации публичных закупок.

Проведенное исследование позволяет утверждать, что механизм публичных закупок в сфере здравоохранения существует в большинстве государств. Однако правовое регулирование в этой сфере в различных государствах существенно отличается. Установлено, что значительная часть государств используют централизованные закупки. Выявлены недостатки правового регулирования публичных закупок в Украине и предложены пути их решения.

Указана необходимость использования зарубежного опыта организации публичных закупок в сфере здравоохранения, в частности, относительно: централизованных закупок с введением закупочных групп или консорциумов (Великобритания, Франция, Германия, Италия); деятельности специально созданных централизованных организаций (Австрия, Бельгия, Испания, Венгрия, Португалия) децентрализованных закупок (Швеция). С целью усовершенствования правового регулирования публичных закупок в сфере здравоохранения доказана необходимость внесения изменений в Закон Украины «О публичных закупках».

რეზიუმე

საჯარო შესყიდვების მექანიზმი ჯანმთელობის დაცვის სფეროში ევროკავშირში და უკრაინაში: საფინანსო-სამართლებრივი ასპექტი

[1]ე.დმიტრენკო, [2]ვ.ხარჩენკო, [2]მ.სჩერბაკოვსკი, [3]ი. ოზერსკი, [4]ე.პოპოვიჩი

[1]კიევის ვ. გეტმანის სახ. ეროვნული ეკონომიკის უნივერსიტეტი; [2]ხარკოვის ეროვნული შინაგან საქმეთა უნერსიტეტი; [3]პეტრე მოგილის სახ. შავი ზღვის ეროვნული უნივერსიტეტი; [4]ნ. ბოკარიუსის სახ. ხარკოვის სასამართლო ექსპერტიზის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა უკრაინაში და ევროკავშირის (ეკ) სახელმწიფოებში ჯანმთელობის

დაცვის სფეროში საჯარო შესყიდვების ორგანიზების მოდელების შედარებითი–სამართლებრივი კვლევის ჩატარება.

კვლევაში გამოყენებულია შემეცნების თეორეული და ემპირიული მეთოდები,კერძოდ: ანალიზის,სინთეზის, განზოგადების და,ასევე,შედარებითი–სამართლებრივი მეთოდი ეკ ქვეყნებში საჯარო შესყიდვების ორგანიზების გამოცდილების ანალიზისათვის. ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა, რომ უმეტეს სახელმწიფოში ჯანმთელობის დაცვის სფეროში ფუნქციონირებს საჯარო შესყიდვების მექანიზმი. აღსანიშნავია, რომ სამართლებრივი რეგულირება ამ სფეროში სხვადასხვა სახელმწიფოში არსებითად განსხვავდება. დადგენილია, რომ უმეტესი სახელმწიფო გამოიყენებს ცენტრალიზებულ შესყიდვებს. გამოვლენილია უკრაინაში საჯარო შესყიდვების სამართლებრივი რეგულირების ნაკლი და შემოთავაზებულია მათი გადაწყვეტის გზები. მითითებულია, რომ ჯანმთელობის დაცვის სფეროში საჯარო შესყიდვების ორგანიზებაში აუცილებელია საზღვარგარეთის ქვეყნების გამოცდილების გაზიარება, კერძოდ: ცენტრალიზებული შესყიდვები შემსყიდველი ჯგუფების ან კონსორციუმების შეკვანით (დიდი ბრიტანეთი, საფრანგეთი, გერმანია, იტალია); სპეციალურად შექმნილი ცენტრალიზებული ორგანიზაციების საქმიანობა (ავსტრია, ბელგია, ესპანეთი, უნგრეთი, პორტუგალია), დეცენტრალიზებული შესყიდვები (შვეცია).

ჯანმთელობის დაცვის სფეროში საჯარო შესყიდვების სამართლებრივი რეგულირების სრულყოფის მიზნით დამტკიცებული არის უკრაინის კანონში „საჯარო შესყიდვების შესახებ“ ცვლილებების შეტანის აუცილებლობა.

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ СРЕДИ СПЕЦИАЛИСТОВ СОЦИОНОМИЧЕСКОЙ СФЕРЫ

Колбина Л.А., Паскаль Е.В., Богданова И.М.

Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, кафедра социальной педагогики, психологии и педагогических инноваций, Одесса, Украина

В настоящее время существенно расширилось не только количество симптомов, но и увеличился перечень профессий, представители которых склонны к профессиональному синдрому эмоционального выгорания. К ним, в основном, относятся специалисты системы профессий «человек-человек», а именно: медики, консультанты, социальные работники, социальные педагоги, учителя, психологи, менеджеры. В результате, синдром эмоционального выгорания превратился в «болезнь» социальных и коммуникативных профессий. Специфика работы лиц данных профессий отличается тем, что в них присутствует большое количество ситуаций с высокой эмоциональной насыщенностью и сложностью межличностного общения, что требует от специалиста значительных усилий в аспекте установления доверительных отношений и умения управлять эмоциональной напряженностью делового взаимодействия.

Деятельность специалистов социономической сферы из-за её перенасыщенности стрессогенными факторами требует от них мощных резервов самоупорядочения, именно поэтому, как свидетельствует ряд научных исследований [8,13,19,20], она относится к наиболее напряженному в эмоциональном плане виду труда.

Обобщение взглядов исследователей по проблеме эмоционального выгорания представителей социономических профессий [1,5,6,8,10,13,18] дает возможность определить эмоциональное выгорание как феномен, предполагающий личностную деформацию, опасность и кризогенность которой для специалиста заключается в эмоциональном истощении, обезличивании, сокращении личных достижений и потенциально является едва ли не наиболее уязвимым фактором в профессиях данного типа.

Анализ теоретической и экспериментальной разработки проблемы проявления синдрома эмоционального выгорания представителей различных профессиональных групп в исследованиях отчественных исследователей [4,17,19,20] убедительно доказывают ее специфичность и потенциальную афектогенность и выделяют следующие ее аспекты: исследование и обоснование сущности и структуры эмоционального выгорания [8,18]; анализ детерминант развития эмоционального выгорания [3,13,18]; исследования коллективного профессионального выгорания [8]; разработка психодиагностического инструментария [1,5,15]. Однако незначительное число работ, посвященных изучению данного феномена в профессиональной деятельности специалистов социономической сферы, особенно в контексте его динамики, свидетельствует о недостаточном внимании, уделяемом исследователями разработке данной проблемы.

При этом зарубежными исследователями [25] отмечается, что эмоциональное выгорание приводит к таким негативным последствиям, как ухудшение психического и физического здоровья, нарушение системы межличностных отношений, снижение эффективности профессиональной деятельности, развитие негативных установок по отношению к коллегам и ученикам.

Следует отметить, что такой значимый аспект проблемы, как переживание субъектом состояния эмоционального выгорания, является практически не изученным, что диктует

необходимость разработки методического инструментария для изучения феноменологии данного явления.

Целью исследования явилось теоретическое обоснование и апробация экспериментальной программы профилактики профессионального синдрома эмоционального выгорания у специалистов социономической сферы.

Исходя из указанной цели выделены задачи: провести анализ научной литературы по проблеме исследования, определить и уточнить сущность понятий: «выгорание», «эмоциональное выгорание», «профессиональное выгорание», «стресс», «синдром эмоционального выгорания», «синдром выгорания специалистов социономической сферы»; выявить уровень эмоционального выгорания специалистов социономической сферы; разработать и апробировать экспериментальную программу профилактики синдрома эмоционального выгорания специалистов социономической сферы.

Материал и методы. В исследовании использованы методы теоретического уровня: изучение и анализ научной литературы с целью определения состояния и теоретического обоснования проблемы профилактики профессионального синдрома эмоционального выгорания специалистов социономической сферы; эмпирического уровня: психодиагностические (анкетирование, интервью, беседа, тестирование) с целью диагностики выявления уровня эмоционального выгорания специалистов социономической сферы; социально-педагогический эксперимент и специально организованное психологическое воздействие (тренинг) с целью разработки и внедрения экспериментальной программы профилактики профессионального синдрома эмоционального выгорания у специалистов социономической сферы. На этапе формирующего эксперимента тематика и содержание тренинговых занятий подбирались с учетом теоретического анализа феномена выгорания и результатов пилотажного исследования. С целью анализа и описания результатов экспериментальной работы использовались методы математической статистики: описательный и сравнительный анализы.

На современном этапе развития общества деятельность специалистов социономической сферы является особенно стрессовой, а следовательно, благоприятной для возникновения и развития профессионального синдрома эмоционального выгорания. Специалисты социономической сферы в своей работе очень часто испытывают высокий уровень ответственности, которую они несут за свои поступки и решения; их деятельность требует сосредоточенности, терпения, понимания, большой эмоциональной отдачи, способности проявлять эмпатийность и одновременно оказывать помощь. Все это требует от специалиста значительных психоэмоциональных усилий и заставляет находиться в состоянии сильного эмоционального напряжения. В случае, когда человек не способен восстановить свои жизненные ресурсы, тогда возникает такое явление, как «эмоциональное выгорание».

Среди внешних факторов риска эмоционального истощения и снижения профессиональной активности наиболее значимыми S. Adam считал [21] «психологически тяжелый контингент, с которым работают представители помогающих профессий» .

В работах американских исследователей бвыделены частные случаи психических состояний с симптоматикой выгорания, и несмотря на то, что термин «выгорание» не использовался, его сущность представлена отчетливо. Так описал Г. Брэдли [12] разновидность стресса, который зависит от работы (work-related stress) .

По определению Всемирной организации здравоохранения (2001), синдром эмоционального выгорания (burnout syndrome) – это состояние физического, эмоционального или мотивационного истощения, характеризующееся нарушением производительности работы и усталостью, повышением склонности к соматическим заболеваниям, а также употреблением алкоголя или других психоактивных веществ с целью получения временного облегчения, что имеет тенденцию к развитию физиологической зависимости и (во многих случаях) суицидального поведения [11].

Анализ научных исследований и трудов отечественных и зарубежных психологов позволяет определить профессиональный синдром эмоционального выгорания как особое состояние человека, которое возникает как ответная реакция на действие хронических стрессоров, связанных с профессиональной деятельностью. Однако проявления этого состояния не ограничиваются только профессиональной сферой, а проявляются в различных сферах бытия человека, как болезненное разочарование в работе, способ получения смысла, который окрашивает всю жизненную ситуацию [11]. По результатам исследований некоторых ученых, основной причиной, которая способствует росту заболеваемости и даже смертности населения индустриально развитых стран, является состояние хронического эмоционального стресса [7].

Термин «эмоциональное выгорание» появился в психологической литературе сравнительно недавно. Его ввел американский психиатр H.J. Freundenberger в 1974 году как феномен у работников психиатрической сферы и использовал его для характеристики психического состояния здоровых людей, которые интенсивно общаются с клиентами, пациентами и постоянно находятся в эмоционально загруженной атмосфере при оказании профессиональной помощи и описал его как «поражение, истощение или износ, что происходит с человеком вследствие резко завышенных требований к собственным ресурсам и силам» [21]. Jerrald S. Greenberg [23] определяет синдром эмоционального выгорания как «негативную рабочую стрессовую реакцию с психологическими, психофизиологическими и поведенческими компонентами».

В рамках клинического подхода, профессиональный синдром эмоционального выгорания относится к классу «Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения», который включает в себя причины обращения населения в учреждения здравоохранения, а не классифицированные как заболевания или медицинские состояния. По сей день используются различные подходы к решению обозначенных выше проблем. Эти подходы могут быть использованы также в социально-педагогической деятельности.

Результаты теоретического исследования. В исследовании выдвинуто предположение, что профилактика синдрома эмоционального выгорания специалистов социономической сферы будет более эффективной, если реализовать экспериментальную программу, разработанную на основе акмеологического подхода, ориентированного на самореализацию личности профессионала и предусматривающую введение специальных мер, направленных на формирование благоприятного психологического климата, доверительных отношений; развитие умения осознавать свои чувства, озвучивать и анализировать их. Данная программа направлена также на обучение способам борьбы со стрессом, сня-

тия эмоционального напряжения, формирования навыков психогигиены неблагоприятных эмоциональных состояний, повышение самооценки специалистов социономической сферы. В процессе занятий анализировались конфликтные ситуации, моделировались конструктивные формы поведения в конфликте, что в дальнейшем способствовало предупреждению действий неконструктивных механизмов в реальном деловом взаимодействии. Эффективность преодоления «эмоционального выгорания» специалистов «помогающих» профессий основана на использовании знаний о сущности и механизмах его возникновения и активности самого субъекта деятельности.

На этапе диагностического исследования использованы тесты: В. Бойко «Диагностика эмоционального выгорания» [1]; методика «Определение психического выгорания» А. Рукавишникова [16]; «Опросник на «выгорание» MBI C. Maslach & S. Jackson» [24] в профессиях системы «человек – человек». Выделены также следующие факторы влияния: пол, возраст, стаж, физический и психический компоненты здоровья.

Для оценки результатов исследования экспериментальную выборку составили 91 учитель, 1 социальный педагог, 2 практических психолога и 6 воспитателей Раздельнянской СОШ № 2 и № 4 I-III ступени Одесской области, из них 50 специалистов социономической сферы вошло в экспериментальную и 50 специалистов в контрольную группы.

На начальном этапе применена методика «Диагностики уровня эмоционального выгорания» В. Бойко, которая является наиболее комплексной и дает возможность системно и детально проанализировать степень выраженности двенадцати симптомов синдрома «выгорания», учитывая компоненты, к которым они относятся. В частности, такие компоненты и симптомы, как напряжение, резистенция, истощение.

Результаты практического исследования. Результаты диагностического исследования по методике В. Бойко показали, что сформированный синдром эмоционального выгорания характерен в большей степени специалистам в возрасте от 18 до 35 лет (около 60%) всех опрошенных как экспериментальной так и контрольной групп, эмоциональное выгорание отсутствует у 30% респондентов возрастной группы от 36 до 55 лет. Этот факт можно объяснить тем, что у специалиста в зрелом возрасте уже пройден этап профессионального становления и адаптации к профессии, определены конкретные профессиональные цели, сформированы профессиональные интересы, выработаны механизмы профессионального самосохранения. Таким образом, можно сделать вывод, что у педагогов - молодых специалистов больший риск возникновения синдрома эмоционального выгорания.

В группу респондентов с отсутствием эмоционального выгорания вошли такие представители социономической сферы, как учителя, социальный педагог, практические психологи, воспитатели группы продленного дня двух школ города Раздельная №2 и №4, которые довольны условиями труда (40%) от общего количества респондентов, а в группу с высоким показателем эмоционального выгорания те, кто недоволен условиями труда (25%). На основе этого можно сделать вывод о том, неблагополучные условия труда повышают риск развития выгорания, а благоприятные являются фактором, ослабляющим влияние профессиональных стрессоров.

Большинство педагогов, которые довольны возможностью повышения квалификации, составили группу специалистов с отсутствием синдрома эмоционального выгорания (50%), что объясняется компетентностью специалиста, умением быстро и профессионально решать проблемы клиента - фактор профессионального самосохранения. Поэтому важно повышать мастерство и квалификацию путем самообразования и в ходе практической деятельности, заимствования опыта у коллег, различными формами краткосрочного обучения - курсы, тренинги, конференции. Итак, высокая возможность повышения квалификации снижает риск развития эмоционального выгорания.

Особое место в рабочей ситуации занимают контакты с коллегами и руководством. Поскольку в основе профессионального выгорания лежит проблема общения, взаимодействие с коллегами может стать дополнительным источником эмоционального стресса, а значит и источником эмоционального выгорания.

Значимым фактором развития эмоционального выгорания являются отношения с непосредственным руководителем. В группе специалистов с отсутствием синдрома эмоционального выгорания 26% довольных отношениями с руководителем. В группе специалистов со сложившимся симптомом нет полностью довольных отношениями с руководителем. Отношениями с руководителем недовольны 40% испытуемых. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что напряженные отношения с руководителем повышают риск развития эмоционального выгорания.

Работники, у которых не выявлено эмоционального выгорания в 16% случаев удовлетворены отношениями в коллективе и в 27% - скорее довольны. В группе педагогов с высоким уровнем эмоционального выгорания 26% не удовлетворены отношениями в коллективе. При этом неблагополучные отношения в коллективе являются фактором развития таких симптомов выгорания, как эмоциональное истощение и деперсонализация.

С помощью вышеупомянутой методики выявлены уровни по трем фазам эмоционального выгорания.

Анализируя результаты эмпирического исследования уровня эмоционального выгорания у специалистов социономической сферы обнаружено, что низкий уровень сформированности первой фазы эмоционального выгорания «на-

Таблица 1. Результаты сформированости симптомов эмоционального выгорания педагогов по методике В. Бойко (в % соотношении)

Степень выраженности эмоционального выгорания	**Фазы уровней**					
	Напряжение		**Резистенция**		**Истощение**	
	ЭГ	**КГ**	**ЭГ**	**КГ**	**ЭГ**	**КГ**
Несформованный симптом	8%	6%	10%	8%	6%	8%
Симптом в фазе формирования	68%	66%	70%	74%	76%	76%
Сформованный симптом	24%	28%	20%	18%	18%	16%

Таблица 2. Результаты определения психического выгорания по методике О. Рукавишниковой (в % соотношении)

Шкалы	Значения уровней									
	Крайне низкие значения		Низкие значения		Средние значения		Высокие значения		Крайне высокие значения	
	ЭГ	КГ	ЭГ	КГ	ЭГ	КГ	ЭГ	КГ	ЭГ	КГ
Психоэмоциональное истощение	4	2	10	12	60	58	26	28	0	0
Личностное отдаление	0	4	8	10	64	58	28	26	0	2
Профессиональная мотивация	0	0	28	26	46	52	22	20	4	2
Индекс психического выгорания	0	0	18	18	46	44	22	24	14	14

пряжение» имеют 8% респондентов ЭГ и 6% опрошенных КГ, у 68% ЭГ выявлен средний уровень и на 2% меньше обнаружен у респондентов КГ среднего уровня. 24% исследуемых ЭГ имеют высокий уровень, 28% исследуемых этого же уровня обнаружены у респондентов КГ. Низкие показатели по сформированности второй фазы эмоционального выгорания «резистенция» имеют 10% респондентов ЭГ и 8% специалистов социономической сферы КГ, 70% имеют средний уровень сформированности симптомов эмоционального выгорания среди респондентов ЭГ и 74% - КГ. Среди специалистов социономической сферы 20% исследуемых ЭГ имеют сложившуюся вторую фазу, среди КГ обнаружено таких испытуемых на два процента меньше, т.е. 18% респондентов. По сформированности третьей фазы эмоционального выгорания «истощение» низкие показатели имеет 6% педагогов ЭГ и 8% - КГ, 76% находятся на стадии формирования синдрома экспериментальной и контрольной групп. 18% исследуемых специалистов ЭГ имеют сформированный синдром эмоционального выгорания, контрольной немного меньше - 16% опрошенных.

Таким образом, чем больше специалист доволен отношениями в коллективе, тем меньше у него риск возникновения эмоционального выгорания. Что касается эмоционального выгорания с учетом стажа, возраста, пола, то получены следующие результаты: женщины более склонны к эмоциональному выгоранию, из них 47% имеют начальный уровень, 50% - средний и 3% - уровень выше среднего. Оданко среди мужчин 80% имеют начальный уровень эмоционального выгорания и 20% - средний. Относительно возраста, наиболее склонны к эмоциональному выгоранию опрошенные в возрасте от 36 до 45 лет, из них 70% уже имеют средний уровень эмоционального выгорания и 6% - уровень выше среднего. Учителя со стажем от 15 до 28 лет также показали худшие показатели эмоционального выгорания, а именно 74% из них достигли среднего уровня и 24% - уровня выше среднего. Процент опрошенных педагогов, имеющих средние показатели по физическим, психическим показателям здоровья и при этом не перешедшие границу среднего показателя по эмоциональному выгоранию составили лишь 36% от общего количества.

На втором этапе диагностического исследования получены результаты по методике «Определение психического выгорания» А. Рукавишникова, которая дает возможность исследовать проявления синдрома по следующим основным показателям: психоэмоциональное истощение, личностное удаление, профессиональная мотивация. Существенным является то, что методика помогает проанализировать проявления синдрома «выгорания» на трех основных уровнях: межличностном, личностном, мотивационном. Следует отметить, что методика является не такой сложной в обработке как предыдущая и может быть использована для более оперативного решения профессиональных задач организационными психологами. Методика дает возможность разработать определенную систему психокоррекционной работы и установить, по каким составляющим наиболее «рельефно» проявляется синдром «выгорания»..

По шкале психоэмоциональное истощение получены следующие результаты: 4% респондентов ЭГ имеют крайне низкий уровень психоэмоционального истощения. В КГ таких респондентов выявлено 2%; 10% ЭГ и 12% КГ педагогов из двух школ имеют низкий уровень психоэмоционального истощения. Средний уровень психоэмоционального истощения обнаружен у 60% специалистов социономической сферы ЭГ и 58% таких же специалистов КГ. Высокий уровень психоэмоционального истощения наблюдается у 26% респондентов ЭГ и 28% КГ. С крайне высоким уровнем психоэмоционального истощения ни одного респондента как в экспериментальной, так и в контрольной группах не выявлено.

По второй шкале опросника А. Рукавишниковой (личностное удаление) получены следующие результаты: крайне низкий уровень личностного удаления не набрал ни один из опрошенных в ЭГ, в КГ таких опрошенных было 4% респондентов. 8% лиц ЭГ и 10% КГ показали низкий уровень личностного удаления. Средний уровень личностного удаления наблюдался у 64% специалистов социономической сферы ЭГ и 58% специалистов КГ. 28% показали высокий уровень личностного удаления в ЭГ и 26% КГ. Крайне высокий уровень личностного удаления у респондентов ЭГ не обнаружен. В КГ выявлено 2% таких респондентов из общего количества.

Данные, полученные по шкале профессиональной мотивации, следующие: крайне низкого уровня профессиональной мотивации ни у одного респондента из обеих групп не обнаружено. Низкий уровень выявлен у 28% опрошенных ЭГ и 26% - КГ. 46% респондентов ЭГ имели средний уровень профессиональной мотивации. Гораздо больше таких респондентов обнаружено в КГ - 52% опрошенных. 22% респондентов ЭГ обнаружили высокий уровень профессиональной мотивации, 20% наблюдался у респондентов КГ, остальные имели крайне высокий уровень профессиональной мотивации: 4% ЭГ и 2% КГ опрошенных специалистов социономической сферы. Эта часть собранных данных является чрезвычайно интересной и в какой-то степени неожиданной. Следует отметить, что в большинстве случаев именно через эту составляющую повышен уровень выгорания в целом по этой методике.

Следовательно, суммарный индекс выгорания по данной

методике в исследуемых группах имеет следующие результаты: крайне низкого уровня выгорания не имеет ни одна из исследуемых групп; низкий уровень показали 18% респондентов как экспериментальной, так и контрольной групп специалистов социономической сферы. 46% респондентов экспериментальной и 44% контрольной группы, включая социальных педагогов и психологов, имеют средний уровень выгорания. Высокий уровень выгорания в исследовании выявлен у 24% опрошенных экспериментальной и 22% контрольной группы исследования. И крайне высокий уровень выгорания имели 14% респондентов как экспериментальной, так и контрольной групп.

На следующем этапе диагностического исследования применена методика «Синдром выгорания» в профессиях системы «человек - человек», ориентированная прежде всего на исследование категорий специалистов, работающих в системе «человек - человек». Поэтому именно эту методику следует использовать не только психологам, социальным педагогам, но и учителям при анализе синдрома «выгорания» у работников образовательных учреждений.

Наличие большинства проблем и трудностей педагогического труда в профессии системы «человек-человек» подтвердились в результате индивидуальных бесед с учителями, воспитателями, практическими психологами и социальными педагогами, которые проведены перед применением данной методики. Вследствие такого общения выяснилось, что большинство (32%) участников исследования, в целом, не слишком довольны своей жизнью, а именно распределением внимания, времени и сил между работой и личной жизнью, считают, что неверно относятся к выполнению профессиональных обязанностей, некоторые считают себя трудоголиками (46%). Многие признают, что не могу расслабиться даже дома, не перестают думать о работе, некоторых рабочие вопросы и стрессы преследуют их и во время сна. Однако, несмотря на трудности, связанные с непрестижностью профессии и зависимости от родителей учеников, несоответствующей зарплатой, по мнению большинства участников (92%), никто не поменял профессию. Во время беседы выяснилось, что некоторые участники - 22% слышали о синдроме профессионального выгорания, однако большинство не связывали его с собственной деятельностью. Большинство участников - 58% считают, что синдромом профессионального выгорания можно назвать общую усталость, которая особенно чувствуется в конце учебного года. Только трое участников были осведомлены в теории данного феномена до участия в данном исследовании.

Что касается методики «Опросник на «выгорание» MBI C. Maslach & S. Jackson» в профессиях системы «человек – человек», следует напомнить, что данная методика базируется на теории синдрома «выгорания», разработанной К. Маслач и С. Джексон, и дает возможность определить следующие основные составляющие синдрома «выгорания»: эмоциональное истощение, деперсонализация, редукция личных достижений. Результаты проявления синдрома «выгорания» по методике К. Маслач и С.Джексон отражены в таблице 3.

Завершающий этап диагностического исследования направлен на выявление следующих факторов влияния: пол, возраст, стаж, физический и психический компоненты здоровья.

Действие многочисленных эмоциогенных факторов вызывает у учителей нарастающее чувство неудовлетворенности, ухудшение самочувствия и настроения, накопления усталости. Эти физиологические показатели характеризуют напряженность работы, что приводит к профессиональным кризисам, стрессам, истощению и выгоранию. Следствием этих процессов является снижение эффективности профессиональной деятельности учителя.

Для определения факторов физического и психического компонентов здоровья избрана методика SF-36, а для непосредственно результативных признаков - методика Бойко. Обработка результатов проводилась методами математической статистики, в результате которых получены следующие данные: среди опрошенных респондентов 90% составили женщины, 10% - мужчины. В экспериментальной выборке выявлена большая разница в стаже опрошенных: минимальный стаж 3 года, максимальный - 40 лет. Среди опрошенных 32% имеют стаж от 3 до 14 лет, 50% - от 15 до 28 лет и 18% - от 29 до 40 лет. По возрасту опрошенные распределились следующим образом: 22% - возраст от 25 до 30 лет, 58% - от 36 до 45 лет и 20% - от 46 до 61 года. По физическому и психическому компонентам здоровья значения варьируют в пределах от среднего до ниже среднего уровней.

Итак, при увеличении факторов в отдельности имели положительный результат, т.е. уровень выгорания уменьшался, но с малым процентом. Большое влияние на результативный признак имел также эмоциональный компонент. Но при увеличении факторов физического и психического здоровь, уровень выгорания достаточно снижался. Это указывает, что при регулировании уровня эмоционального выгорания недостаточно обращать внимание только на один фактор влияния, нужно комплексно работать над собственным состоянием здоровья, позицией в социуме, умением отстранять себя от негативных воздействий со стороны, управлять ситуацией как на работе, так и в семейном окружении. Только при таком целостном изменении возможно остановить рост уровня выгорания или снизить его хотя бы на незначительный процент.

Результаты диагностического исследования дали возможность охарактеризовать три уровня эмоционального выгорания специалистов социономической сферы: низкий, средний и высокий.

К низкому уровню относились респонденты социономи-

Таблица 3. Результаты проявления синдрома «выгорания» по методике К. Маслач и С. Джексон (в % соотношении)

Шкалы	**Уровни**					
	Низкий		**Средний**		**Высокий**	
	ЭГ	**КГ**	**ЭГ**	**КГ**	**ЭГ**	**КГ**
Эмоциональное истощение	14%	12%	68%	68%	18%	20%
Деперсонализация	10%	10%	74%	72%	16%	18%
Редукция профессионализма	26%	24%	52%	52%	22%	24%

ческой сферы, которые хорошо осознают всю сложность своей профессии, у них хорошо сформированы теоретические знания и присутствуют практические навыки профессии. Они имеют опыт работы и работают в системе "человек-человек". На данном уровне личность не чувствует себя опустошенной, всегда полна сил и энергии, на работе спокойно справляется с эмоциональными проблемами. Работа с людьми не вызывает напряжения, специалист не чувствует усталости при выходе на работу, всегда с радостью выполняет свои обязанности и умеет находить правильное решение в конфликтных ситуациях, возникающих при общении с коллегами. Данная группа специалистов довольна заработной платой и выбранной профессией. У таких специалистов уровень стрессоустойчивости выше среднего.

Средний уровень показывают специалисты, которые обладают достаточными знаниями о рисках в своей работе и средствах их предупреждения и устранения, но не всегда могут применять их на практике. Профессиональная позиция данной группы специалистов четко не определена, часто меняется. Эмоциональное состояние изменчиво, присутствует ощущение усталости в конце рабочего дня и раздражительность в течение дня. Заработная плата их устраивает, при наличии возможности, респонденты отмечают, что профессия готовы поменять на более прибыльную. Им не всегда удается положительно решать конфликты с коллегами, чувствуют равнодушие и потерю интереса ко многим делам, работа начинает разочаровывать, профессия не кажется престижной, начинаются некоторые проблемы со здоровьем. Характерен средний уровень стрессоустойчивости личности.

Высокий уровень наблюдался у респондентов с наличием следующих показателей: ощущение потери собственной эффективности или упадок самооценки у такого специалиста в рамках выгорания. Такой специалист не видит перспектив в своей профессиональной деятельности, снижается удовлетворение работой, утрачивается вера в свои профессиональные возможности. Чувство постоянной усталости, отсутствие реакции любопытства на факторы новизны или реакции страха на опасную ситуацию. Отсутствует система необходимых знаний относительно понятия об эмоциональном выгорании и средствах его профилактики. Они обладают только понятийным аппаратом в отношении рисков. Такие специалисты могут спокойно и адекватно реагировать на конфликтные ситуации, возникающие в коллективе и профессиональной деятельности. Профессия ими выбрана не сознательно и без каких-либо целенаправленных намерений. Опыт работы значительный. Возникает недовольство собственной жизнью, профессиональной деятельностью и проявляются значительные проблемы со здоровьем. Чувствуется усталость и раздражительность, нежелание идти на работу, так как ни работа, ни заработная плата не вызывают удовлетворения. По возможности не задумываясь поменяли бы профессию на более прибыльную. Уровень стрессоустойчивости низкий, эмоциональная устойчивость находится на грани срыва.

Сущность предлагаемой экспериментальной программы. Полученные данные диагностического этапа экспериментального исследования дают основание для разработки и апробации экспериментальной программы профилактики синдрома эмоционального выгорания у специалистов социономической сферы.

Цель программы: создание социально-психологических условий для развития эмоциональной устойчивости, личностного и профессионального роста специалистов социономической сферы. Особое внимание уделяется повышению профессиональной самооценки, поскольку положительная оценка себя как достойного уважения человека, профессионала позволяют современному специалисту чувствовать удовлетворенность собой и своей профессиональной деятельностью. Использовались способы эмоциональной саморегуляции (расслабление мимической мускулатуры, визуализация, концентрация, психологическая установка на успех). Наиболее эффективными в данной работе являлись методы активного обучения: деловые игры, дискуссионные методы принятия решений в группе, методы индивидуального консультирования. Рекомендации экспериментатора носили практикоориентированный характер и воспринимались участниками как способы активизации личностных ресурсов, контроля собственного эмоционального состояния, повышения эмоциональной и личностной самооценки.

Первым этапом было проведение упражнений на сплочение коллектива, формирование благоприятного психологического климата, который позволит участникам не только устанавить доверительные отношения, но и развивать умение осознавать свои чувства, озвучивать и анализировать их. В процессе занятий уделялось внимание развитию профессионально значимых качеств специалистов социономической сферы: эмпатии, терпимости, гибкости во взаимоотношениях. Разработан и внедрен комплекс упражнений на стрессоустойчивость: упражнения «Личностные признаки вторичной травмы», «Стратегии самопомощи», «Обещание самому себе», «Оценка личного плана работы со вторичной травмой», «Основные потребности консультанта», «Что мне мешает позаботиться о себе», «Сообщения, которые поддерживают и ограничивают», «Поддержка», «Колесо личного благополучия», «Что делает меня уязвимым?», «Письмо пожеланий для вашей организации», «Идеальная производственная ситуация».

Второй этап направлен на рефлексию своих потенциальных ресурсов преодоления синдрома эмоционального выгорания. В процессе апробации экспериментальной программы с этой целью использованы следующие упражнения: «Перечень личных ресурсов», «Поощрения», «Линия вашей профессиональной жизни», «Мусорное ведро», «Возрождение», «Скульптура вторичной травмы», «Рисунки», «Нарисуйте дерево», «Я из будущего», «Разговор и письма», «Письма к себе».

Примером использованного в качестве познавательно-релаксационного упражнения может послужить «Дерево», «Открой свою личность», «Наблюдатель», «Спокойствие», «Юмор», «Оптимальная мотивация».

Завершающий этап экспериментальной программы предполагал проведение специально организованного психологического воздействия (тренинга) «Предупреждение эмоционального выгорания у специалистов социономической сферы». Целью тренинга является информирование специалистов о синдроме эмоционального выгорания; ознакомление с научно обоснованными способами преодоления критических ситуаций; формирование практических навыков и психологической компетентности, самообладание в различных ситуациях. Задачи тренинга: ознакомление с понятием профессионального выгорания, его симптомами, этапами формирования, причинами возникновения и средствами профилактики; изучение особенностей собственного восприятия жизненных ситуаций; формирование положительного образа собственного «Я»; овладение навыками

Таблица 4. Сравнительная характеристика уровней проявления синдрома эмоционального выгорания у специалистов социономической сферы

Уровни эмоционального выгорания	ЭГ (50)				КГ (50)			
	Констатирующий этап		Контрольный этап		Констатирующий этап		Контрольный этап	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокий	16	32	6	12	14	28	12	24
Средний	29	58	35	70	30	60	32	64
Низкий	5	10	9	18	6	12	6	12

саморегуляции эмоционального состояния; формирование адекватного отношения к профессиональным и жизненным трудностям.

Для проверки правильности гипотезы, эффективности опытно-экспериментальной работы проведен заключительный диагностический срез с целью сравнения уровня эмоционального выгорания специалистов социономической сферы на контрольном этапе экспериментальной работы.

Из таблицы 4 явствует, что произошли значительные положительные изменения в экспериментальной группе. В контрольной группе изменений почти не оказалось, так как с этой группой специалистов работа, направленная на профилактику эмоционального выгорания не проведена. На высоком уровне количество уменьшилось лишь у двух специалистов, то есть на констатирующем этапе выявлено 14 респондентов, что составляло 28%; на заключительном - 12 (24%) специалистов. На среднем уровне в КГ зафиксировано 64 (32%) специалиста, на низком уровне количество респондентов в контрольной группе на заключительном этапе не изменилось.

Что касается экспериментальной группы, результаты после формирующего эксперимента стали значительно лучше. На высоком уровне таких специалистов стало значительно меньше – 16 (32%) специалистов. На среднем уровне специалистов социономической сферы стало на шесть больше - 35 (70%). И на низком уровне, это число увеличилось до 18%, что соответствует 9 специалистам.

Выводы и перспективы дальнейших исследований.

1. Специфика профилактики синдрома эмоционального выгорания у специалистов социономического типа – специфическая профессиональная деятельность, в основе которой лежит акмеологический подход, ориентированный на самореализацию личности профессионала и зависит от присущих специалисту социально-психологических, организационных и личностных детерминант, позволяющих мобилизовать потенциальные ресурсы преодоления данного феномена. Эффективность преодоления синдрома «эмоционального выгорания» специалистов «помогающих» профессий основана на использовании знаний о сущности и механизмах его возникновения и активности самого субъекта деятельности.

2. Разработка программы профилактики синдрома эмоционального выгорания у специалистов социономического типа осуществлялась во время индивидуально-исследовательской практики под целенаправленным руководством студентов. Внедрение экспериментальной программы предполагало использование специальных инновационных методов, направленных на формирование благоприятного психологического климата, доверительных отношений; развитие умения осознавать свои чувства, озвучивать и анализировать их. Данная программа направлена на обучение способам борьбы со стрессом, снятия эмоционального напряжения, формирования навыков психогигиены неблагоприятных эмоциональных состояний, повышение самооценки специалистов социономической сферы. В процессе занятий анализировались конфликтные ситуации, моделировались конструктивные формы поведения в конфликте, что в дальнейшем способствовало предупреждению действий неконструктивных механизмов в реальном деловом взаимодействии.

3. Применение экспериментальной программы выявило высокую эффективность в профилактике синдрома эмоционального выгорания, что подтверждается значительными положительными изменениями, произошедшими в экспериментальной группе. Программа позволила повысить мотивацию к применению психогигиенических приемов с целью преодоления синдрома эмоционального выгорания, повысить уровень уверенности в себе, улучшения эмоционально-психологического климата в коллективе, что указывает на целесообразность внедрения программы в работу со специалистами социономической сферы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко В. В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. – СПб.: Питер, 1999. - 105 с.
2. Большакова Т.В. Личностные детерминанты и организационные факторы психического выгорания у медицинских работников: автореф. дис. на соиск. уч. степени канд. психол. наук: спец. 19.00.03 «Психология труда инженерная психология, эргономика» / Т.В.Большакова. - Ярославль, 2004. – 27с.
3. Борисова М.В., Ансимова Н.П. Основные направления профилактики и коррекции профессионального выгорания // Ярославский педагогический вестник – 2011. – № 2 – Том II (Психолого-педагогические науки). – С. 212-215.
4. Брынза И.В. Особенности переживания профессионального кризиса у лиц с различным типом эмоциональности: дис… канд. психол. наук: 19.00.01 / Брынза Мрина Вячеславовна; Южно-Украинский гос. педагогический ун-т К.Д. Ушинского. – О., 2000. – 281с.
5. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика / Н. Е. Водопьянова. – СПб.: Питер, 2008. – 336 с.
6. Гнездилова О. Н. Инновационная педагогическая деятельность учителя как фактор предупреждения эмоционального выгорания учителя: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / О. Н. Гнездилова. – М., 2005. – 159 с.
7. Ігрунова К. М. Механізми розвитку пошкоджень серця при стресі та їх корекція: моногр. / К. М. Ігрунова. – Винниця: Меркурій Поділля, 2014. – 239 с.
8. Карамушка Л. М. Психологічні чинники професійного вигорання працівників державної фіскальної служби України: монографія/ Л.М. Карамушка, О.І. Бондарчук, Т.В. Грубі. – К. - Кам'янець-Подільський: Медобори-2006, 2015. – 250 с.

9. Кривоконь Н.І. Проблеми «професійного вигорання» соціальних працівників / Н.І. Кривоконь // Проблеми загальної та педагогічної психології: Збірник наукових праць Інституту психології ім. Г.С. Костюка АПН України. – К., – Т. XIII, ч. 7. С. 95 – 103.
10. Куфлієвський А.С. Соціально-психологічні детермінанти розвитку синдрому «вигорання» серед працівників пожежно-рятувальних підрозділів МНС України. спеціальність 19.00.09 - психологія діяльності в особливих умовах: автореферат дис. … канд.психол. наук, Харків – 2006, 20 с.
11. Леонова А. Б. Комплексная стратегия анализа профессионального стресса: от диагностики к профилактике и коррекции / А.Б. Леонова // Психологический журнал, 2004. - № 2. - С. 56-58.
12. Минин Д.С. Эмоционально-личностные предикторы психического выгорания адвокатов в различных видах судопроизводства: дис. ... канд. психол. наук. СПб., 2016. 230с.
13. Орел В. Е. Феномен «выгорания» в зарубежной психологии: эмпирические исследования / В. Е. Орел // Психол. журн., 2001. – Т.22. – №1. – С. 90-101.
14. Райкова Е.Ю. Терапия и профилактика профессионального выгорания представителей помогающих профессий /Е. Ю. Райкова// Молодой ученый. – 2011. – №5. Т.2. – С. 92–97.
15. Ронгинская Т. И. Синдром выгорания в социальных профессиях / Т. И. Ронгинская // Психологический журнал. – 2002. – Т. 23, № 3. – С. 85–95.
16. Рукавишников А. А. Личностные детерминанты и организационные факторы генезиса психического выгорания у педагогов: дис. … канд. психол. наук : 19.00.03 / А. А. Рукавишников. – М.: РГБ, 2003. – 177 с.
17. Санникова Ольга Павловна. Эмоциональность в структуре профессиональных свойств личности (на примере представителей социономических профессий): Дис... д-ра психол. наук: 19.00.01 / АПН Украины. — Институт психологии им. Г.С.Костюка, 1996. — 407с.+ 114с. прил.
18. Синдром «професійного вигорання» та професійна кар'єра працівників освітніх організацій: гендерні аспекти: навч. посіб [для студ. вищ. навч. закл. та слухачів ін–тів післядиплом. освіти] / за наук. ред. С. Д. Максименка, Л. М. Карамушки, Т. В. Зайчикової. – К. : Міленіум, 2004. – 264 с.
19. Фурман, А. В. Інноваційна освітня модель підготовки соціальних працівників / А. В. Фурман // Ринок праці та зайнятість населення. – 2015. – № 1. – С. 47-51.
20. Чебыкин А.Я. Теория и методика эмоциональной регуляции учебной деятельности: науч.-метод. Пособие / А.Я. Чебыкин; Южноукраинский гос. педагогический ун-т им. К.Д. Ушинского, Южный научный центр АПН Украины. – О.: АстроПринт, 1999. – 157с.
21. Adam S., Nistor A., Nistor K. et.al. Negative and positive predictive relationships between coping strategies and thee burnout dimensions among Hungarian medical students // Orv. Hetil. - 2014. Vol. 155. - № 32. - P. 1273.1280.
22. Freundberger H.J. Staff burnout // Social Scienes. - 1974. - P. 159.166. 20
23. Greenberg S. Jerrold. Comprehensive Stress Management, 14th ed. McGraw-Hill Higher Education, 2016. 480 p.
24. Maslach C., JacksonS.E. (1981): The measurement of experienced Burnout. J.Occup. Beh. 2, 99-113.
25. Vendeloo S.N., Brond P.L., Verheyen C.C. Burnout and quality of life among orthopedic trainees in a modern educational proqramme: importance of the learning climate Bone Joint. J. - 2014. - Vol. 96. - № 8 - P. 1133-1138.

SUMMARY

PREVENTION OF THE EMOTIONAL BURNOUT SYNDROME IN SPECIALISTS OF SOCIONOMIC SPHERE

Kolbina L., Paskal O., Bohdanova I.

South Ukrainian National Pedagogical University named after K D. Ushynsky, Department of social pedagogy, psychology and pedagogical innovations, Odesa, Ukraine

The article focuses on the peculiarities of preventing the syndrome of emotional burnout in the socionomic sphere specialists and determines its results. The authors reveal that specifics of this process and levels of the burnout syndrome manifestation among the specialists of this category. It was found out that the most effective is the professional activity, which is based on acmeological approach focused on the self-realization of specialist's personality, and depends on the inherent sociopsychological, organizational, and personal determinants allowing mobilizing potential resources for overcoming this phenomenon. The effectiveness of overcoming the syndrome of «emotional burnout» of «helping» professions specialists is based on the use of knowledge about the nature and mechanisms of its emergence and the activity of the subject of this activity himself. Thus, a program for the prevention of burnout syndrome among socionomic type specialists was developed and implemented; it implied using special innovative methods aimed at: creating a favorable psychological climate, trust relationships; developing the ability to recognize one's feelings, voice and analyze them. In addition, this program is aimed at teaching how to deal with stress, relieve emotional tension, and develops the skills of the hygiene of adverse emotional states and to increase socionomic sphere specialists' self-esteem. In the course of studies, conflict situations were analyzed and constructive forms of behavior in the conflict were modelled, which further contributed to the prevention of actions of non-constructive mechanisms in real business interaction. The program allowed to increase motivation to use psycho-hygienic techniques in order to overcome the emotional burnout syndrome, increase self-confidence, improve emotional and psychological climate in the team, which may indicate the feasibility of introducing the program into work with socionomic sphere specialists.

Keywords: emotional burnout, emotional burnout syndrome, burnout syndrome of socionomic specialists, prevention of burnout syndrome.

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ СРЕДИ СПЕЦИАЛИСТОВ СОЦИОНОМИЧЕСКОЙ СФЕРЫ

Колбина Л.А., Паскаль Е.В., Богданова И.М.

Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, кафедра социальной педагогики, психологии и педагогических инноваций, Одесса, Украина

В статье раскрыты особенности профилактики синдрома эмоционального выгорания у специалистов социономиче-

ской сферы и определены ее результаты. Выявлена специфика данного процесса и уровни проявления синдрома эмоционального выгорания у специалистов данной категории. Установлено, что эффективной является профессиональная деятельность, в основе которой лежит акмеологический подход, ориентированный на самореализацию личности профессионала и зависит от присущих специалисту социально-психологических, организационных и личностных детерминант, позволяющих мобилизовать потенциальные ресурсы преодоления данного феномена. Эффективность преодоления синдрома «эмоционального выгорания» специалистов «помогающих» профессий основана на использовании знаний о сущности и механизмах его возникновения и активности самого субъекта деятельности. Разработана и внедрена программа профилактики синдрома эмоционального выгорания у специалистов социономического типа, которая предполагает использование специальных инновационных методов, направленных на формирование благоприятного психологического климата, доверительных отношений; развитие умения осознавать свои чувства, озвучивать и анализировать их. Данная программа также направлена на обучение способам борьбы со стрессом, снятие эмоционального напряжения, формирование навыков психогигиены неблагоприятных эмоциональных состояний, повышение самооценки специалистов социономической сферы. В процессе занятий анализировались конфликтные ситуации, моделировались конструктивные формы поведения в конфликте, что в дальнейшем способствует предупреждению действий неконструктивных механизмов в реальном деловом взаимодействии. Программа позволяет повысить мотивацию к применению психогигиенических приемов с целью преодоления синдрома эмоционального выгорания, повысить уровень уверенности в себе, улучшить эмоционально-психологический климат в коллективе, что диктует необходимость внедрения программы в работу со специалистами социономической сферы.

რეზიუმე

ემოციური გადაწვის სინდრომის პროფილაქტიკა სოციონომიკური სფეროს სპეციალისტებში

ლ.კოლბინა, ე.პასკალი, ი.ბოგდანოვა

სამხრეთ უკრაინის კ. უშინსკის სახელობის ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი, სოციალური პედაგოგიკის, ფსიქოლოგიისა და პედაგოგიური ინოვაციების კათედრა, ოდესა, უკრაინა

სტატიაში განხილულია ემოციური გადაწვის სინდრომის პროფილაქტიკის თავისებურებები სოციონომიკური სფეროს სპეციალისტებში და განსაზღვრულია მისი შედეგები. გამოვლენილია ამ პროცესის სპეციფიკა და ემოციური გადაწვის სინდრომის გამოვლინების დონეები ამ კატეგორიის სპეციალისტებში. დადგენილია, რომ ეფექტურ საშუალებას წარმოადგენს პროფესიული საქმიანობა, რომლის საფუძველი აკმეოლოგიური მიდგომა, ორიენტირებული პროფესიონალის პიროვნულ თვითრეალიზებაზე და დამოკიდებული სპეციალისტის სოციალურ-ფსიქოლოგიურ, ორგანიზაციულ და პიროვნულ დეტერმინანტებზე. ემოციური გადაწვის სინდრომის გადალახვის ეფექტურობა "დამხმარე" სპეციალობების პროფესიაში დაფუძნებულია თავად სუბიექტის აქტივობასა და ცოდნის გამოყენებაზე მდგომარეობის აღმოცენების მექანიზმების არსის შესახებ.

შემუშავებული და დანერგილია ემოციური გადაწვის სინდრომის პროფილაქტიკის პროგრამა სოციონომიკური ტიპის სპეციალისტებში, რაც გულისხმობს სპეციალური ინოვაციური მეთოდების გამოყენებას. აღნიშნული მეთოდები მიმართულია: ხელსაყრელი ფსიქოლოგიური კლიმატის და ნდობით გამსჭვალული ურთიერთობების შექმნაზე, საკუთარი გრძნობების, შემეცნების, გახმოვანებისა და ანალიზის უნარის განვითარებაზე.

პროგრამა იძლევა ემოციური გადაწვის სინდრომის გადალახვისათვის ფსიქოჰიგიენური საშუალებების გამოყენების მოტივაციის გაზრდის, საკუთარი თავის რწმენის ხარისხის ამაღლების, კოლექტივში ემოციურ-ფსიქოლოგიური კლიმატის გაუმჯობესების საშუალებას, რაც შესაძლებელია ადასტურებდეს აღნიშნული პროგრამის დანერგვის მიზანშეწონილებას სოციონომიკური სფეროს სპეციალისტებთან მუშაობისას.

PUBERTY VS AGE: ON THE ISSUE OF A WARNING SIGN OF A VICTIM OF NON-VIOLENT INTERCOURSE WITH A MINOR

[1]Yevtieieva D., [2]Lapkin A., [2]Maryniv V.

[1]Academician Stashis Scientific Research Institute for the Study of Crime Problems National Academy of Law Sciences of Ukraine; [2]Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine

The problem of proper sex education for minors[1] is extremely relevant nowadays. Today, children are beginning to be interested in topics of an intimate nature. Very often, they acquire twisted ideas about sexual relations and their meaning, and their parents are embarrassed to talk with them on these themes. In such situations, adolescents often begin to have an early sex life, which further leads to physical and psychological problems. Protecting children's health from possible harm as a result of this, as well as taking care of ensuring their normal development, the States set up legal prohibitions on sexual intercourse with minors, the violation of which leads to criminal liability.

In the vast majority of current criminal laws of the countries in the world, in particular, in Ukraine, Georgia and Russia, victims of non-violent sexual intercourse with minors are persons who have not reached the age of 16. At the same time, the Georgian legislation did not change its attitude regarding the age, which is the ground for determining the victim of this act – such an approach was used in the Criminal Code (of the Georgian SSR of 1960 (Article 119) [22] and remained in the Criminal Code of Georgia of 1999 (article 140). The latter provides for liability for sexual intercourse, sodomy, lesbianism, or other sexual contact in its perverse form with a person who is known to the perpetrator to be a person under 16 [21]. At the same time, the Ukrainian legislator changed its approach to this issue, and relatively recently. Until 2018 there was an enshrinement of such sign of the victim as reaching of puberty in the Criminal Code of the Ukrainian SSR of 1960 (article 120) and in the Criminal Code of Ukraine of 2001 (article 155) [9,7]. In 2018 the norm of article 155 was changed. The Law «On Amendments to the Criminal Code of Ukraine Concerning the Protection of Children from Sexual Abuse and Sexual Exploitation» of March 14, 2018 (hereinafter referred to as the Law of March 14, 2018) part 1 of the specified article was as follows: «Natural or unnatural sexual intercourse with a person under 16, committed by an adult, shall be punished by...» [15]. Thus, compared to the previous version of this norm, a clarification as to the types of sexual intercourse (natural or unnatural) was added, and the reference to the non-attainment of puberty was changed to the failure to reach the age of 16.

For its part, the criminal legislation of the Russian Federation is more variable in terms of regulating the specified victim's sign, since article 119 of the Criminal Code of the RSFSR of 1960 up to 1997, the sign of non-achievement of maturity was fixed, and the rule of article 134 of the Criminal Code of 1996 was changed four times – the sign of the victim at various times changed in that order: the person's failure to reach 16 years (in the original edition), 14 years (in 1998), 16 years (in 2003), 16 years and puberty (in 2012), 16 years (in the current edition since 2014). The latest version of this provision provides for liability for sexual intercourse with a person under 16, committed by a person who has reached the age of 18 (part 1); sodomy or lesbianism with a person under the age of 16, committed by a person who has reached the age of 18 (part 2) [5,23].

In our opinion, the issue of the sign of the victim, which determines the existence of such crime as non-violent sexual intercourse with a minor, remains controversial and relevant today. The purpose of this article is to identify the most optimal sign of a victim of non-violent sexual intercourse with a minor based on the analysis of approaches to the definition of such a sign in the criminal legislation of different countries, as well as the doctrinal provisions of medicine and jurisprudence.

Material and methods. In the course of the study such methods of scientific knowledge were used: the dialectical approach – in the study of changes in approaches to the determination of the sign of the victim of non-violent sexual intercourse with a minor under the criminal legislation of some countries; comparative legal method – when comparing approaches to the definition of the victim's sign in the Criminal Code of foreign countries; general logical methods (analysis, synthesis, induction, deduction, generalization) – when identifying the advantages and disadvantages of doctrinal and legislative approaches to determining the sign of the victim of non-violent sexual intercourse with a minor; dogmatic method – when defining the concept of «puberty».

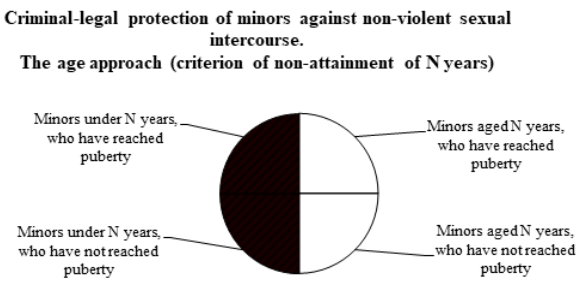
Results and their discussion. The study of criminal legislation of a number of foreign countries and the proposals expressed in science allowed us to identify the main approaches to the definition of the sign of the victim, the presence of which should have criminal law significance for qualifying the act as non-violent sexual intercourse with a minor. Among such approaches are: *1) the age approach, according to which the victim is recognized as a person who has not reached a certain age; 2) the medical-physiological approach that provides for the failure of the victims to reach puberty; 3) the mixed approach: a) cumulative, involving the person's failure to reach puberty and a certain age; b) alternative, providing for the person's failure to reach sexual maturity or a certain age.*

Let's consider the specified approaches in turn.

1) The age approach, according to which a person, who failed to reach a certain age, is recognized as a victim (Fig. 1).

In the legislation of foreign countries, the age limit of sexual consent is set mainly from 16 (Algeria, Great Britain, Israel, India, Norway, Finland, Switzerland, South Africa, Jamaica, etc.), 15 (Guinea, Denmark, Costa Rica, Poland, Romania , France, Tanzania, Czech Republic, Sweden, Ethiopia, etc.) or 14 years (Austria, Hungary, Germany, Italy, Paraguay, Peru, Portugal, Serbia, Togo, Croatia, Estonia, etc.); in some countries, from the age of 18 (the Dominican Republic, Egypt, Iraq, Malta, Turkey, Uganda, etc.), in rare cases there is a different age. The age of sexual consent can vary even within one State, for example, in different states of the United States it ranges from 16 to 18 years. Regarding the countries of the former Soviet Union, most of them set the age of sexual consent is 16 [5]. Interestingly, the Russian legislator has repeatedly changed this age threshold, ranging it between 16 and 14 years.

[1] *Note. Hereinafter, the concept of "minor" will cover both boys and girls.*



[1] *Note: in Figs. 1, 2, 3 and 4, the shaded area reflects a group of minors, who are subject to criminal-legal protection against non-violent sexual intercourse, based on the use of age, medical and physiological or mixed approaches, respectively*

Fig. 1. Criminal-legal protection of minors against non-violent sexual intercourse. The age approach (criterion of non-attainment of N years)

With regard to the subjective attitude of the perpetrator to the age of the victim, the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation clarified that, «applying the law on criminal liability for crimes under Articles 131-135 of the Criminal Code of the Russian Federation, in relation to minors, the courts should proceed from the fact that the qualification of the crimes featured is possible only in cases where the perpetrator knew or admitted that the victim is a person under the age of 18 or of other age specifically mentioned in the disposition of the article in the Special Part of the Criminal Code» [11].

Among the positive aspects of this approach, it should be noted that the establishment of the minimum age of sexual maturity eliminates the need for mandatory forensic examination to determine the sexual maturity of the victim[2], which greatly simplifies the process of qualifying and proving this crime, simplifies and reduces the cost for criminal proceedings. Similarly, this approach reduces the probability of objective incrimination (bringing a person to criminal responsibility without establishing his (her) guilt) as the person does not need to realize that the victim has not reached puberty [15]. Besides, the statutory determination of age provides a greater degree of legal certainty compared to other approaches, as well as the decrease in the discretion of law enforcement, minimization of errors and corruption risks.

The arguments for justification of the age approach are also those, that the certain age gives reason to assume that a person has attained not only puberty, but also a certain level of social, psychological, spiritual and moral development of the personality, which is significant for the beginning of sexual life. It is no coincidence that, with the reaching of certain age, the law usually connects the emergence of a person's legal capacity, the ability to vote, to marry, to enter into employment, and to bear legal responsibility for his (her) actions. Furthermore, at a certain age, young people receive an appropriate level of education (in most countries – secondary education), which allows them to more address the issue of sexual relations more consciously and responsibly and to avoid many of the risks connected with them.

At the same time, considering the indicated approach, one should take into account the fact that such types of age as biological (anatomical and physiological) and chronological (passport or calendar) are distinguished in medicine. The first type characterizes the biological state of the organism, and the second is determined by the period from birth to the moment of its calculation [3]. Since the biological and calendar age of an individual can differ significantly from each other, the legislator, operating only by the calendar age category, can ignore in some cases the actual physiological state of a particular person. In the situation under consideration, the most significant aspect of a person's biological age is the reaching of sexual maturity, which may or may not correspond to the calendar age of the victim, defined by the legislator. In case of non-compliance between them, the age criterion becomes formal and does not correspond to objective reality.

On this basis, opponents to this approach point out that it is precisely the consideration of the sign of sexual maturity that prevents harm to the health of the minor. Fixing in the Criminal Code, for example, the 16-year-age of the victim may cause negative consequences in case of voluntary sexual intercourse with a girl who is 16 years old, but who by her physiological characteristics did not reach sexual maturity [2]. Thus, individuals, who have reached a certain age, but have not reached puberty, are deprived of criminal-legal protection.

On the other hand, persons who have reached maturity but have not reached a certain age are limited in their ability to have sex, since their intercourse with adults would be criminally punishable for the latter. This can be regarded as a certain manifestation of sexual discrimination based on the age.

Moreover, it should be noted that according to the medical scientific literature, puberty comes at the age of 15–16 in the case of girls and at the age of 17–18 on the case of boys. The time frame for its emergence depends on many factors – hereditary characteristics, domestic, socio-economic, climatic conditions, health, nutrition, etc., [12]. This raised the issue of the validity of choosing of the certain age, since which sexual maturity is presumed. It seems that since the basis for establishing criminal responsibility for sexual intercourse with minors is the concern for the physiological health of children, it is necessary to take into account how sexual maturity of a person and reaching of certain age are correlated. Therefore, when determining the age of consent, it is necessary to proceed from the study of the average indicators of puberty, which most likely indicate that by reaching a certain age all or the overwhelming majority of members of this group will become sexually mature.

Obviously, the legislator should choose this age focusing not only on the average age, which is indicator for sexual maturity among the population of a particular country, but deliberately overestimating it, setting this age bar «with a margin». Besides, there is the problem of appropriateness of fixing a single age threshold for girls and boys, which, due to the different rates of their sexual development, should be differentiated. Consequently, the most general character of the solution of the issue of the age of sexual consent, manifested by this approach, does not take into account a number of individual characteristics of reaching sexual maturity both among individuals and entire groups of the population.

2) Medical and physiological approach, which provides for the failure of the victims to reach sexual maturity (Fig. 2).

It should be noted that until 2018 Ukraine remained the only State in the post-Soviet area and in Europe, the Criminal Code of which provided for responsibility for non-violent sexual intercourse with a minor based on this approach [5,6].

[2] *Note. More information about performing forensic examination concerning establishment sexual maturity of the victim will be given when characterizing the medical and physiological approach*

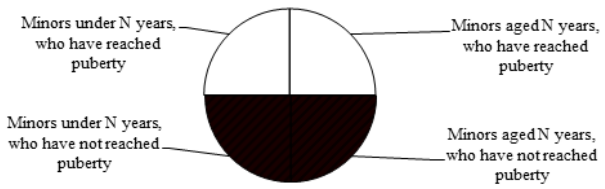


Fig. 2. Criminal-legal protection of minors against non-violent sexual intercourse. Medical and physiological approach (criterion of non-attainment of puberty)

According to article 155 of the Criminal Code of Ukraine before amendments made by the Law of March 14, 2018, criminal liability was incurred for sexual intercourse with a person, who has not reached puberty. At the same time, the Plenum of the Supreme Court of Ukraine in its Resolution no. 5 of May 30, 2008, «On Judicial Practice in Cases of Crimes against Sexual Freedom and Sexual Immunity of the Person» determined that puberty is a physiological condition of the human body that is characterized by the ability to full implementation of sexual functions [16]. At the same time, according to the Rules for conducting forensic medical examinations (surveys) over sexual conditions in the forensic medical examination bureau, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine of January 17, 1995 (hereinafter referred to as the Rules), the concept of puberty is differentiated with regards to females and males. In case of the first, under the state of puberty should be understood the formation of the female body, when sex, fertilization, pregnancy, childbirth and feeding of the child are normal functions and do not lead to health disorder (Section 2.1.1). In case of males puberty is characterized by the state of general physical development and the formation of the gonads, whereby sex life is a physiologically normal function, which does not cause any health problems and does not harm the further development of the body (paragraph 2.13.1) [14].

To qualify the actions of a person pursuant to article 155 of the Criminal Code of Ukraine in the previous edition of this norm the mental attitude of the perpetrator towards the state of the victim was taken into account. The Plenum of the Supreme Court of Ukraine notes in paragraph 16 of the aforementioned resolution that voluntary sexual intercourse with a person who has not reached sexual maturity, constitutes the crime under article 155 of the Criminal Code, in case the perpetrator realized (reliably knew or assumed) that the victim did not reach puberty, as well as in cases he should and could have realized this.

At the same time, the appropriateness of enshrining the sign of minor's failure to achieve puberty has aroused heated discussion. Among the advantages of this approach, it should be noted that it contributes more to ensuring the normal sexual development of minors and their health. It is based on the physiological criterion that has a clear medical basis, and therefore is the most objective.

From a physiological point of view, sexual intercourse causes actual harm precisely to a person, who has not reached puberty, regardless of other factors, such as age. Therefore, in early sexual relations the girl's body is not yet fully formed, so susceptibility to various infections and viruses increases (more than forty of infections and more than hundred viruses are known). No less dangerous these infections are for men, because, remaining untreated, they become chronic and cause infertility, the level of which currently stands at 40-50%. At the same time, the risks of certain venereal and infectious diseases, which are sexually transmitted increase by several times for minors. Another important argument against early sexual debut is the possibility of pregnancy. Early pregnancy, both full-term and interrupted, has a negative impact on girl's health [17, 18]. Health hazards are also non-vaginal sex, through which various viruses, infections, and sexually transmitted diseases can be transmitted. Although the use of condoms during sexual intercourse significantly reduces the risk of infection, nevertheless, experts note that this does not guarantee full protection, since a virus infection can occur when in contact with unprotected skin areas [20]. Reaching puberty significantly reduces the level of some of these risks.

Considering the fact that sexual development is manifested differently not only in different sexual, social, national groups, but also in individuals, this criterion can be considered the most individual. However, this advantage causes some problems. Thus, disadvantages of this approach include the fact that determination of the fact that the victim did not reach sexual maturity often requires special knowledge, and in certain cases, it is impossible without carrying out an appropriate examination [15]. For example, in accordance with article 242, paragraph 5 of the Criminal Procedural Code of Ukraine, the examination is mandatory for establishment sexual maturity of a person in criminal proceedings for crimes involving sexual intercourse with a person who has not reached sexual maturity. Based on the conclusion of the relevant forensic examination, the issue of the victim's puberty was being addressed. At the same time, according to the Rules, the establishment of sexual maturity is carried out in respect of persons aged from 14 to 18 (paragraphs 2.1.2., 2.13.1.). Consequently, at the age of 14, the absence of puberty was presumed. In other cases, conducting a forensic examination on puberty was a necessary stage in the investigation of the relevant crimes [19].

It should be noted that the need for a forensic examination on puberty, which should be carried out by an expert organization, expert or experts, on behalf of the investigating judge or court, provided at the request of the criminal proceedings (article 242, part 1 of the Criminal Procedure Code of Ukraine), is considered to be among the factors that complicate the criminal proceedings and lead to its delay and increasing cost. Besides, this model increases the risks of objective incrimination of non-violent sexual intercourse with a person who has not reached sexual maturity, which is unacceptable in criminal law and violates the presumption of innocence.

Furthermore, the statutory determination of puberty as the sign of the victim of this type of crime causes the problem of qualifying non-violent non-vaginal sexual intercourse with a minor of whether such intercourse harms puberty of the person [6,8].

3) *The mixed approach. There are two directions within its framework.*

According to the first direction (let's call it *cumulative*), it is proposed to use as the sign of a victim of non-violent sexual intercourse the person's failure to reach a certain age (hereinafter we will also denote it as N years) and puberty.

It should be once more pointed out that such an approach was enshrined for some time in the Criminal Code of the Russian Federation of 1996. In article 134 of this Code in 2012 – 2013 the responsibility for sexual intercourse with a person under 16 who has not reached sexual maturity was assigned; the perpetrator could be a person at the age of 18 [23]. At the same time, as the scientists note, such a formulation, firstly, returned the sign «achievement of puberty», the establishment of which caused considerable difficulties for forensic experts, as well as during

the investigation and consideration of the case by the court; secondly, it essentially decriminalized non-violent sexual intercourse with a person who has reached puberty but has not reached the age of 16 [4]. Some scientists assume that a technical error was made in the Criminal Code of the Russian Federation, which manifested itself in the use of the conjunction «and» instead of the conjunction «or» [24].

Thus, according to this approach, only minors up to N years who have not reached puberty are under criminal-legal protection. Accordingly, the criminal liability of a person who has voluntary sexual intercourse with a minor is excluded if: 1) the minor has reached both sexual maturity and N years; 2) the minor has reached sexual maturity, but has not yet reached N years; 3) the minor has reached N years, but has not reach puberty (Fig. 3).

Based on Fig. 3, the scope of criminal-legal protection of the sexual development of juveniles is narrowed compared with previous approaches. Nevertheless, the advantages of this approach are that the issue of objective incrimination is partially resolved (it is not necessary to establish that a person has reached sexual maturity in cases where he (she) has reached N years), and sexual freedom of persons who have reached sexual maturity is guaranteed, regardless of their age.

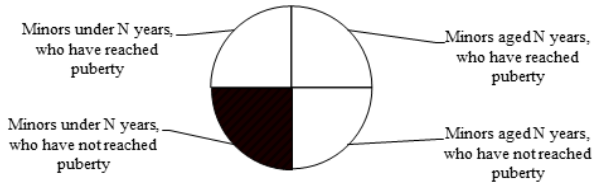


Fig. 3. Criminal-legal protection of minors against non-violent sexual intercourse. Mixed comulative approach (a minor has not reached N years and puberty)

In accordance with another direction of the mixed approach (let us call it *alternative*), the sign of a victim of non-violent sexual intercourse is that a person has not reached a certain age or sexual maturity. Such an approach can be observed in the Criminal Code of Albania, according to which intercourse with a minor, who has not reached the age of 13 or has not reached sexual maturity (art. 100) [5] is qualified as punishable. A similar judgment with the proposal for amending the Criminal Code was expressed in the Ukrainian criminal law doctrine (indicating that a person has not reached 16 or sexual maturity) [1].

Based on the interpretation of this approach, the following groups of persons are protected by criminal law: 1) minors who have not reached both sexual maturity and N years; 2) minors who have reached sexual maturity, but who have not reached N years; 3) minors who have not reached puberty, but who have reached N years (Fig. 4). Persons who have had voluntary sexual intercourse with these victims are prosecuted.

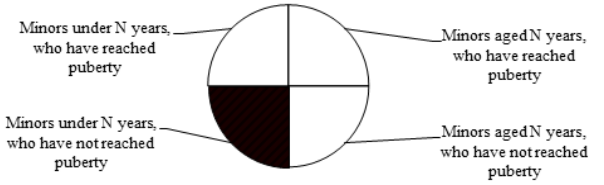


Fig. 4. Criminal-legal protection of minors against non-violent sexual intercourse. Mixed alternative approach (a minor has not reached N years or puberty)

Due to its combined nature, this approach, based on Figure 4, significantly expands the criminal-legal protection of sexual development of minors; however, it retains all the problems inherent in previous approaches. In particular, the problem of objective incrimination is not solved within this approach. Besides, it involves forensic examination concerning sexual maturity of the victim even after he (she) has reached the age of N years.

Conclusions. Thus, the research made it possible to establish that there is no universal approach to the determination of the most optimal sign of a victim of non-violent sexual intercourse with a minor, since all the considered approaches have both advantages and disadvantages.

Medico-physiological approach, in which the criterion of non-attainment of puberty is laid down, takes into account the interests of minors, implies an individual approach to each specific situation, but leaves open the problem of objective incrimination. The age approach, despite the fact of dominating in most states and being the most general and formal, does not take into consideration individual sexual development, as well as the characteristics of the sexual development of boys and girls. The mixed cumulative approach (the approach according to which a minor has not reached N years and puberty) narrows the criminal-legal protection of sexual development of minors, but partially eliminates the possibility of objective incrimination and expands the sphere of sexual freedom of persons who have reached puberty. In turn, the mixed alternative approach (the approach according to which a minor has not reached N years or puberty), while expanding the criminal-legal protection of sexual development of minors, does not solve the problem of objective incrimination and complicates criminal proceedings in this category of cases because of the need for forensic examinations concerning the establishment of sexual maturity of persons who have reached a certain age.

It seems that the legislator f each State should independently determine which approach to use, which age of sexual consent to establish, taking into account the peculiarities of the mentality, traditions, culture, priorities of criminal-legal protection. In doing so, when choosing the age or one of the mixed approaches, in our view, it would be advisable to raise the issue of differentiating the age of sexual consent of young men and women.

REFERENCES

1. Бандурка І. О. Захист дитинства в Україні: кримінально-правові та кримінологічні засади : монографія; за наук. ред. О. М. Литвинова. Харків: Золота миля; 2017: с. 362.
2. Висновок Головного експертного управління на проект Закону України «Про внесення змін до Кримінального кодексу України щодо захисту дітей від насильства та сексуальної експлуатації» від 14.03.2018, № 2334-VIII // http://w1.c1.rada.gov.ua/pls
3. Возраст. Большая медицинская энциклопедия // https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php
4. Дьяченко А. П., Цымбал А. И. Уголовно-правовая охрана детей от сексуальных посягательств: опыт России и зарубежных стран. Lex russica. 2014. № 11. Т. XCVI. С. 1304-1315.
5. Капинус О.С., Додонов В.Н. Незаконное половое сношение и иные действия сексуального характера с несовершеннолетними // Современное уголовное право в России и за рубежом: некоторые проблемы ответственности: Сборник статей. М.: Буквовед, 2008. С. 197-212 // http://www.durex-promo.ru/index.
6. Кримінальне право. Особлива частина: підручник: у 2-х т. / за ред. : О. О. Дудоров, Є. О. Письменський. Луганськ : Елтон – 2; 2012. Т. 1: с. 210.

7. Кримінальний кодекс України від 05.04.2001 р., № 2341-III // http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/2341-14/print1390917408963798.
8. Кримінальний кодекс України. Науково-практичний коментар : у 2 т. / Нац. акад. прав. наук України, Нац. ун-т «Юрид. акад. України ім. Ярослава Мудрого» ; за заг. ред. В. Я. Тація та ін. 5-те вид., допов. Харків: Право; 2013. Т. 2 : Особлива частина: с. 136.
9. Кримінальний кодекс Української Радянської Соціалістичної Республіки від 28.12.1960 р., № 2001-05 // http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/KD0006.html.
10. Кримінальний процесуальний кодекс України від 13.04.2012 р. № 4651-VI // https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4651-17/print.
11. О судебной практике по делам о преступлениях против половой неприкосновенности и половой свободы личности: постановление Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 04.12.2014 г., № 16 // Российская газета. 2014. № 284.
12. Половая зрелость. Медицинская энциклопедия // http://www.medpulse.ru/encyclopedia/437.html.
13. Пояснювальна записка до проекту Закону України «Про внесення змін до Кримінального кодексу України щодо захисту дітей від насильства та сексуальної експлуатації» від 14.03.2018 р., № 2334-VIII // http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=53813.
14. Правила проведення судово-медичних експертиз (обстежень) з приводу статевих станів в бюро судово-медичної експертизи: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.01.1995 р., № 6 // http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0253-.
15. Про внесення змін до Кримінального кодексу України щодо захисту дітей від сексуальних зловживань та сексуальної експлуатації: Закон України від 14.03.2018 р., № 2334-VIII // http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/2334-19.
16. Про судову практику у справах про злочини проти статевої свободи та статевої недоторканості особи: постанова Пленуму Верховного Суду України від 30.05.2008 р., № 5 // http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/v0005700-08.
17. Раннє статеве життя загрожує раком шийки матки. Відомості. Матеріал від 14.03.2013 р. // https://vidomosti-ua.com/health/62863.
18. Самый оптимальный возраст первого сексуального опыта [Електронний ресурс] // U доктора. Все о женском здоровье // http://udoktora.net/kakov-optimalnyiy-vozrast-pervogo-seksualnogo-opyita-3528/.
19. Скок О. С. Призначення експертиз у кримінальному провадженні з розслідування злочинів проти статевої свободи та статевої недоторканності особи. Порівняльно-аналітичне право. 2018. № 1. С. 334-336.
20.Тагліна О. В. Основи здоров'я. Київ: Ранок, 2017. 160 с. // https://mozok.click/421-pdruchnik-osnovi-zdorovya-9-klas-taglna-o-v-chitati-onlayn.html.
21. Уголовный кодекс Грузии от 22.07.1999 г., № 2287-вс // https://www.matsne.gov.ge/ka/document/download/16426/173/ru/pdf
22. Уголовный кодекс Грузинской советской социалистической республики на груз. и рус. языках. Тбилиси: Сабчота Сакартвело, 1977. 371 с. С. 275.
23. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 г., № 63-ФЗ // http://ivo.garant.ru/#/document/10108000/paragraph/24953219:26.
24. Якубов А.Е. Lapsus linguae? Законность. 2013. № 3. С. 34 – 35.

SUMMARY

PUBERTY VS AGE: ON THE ISSUE OF A WARNING SIGN OF A VICTIM OF NON-VIOLENT INTERCOURSE WITH A MINOR

[1]Yevtieieva D., [2]Lapkin A., [2]Maryniv V.

[1]Academician Stashis Scientific Research Institute for the Study of Crime Problems National Academy of Law Sciences of Ukraine; [2]Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine

The purpose of the study was to identify the most optimal sign of a victim of non-violent sexual intercourse with a minor based on the analysis of approaches to the definition of such a sign in the criminal legislation of different countries, as well as the doctrinal provisions of medicine and jurisprudence.

In the process of research, such methods of scientific knowledge were used as: a dialectical approach, a comparative law method, general logical methods (analysis, synthesis, induction, deduction, generalization), as well as a dogmatic method.

The study of criminal legislation of a number of foreign countries and proposals expressed in criminal law science allowed to identify the main approaches to the definition of the sign of a victim, the presence or absence of which should have criminal law significance for qualifying the act as non-violent sexual intercourse with a minor. Such approaches are: 1) the age approach, according to which a person who has not attained a certain age is recognized as a victim; 2) the medical-physiological approach, which involves reaching a victim of puberty; 3) the mixed approaches: a) cumulative, providing for a person to reach puberty and a certain age; b) alternative, providing for a person to reach puberty or a certain age.

The advantages and disadvantages of each approach are analyzed. It was concluded that there is no universal approach to determining the most optimal sign of a victim of non-violent sexual intercourse with a minor, since all the considered approaches have both advantages and disadvantages. A legislator in each particular state should independently determine which approach to use, the age of sexual consent to establish, taking into account the peculiarities of the mentality, traditions, culture, priorities of criminal law protection. Moreover, when choosing an age or one of the mixed approaches, it would be advisable to raise the issue of differentiating the age of sexual consent of boys and girls.

Keywords: minor, puberty, age of sexual consent, nonviolent sexual intercourse with a minor.

РЕЗЮМЕ

ПОЛОВАЯ ЗРЕЛОСТЬ VS ВОЗРАСТ: К ПРОБЛЕМЕ ПРИЗНАКА ПОТЕРПЕВШЕГО ОТ НЕНАСИЛЬСТВЕННОГО ПОЛОВОГО СНОШЕНИЯ С НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИМ

[1]Евтеева Д.П., [2]Лапкин А.В., [2]Марынив В.И.

[1]Научно-исследовательский институт изучения преступности им. акад. В.В. Сташиса Национальной академии правовых наук Украины; [2]Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Целью исследования явилось выявление наиболее оптимального признака потерпевшего от ненасильственного

полового сношения с несовершеннолетним на основании анализа подходов к определению такого признака в уголовном законодательстве разных стран, а также доктринальных положений медицины и юриспруденции.

В процессе исследования использованы такие методы научного познания, как диалектический подход, сравнительно-правовой метод, общелогические методы (анализ, синтез, индукция, дедукция, обобщение), а также догматический метод.

Изучение уголовного законодательства ряда зарубежных государств и предложений, высказываемых в науке уголовного права, позволило выделить основные подходы к определению признака потерпевшего, наличие или отсутствие которого должно иметь уголовно-правовое значение для квалификации деяния как ненасильственные половые сношения с несовершеннолетним. Такими подходами являются: 1) возрастной подход, согласно которому потерпевшим признается лицо, не достигшее определенного возраста; 2) медико-физиологический подход, предусматривающий недостижение потерпевшим половой зрелости; 3) смешанный подход: а) кумулятивный, предусматривающий достижение лицом состояния половой зрелости и определенного возраста; б) альтернативный, предусматривающий достижение лицом состояния половой зрелости или определенного возраста.

Проанализированы преимущества и недостатки каждого из подходов. Сделан вывод о том, что универсального подхода к определению наиболее оптимального признака потерпевшего от ненасильственного полового сношения с несовершеннолетним не существует, поскольку все рассмотренные подходы имеют как преимущества, так и недостатки. Законодатель в каждом конкретном государстве должен самостоятельно определить, какой подход ему использовать, какой возраст полового согласия устанавливать с учетом особенностей менталитета, традиций, культуры, приоритетов уголовно-правовой охраны. При этом при выборе возрастного либо одного из смешанного подходов целесообразно ставить вопрос о дифференциации возраста полового согласия юношей и девушек.

რეზიუმე

სქესობრივი მოწიფულობა vs ასაკი: არასრულწლოვანთან არაძალადობრივი სქესობრივი კავშირიდან დაზარალებულის ნიშნის პრობლემისადმი

[1]დ.ევტეევა, [2]ა.ლაპკინ, [2]ვ.მარინივი

[1]აკად. ვ.სტაშისის სახ. უკრაინის სამართლის მეცნიერებების ეროვნული აკადემიის დანაშაულებრიობის შესწავლის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი;
[2]იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არასრულწლოვანთან არაძალადობრივი სქესობრივი კავშირიდან დაზარალებულის ყველაზე ოპტიმალური ნიშნის გამოვლენა სხვადასხვა ქვეყნების სისხლის სამართლის კანონმდებლობაში აღნიშნული ნიშნის განსაზღვრის ანალიზის, მედიცინის და იურისპრუდენციის დოქტრინური დებულებების საფუძვლებზე.

კვლევის პროცესში გამოყენებულია სამეცნიერო შემეცნების ისეთი მეთოდები, როგორიცაა დიალექტიკური მიდგომა, შედარებით-სამართლებრივი მეთოდი, საერთოლოგიკური მეთოდები (ანალიზი, სინთეზი, ინდუქცია, დედუქცია, განზოგადება) და აგრეთვე დოგმატიკური მეთოდი.

საზღვარგარეთის რიგი ქვეყნების სისხლის სამართლის კანონმდებლობის და სისხლის სამართლის მეცნიერებით შემოტანილი წინადადებების შესწავლამ საშუალება მოგვცა გამოგვერჩია ძირითადი მისადგომები დაზარალებულის ნიშნის გამოვლენისთვის, რომლის არსებობას ან არარსებობას უნდა ქონდეს სისხლის სამართლებრივი მნიშვნელობა ქმედობის არასრულწლოვანთან არაძალადობრივი სქესობრივი კავშირის კვალიფიკაციის მიცემისთვის. ასეთი მიდგომებია: 1) ასაკობრივი მიდგომა, რომლის თანახმად დაზარალებულად აღიარებენ პირს, რომელსაც არ მიუღწევია განსაზღვრულ ასაკამდე; 2) სამედიცინო – ფიზიოლოგიური მიდგომა, რომელიც ითვალისწინებს, რომ დაზარალებულს არ მიუღწევია სქესობრივ მოწიფულობამდე; 3) შერეული მიდგომა: ა) კუმულაციური, რომელიც ითვალისწინებს, რომ პირმა მიაღწია სქესობრივ მოწიფულობას და განსაზღვრულ ასაკს; ბ) ალტერნატიური, რომელიც ითვალისწინებს, რომ პირმა მიაღწია სქესობრივ მოწიფულობას ან განსაზღვრულ ასაკს.

ჩატარებულია ყოველი მიდგომის უპირატესობების და ნაკლოვანებების ანალიზი. გამოტანილია დასკვნა, რომ არ არსებობს უნივერსალური მიდგომა არასრულწლოვანთან არაძალადობრივი სქესობრივი კავშირიდან დაზარალებულის ყველაზე ოპტიმალური ნიშნის განსაზღვრისთვის, ვინაიდან ყველა განხილულ მიდგომას გააჩნია როგორც უპირატესობა, ასევე ნაკლოვანობა. კანონმდებელმა ყოველ კონკრეტულ სახელმწიფოში დამოუკიდებლად უნდა განსაზღვროს თუ როგორი მიდგომა გამოიყენოს, სქესობრივი კავშირის რომელი ასაკი დაადგინოს მენტალიტეტის, ტრადიციების, კულტურის, სისხლის სამართლის დაცვის პრიორიტეტების ჩათვლით. ამასთან ერთად, ასაკობრივი ან ერთ–ერთი შერეული მიდგომის არჩევისას მიზანშეწონილი იქნება საკითხის დასმა ყმაწვილების და ქალიშვილების სქესობრივი თანხმობის ასაკის დიფერენციაციის შესახებ.

MENTAL HEALTH AND RELIGION: INTERRELATION AND CHALLENGES IN POST-SOVIET GEORGIA

Shengelia R., Durglishvili N., Giorgadze K., Ketchakmadze I.

Ilia State University, Tbilisi, Georgia

Soviet State was internally contradicting socioeconomic system with mutually excluding characteristics where the declared ideological concepts and human rights were absolutely different from the reality. And these contradictions created the driving force for the protest movement, adding legitimacy to it.

Irrespective of the above, in the USSR, there was the whole set of external and internal factors providing to the citizens certain extent of comfort and some guarantees.

External factor was the "super-state" image ensuring peace and international stability according to the simple logic. In addition, this prominent power was the irritating factor that made the protests more extensive and, after decomposition of Soviet Union, became the irritating factor that caused more extensive protests and, after decomposition of the USSR, became of means of showing aggression against the newly emerged sovereign states.

Internal factor was multi-layered implied the following:

1. Guaranteed employment and minimum wage;
2. "Free" health care service provided by the state;
3. "Free" secondary and higher education provided by the state.

The strict hierarchical structure and a more or less consistent approach to compliance with the Communist principles (regarding differences associated with the epoch) strengthened the false sense of possibility of justice.

All the above has caused the sense of security in the population and gave them the hope that in the event of gaining national liberty and socioeconomic changes all this wealth would achieve new level.

After dissolution of the USSR, some former soviet republics (Georgia among them)initiated dramatic changes. Against background of the domestic and foreign problems,the systems proven in the previous formation to certain extent were fully eliminated and the country was thrown into the socioeconomic chaos. Nothing actually new was created. Heavy social and economic situation, supposedly, had affected humanhealth as well [9]. Impact of social factors at neuroendocrine level is considered as well [16].

Naturally, in such situation, no any security or social guarantees could be even discussed. Expected challenges had potential to impact the population's psychical condition. On one hand the country was actually at war, with all signs characteristic for such situations. There actually existed the enemy and sense of inevitability of fight, thus reducing chance of depressiveness. Though, all external and internal soviet factorsgiving even illusive sense of security have disappeared. Need of the new factor emerged and this contributed to revival and strengthening of the new (well-overlooked old) and much more universal, sound system proven throughout the centuries. Certainly, this was religion. To some extent, it has regained its original function, the one of so called "initial element of healthcare" [17].

At the same time, steps made towards the faith continued the national movement and eventually led the country to the state sovereignty that was quite fragile. The faith had to regain the lost positions and, basically, it had to "do" for what it existed and exists in both, institutional and personal sense [13].

Sense of security emerged among the people was quite natural, historically grounded and logical for the population of our country. Finally, all these brought unconditional and all-embracing authority to Georgian Orthodox Church and, actually, it turned out to be very firm up today, not only for the Orthodox parish but for the representatives of all nationsand confessions residing in the country.

Church became not only consolation and real support for the society in general but also, it became the individual refuge for the healthy and psychically injured people. Such experience, especially with the elderly and disabled people, was indicated in the developed countries as well [5,10,11]. Though, naturally, this has not solved the problem.

Mental health is a global problem and conception of approach to it should be regarded in the global context. Connections between religion and mental health have been the subject of extensive and thorough studies in many countries [3,5] as the religion is one of the most significant socio-cultural institutes/factors that substantially affect formation of the values and individuals' behavior and hence, research of the above interaction is of great significance in the process of analysis and management of the issues associated with psychical health [12,19,20]. Subjects of observations include influence of religion on such medical social issues as fertilization [8].

This work is a brief summary of many-year research focused on the possible relationship between one of the most important social institute – the religion and anxiety-depression syndrome.

Mental health – global context. With respect of frequency, psychical disorders are quite widespread. Interviewing of over 60000 adults in 2003-2004, in 40 countries of the world, showed that in most countries the rate of occurrence of mental disorders varied between 9.1% and 16.1% ("Strategic Document for Mental Health Development and 2015-2020 Action Plan").

Impact of mental disorders on life expectancy, personal and social life is significant as well. Share of he mental and behavior disorders in the lost years of life is 8.1% while respiratory diseases is 9%, all types of tumors – 5.8% and heart diseases – 4.4% [5].

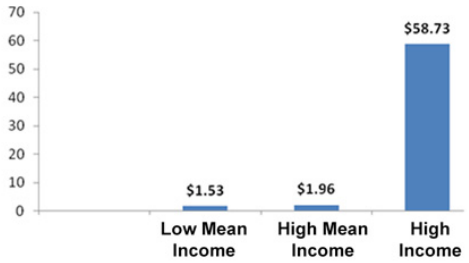
All over the world, 12% of disability-adjusted life years lost (DALYs) due to disabilities is conditioned by mental and behavioral disorders which exceeds the global problems caused by cardiovascular conditions (9.7%) and malignant tumors (5.1%) ("The Strategic Document for Mental Health Development and 2015-2020 Action Plan").

Though mental disorders significantly impact the life quality, in the low and medium-income countries, in average, only 2% of the total national health care budget is spent for mental health (The Strategic Document for Mental Health Development and 2015-2020 Action Plan).

In the developed European countries, state expenses for mental health are as high as 8-12% of total healthcare costs of the state("The Strategic Document for Mental Health Development and 2015-2020 Action Plan").

60% of all countries of the world, with 72% of the world population, have formulated the policies for mental health.

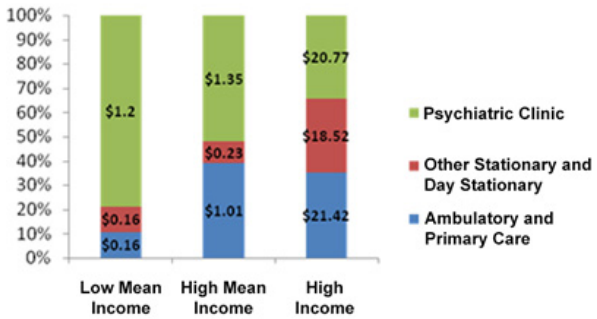
In the low- and medium-income countries the state expenses in the sphere of mental health are critically low – less than USD 2 per capita:



Mental Health Atlas. WHO. 2014

Fig. 1. Average expenditure on a person in the field of mental health – The group of the countries of "the World Bank"

According to the service network, the general indicators of the distribution of expenditures in the field of mental health are as follows:

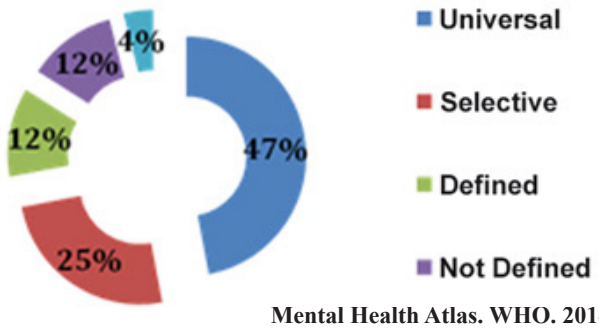


Mental Health Atlas. WHO. 2014

Fig. 2.Distribution of expenditures on the field of mental health in the service network

In the mental health sphere aggregate number of workers per 100.000 people is 9. Index of variability, by the countries' income, varies from 1 to 50.

In 41% of the member states of the World Health Organization at least 2 programs for prevention and promoting mental health are carried out. More than half of them are focused on raising awareness or overcoming the stigma.



Mental Health Atlas. WHO. 2014

Fig. 3. Preventive and health promotion programs: the prevention forms

World Health Organization pays particular attention to the utilization of the treatment and social support services. It should be noted that in this respect, the situation is quite severe in the low-income countries. In the low-income countries, numbers of treated cases of severe mental disorders (per 100.000 people) trough special mental health care services are as follows: moderate-severe depression: 10; bipolar disorders: 2; psychosis: 20; while in the high income countries these figures are as high as: moderate-severe depression: 189; bipolar disorders: 42; psychosis: 324. And indicator of social support delivery (per 100.000 people) in low-income countries is 14, while in the high income country similar indicator is 520. The relevant data about Georgia is not classified separately as the World Health Organization does not request information on specific diseases. Accordingly, the data about Georgia is included in the overall data of the low-income countries.

Analysis of the Key Documents Used in the Study. The conceptual frame of our research is based on international and national framework documents, primarily, "Health 2020. A European policy framework supporting action across government and society for health and wellbeing" should be mentioned.

In 2012, at the session of the European regional committee of the World Health Organization, 53 countries of the European region approved the health policy framework based on new values and evidences of the region – Health 2020. In terms of mental health, the document pays attention to such important issues as

- Healthcare inequalities within and between the countries;
- The necessity of strengthening mental health programs and studying social factors related to mental health;
- Advisability of integrating mental and sexual health issues;
- Strengthening the efforts related to non-communicable diseases and declaring the priority areas including the action plan of mental health of the World Health Organization for Europe;
- Forming financially sound, targeted healthcare systems oriented to the people, based on evidences; adaptation to changing demography and disease trends, especially in case of mental health, chronic diseases and aging. These documents were developed in 171 member states of the World Health Organizations (88% of the member states of the WHO). The tool for obtaining the information was a questionnaire that was sent to all the member states. The Atlas declares the mental health action plan for 2013-2030 [1].

Objectives of the Action Plan:

1. Ensuring effective management in the field of mental health;
2. Establishing/Strengthening complex, integrated and flexible services oriented towards mental health and social support in the society;
3. Implementation of strengthening and prevention stratregies in the field of mental health;
4. Strengthening information systems, the actual data base and research in mental health.

National Documents. "The State Conception for Mental Health Care" adopted by the resolution of the Parliament of Georgia (N1741-I S, Kutaisi, December 11 2013).

The document specifies the main principles and values of the state policy regarding mental health care, gives the assessment of the current situation and perspectives, defines the goals of the state policy in the field of mental health care, discusses the functional structure of the field of mental health care and the main directions and necessary resources for the development of the mental health care sphere.

With respect of the international standards, the state policy key principles in the field of mental health are as follows:
a) comprehensiveness (universality);
b) social justice (equality);
c) availability of medical services;
d) solidarity;
e) sustainability;
f) rights to participate in decision-making;
g) respect for human dignity;

h) non-discrimination;
i) transparency;
j) accountability.

The document states the vision of the future in response to the above-mentioned challenges. The mental health strategic plan aims to contribute to the mental well-being of the society, prevent mental disorders, protect the rights of people with mental disorders, to reduce the morbidity and mortality caused by mental disorders in Georgia, to help the people having mental health issues in self-determination and integration into the society.

According to this approach, the needs of the people with mental disorders should be assessed on regular bases and the existing institutions should be checked considering the reality (financial capabilities, the quality of personnel training, etc.).

At the above-mentioned global and national levels, the intensive and ambitious campaign is added by such significant influence of the social institution on mental health of the population as religion using it organizational (church) and private spiritual practices.

From the list of mental disorders, we have chosen to study the syndrome of anxiety-depression as it is the most common type of the disease associated with the social field.

The Methodological Framework of the Research. Studying of the interrelation between religion and mental health requires a systematic, interdisciplinary approach. Georgia, considering the Soviet past and the post-soviet socioeconomic problems, lacks scientific-research information not only about the interrelation of these two important fields but also regarding each of them. In post-Soviet Georgia, the experience of studying in the said fields is at the formation stage and naturally, its pace and scale is not sufficient.

To minimize the information shortage impact a multi-level methodological strategy has been developed on the basis of a triangulation approach:

The first step – theoretical methods: analyzing literature, analyzing secondary information, analyzing documents;

The second step – the qualitative method: research conducted by experts using in-depth interviewing;

The third step – the quantitative research and diagnostics on the basis of random sampling.

The research process was conducted on the basis of permanent consultations with the neurology, bioethics, psychology, theology and sociology experts, various church circles. A. Zurabashvili Association of Psychiatrists of Georgia was actively involved in the research process.

15 respondents were selected as qualitative research experts: 3 psychiatrists, 2 neurologists, 1 specialist in bioethics, 5 priests of different religious convictions, 2 psychologists and 2 theologians. Each of them participated in an unfocused in-depth interview. The initial general questions were intended to find out their experience, attitudes and expectations with respect of the subject of the study.

The objective of the first two stages of the study was preparing the final part – quantitative research and diagnostics as well as the proper mechanisms for the research validation.

Based on the previous stages of the study and the consultations with experts the main research issue for the final part was specified: the relations between one of the important characteristics of mental health – the severity of depression and the degree of religiosity defined in connection with Orthodox Christianity. The conceptual and operational definitions of basic concepts were prepared. The general scheme of data analysis, a sampling model and statistical methods of data processing were determined. A research tool was selected to diagnose depression and a technique for quantitative inquiry was developed.

A General Scheme for Data Analysis. The severity of depression was selected as a resulting (observable) variable. It was hard to form the set of factor variables on the basis of which the severity of depression was supposed to be defined due to the lack of such types of studies in Georgia. So, we decided to use as broad spectrum of factors as possible.

When selecting factors and forming relevant scales, the peculiarities of measurements used in relevant studies at different times and in different countries were analyzed [14]. In this regard, the collective work "Multidimensional Measurement of Religiousness/Spirituality for Use in HealthResearch: A Report of the Fetzer Institute/National Institute on Aging Working Group" [18] turned out to be the most important resource.

In the group of factor variables, together with the variables related to religion, the general demographic characteristics that influence the rate of depression according to the global experience were included.

The scheme of the statistical analysis of the data was planned as follows:

- Descriptive statistics: the single-dimensional analysis – for the purpose of general situation description, as well as identification of the most topical behaviors/attitudes/values in religious practice; the correlation analysis: for the purpose of examining the relationships between factor variables and a dependent variable;
- The factor analysis: for the purpose of identifying possible general latent factors on the basis of the religiosity variables that had been distinguished on the basis of descriptive statistics.
- The hierarchical cluster analysis: for the purpose of forming the scale of the degree of religiosity;
- The correlation analysis: for the purpose of examining the connection between the variables formed as a result of statistical analysis and a resulting variable;
- The regression analysis: for the purpose of defining the percentage of the factors identified as a result of the research that have a statistically significant impact on the formation of the severity of depression. The statistical analysis of the data was carried out using software IBMSPSSStatistics 22.

Research Instruments. Beck Depression Inventory (SDI) was selected to diagnose depression. It is the most commonly used screening-method to identify depression and define its degree. The scale was developed by T. Beck [4] based on clinical observations, it allows identification of the most relevant and important symptoms of depression. The tool and the mechanism for the analysis of results were given by A. Zurabishvili Association of Psychiatrists of Georgia.

The questionnaire consists of three main parts.

The first part includes identification and technical questions regarding a respondent, an interviewer and the process of interviewing.

The second part contains demographic parameters: gender, age, nationality, religious conviction, education and the variables related to income.

The third part includes questions about the religious practice, values and attitudes of Orthodox Christians as well as the ones regarding religious issues related to different information sources.

General Population: the adult population of the city of Tbilisi;

Sampling frame: 2012 parliamentary election base;

Sampling size: 500 completed interviews;

Sampling method: stratified cluster sampling.

Margin of error: 3.6% considering design effect and stratification; 95% of reliability enabling us to generalize the research results to the entire population of Tbilisi.

The processes of diagnostics and interviewing were conducted with the participation of only an interviewer and a selected person (without the presence of other people) in compliance with the norms of bioethics and research ethics.

Our main results were published in 2017 [7]. Briefly, it is as follows: the mean indicator of the degree of depression – 10.14 points is the inferior limit of mild depression while the median indicator – 9 points is the superior limit of the minimum interval of the symptoms of depression (no depression).

The majority of the participants of the survey – 53.26% had no depression at all and the cases of severe depression were minimal:

	Total points
More than 30 points (severe depression)	**2.87%**
7-29 points (moderate depression)	**18.28%**
0-16 points (mild depression)	**25.59%**
0-9 points (no depression)	**53.26%**

It is noteworthy that the difference between psychological symptoms (1-13 items on the scale) and the specific behavioral expressions of depression (14-21 items on the scale) is not significant statistically – there is no general trend toward psychological or behavioral symptoms of depression (Sig. (2-tailed) =0.579).

Dependence of the Depression Severity on the Degree of Religiosity. **T**he degree of religiosity was determined in relation to Orthodox Christianity. This strategy enabled us to concentrate on one specific and the most widespread religious conviction (89.3% of respondents in our survey) but observe the depression rates of the whole adult population of the capital city.

With the help of small-scale researches and consultations with expert theologians, 25 indicators were selected for the measurement stage and among them 7 indicators were distinguished at the stage of the statistical data analysis. Each of these 7 indicators has statistically significant relation with the depression rate (the total points):

1. The role of faith in dealing with the mental problems
2. The role of faith in dealing with the health problems
3. The ability to always forgive others
4. The frequency of reading about the saints' lives
5. The precedent of doubting the existence of God
6. The precedent of being angry with God
7. The feeling of being abandoned by God.

As a result of the factor analysis of these seven variables, only one general factor was identified – all the above-mentioned indicators were combined into one factor that was called "the religiosity factor".

Since the factor is not a normalized phenomenon, we introduced "the religiosity index" that was normalized [0;1] in the segment with the following condition: if each parameter included in the factor takes a minimal value, the index is given a minimum value of 0 but if each parameter included in the factor takes a maximum value, the index is given the value of 1 or a maximum value. The contributions of parameters included in the factor in the formation the index were determined by the linear regression model. In the cases when the self-identification to the research religious conviction was not identified, the index was given the zero value.

The correlation analysis has shown a statistically significant inversely proportional dependence between the severity of depression and the degree of religiosity: the rise of the degree of religiosity decreases the severity of depression.

The Evaluation of the Percentage and Role of the Factors in the Formation of the Severity of Depression. Among general demographic parameters, as it turned out, the severity of depression depends on gender, marital status, age and the self-assessment of the economic situation of the family:

The severity of depression is higher in females than in males (Sig.=.003);

The severity of depression is lower in married people than in the single (Sig.=.045);

The severity of depression is directly proportional to age (Sig.=.004);

The severity of depression is inversely proportional to the self-assessment of the economic situation of the family (Sig.=.000)

On the basis of the analysis the percentage of each of them in the formation of the severity of depression has been determined:

Self-assessment of the economic situation of the family	15.5%
Religiosity	34.3%
Gender	18.1%
Marital Status	16.3%
Age	16.1%

Depending on the factor weights, considering the contributions to the formation of the severity of depression, the religiosity was distinguished – the shares of the other factors were far behind it. In addition, since as a factor it is inversely proportional to the resulting variable, we can conclude that the general low rate of the severity of depression can be significantly (with 34.3%) explained by the religiosity factor.

Conclusions:

The anxiety-depression syndrome (ADS) takes one of the leading places in the world's mental health priority list and a number of documents and programs have been developed to overcome it both at the global and national levels;

As a rule, ADS is associated with sociopolitical problems and it is directly proportional to the external and internal instability of the country and the feeling of vulnerability;

The role of church or faith, institutional and private spiritual practices in general is especially huge in low- and medium-income countries and successfully substitutes social and economic guarantees. The success depends on the authority of church as the institution and the activities carried out by this institution.

In the countries with developed economies and social security systems existential dilemmas, career dissatisfaction, urbanism and industrialization with their worst expressions, alienation, environmental and human ecology problems etc. frequently show up. In such cases, the role of church increases and sometimes it becomes the only lifebuoy. This factor is the same in the society of the wealthy people of low-income and middle-income countries.

At the end of the final stage of the research, the methodological recommendations were developed which would contribute to the optimal mobilization of research resources related to this topical but less studied issue. Namely, the main findings of the various stages of the research enable us to conclude that conducting scientific-research processes related to the research issue is topical considering the advisability of further activities:

- Adaptation of the global experience related to spiritual and mental health studies at the national level;

- Focus on the priorities and methods related to mental health studies declared by the World Health Organization and the national socio-political institutions;
- Expanding the geographical area of spiritual and mental health studies in Georgia as well as conducting researches in the regions.
- Expanding the sampling size for the purpose of a more accurate and detailed description of the existing links between mental health and socio-demographic parameters.
- Deepening research on the relationship between religion factor and mental health – involvement of other factors related to different religions, degrees of religiosity and spirituality simultaneously and permanent research of the religiosity indicators.
- Conducting systematic, interdisciplinary researches based on the triangular approach as the factors related to mental health belong to different fields;
- Conducting serial (repeating) researches for the purpose of identifying dynamics and future trendsin the relationship between spirituality and mental health.

REFERENCES

1. The Mental Health Atlas of the World Health Organization (2014), http://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/mental_health_atlas_2014/en/.
2. The Strategic Document on Mental Health Development and 2015-2020 Action Plan, the Government Resolution №762 of December 31 2014, https://matsne.gov.ge.
3. Bearon LB, Koenig HG. 1990. Religious cognition and use of prayer in health and illness. // Gerontologist.;30:249-253.
4. Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. 1961. “An inventory for measuring depression”. // Archives of General Psychiatry. 4 (6): 561–571.
5. Bradley DE. 1995. Religious involvement and social resources: evidence from the data set “Americans’ Changing Lives.” // J Sci Study Religion.; 34:259-267.
6. Ellison CG. 1991. Religious involvement and subjective well-being. // J Health SocBehav.; 32:80-99.
7. Giorgadze K, Shengelia R, Durglishvili N. Impact of orthodox christian faith and spirituality on society's mental health (based on the population survey of Tbilisi, Georgia). Georgian Med News. 2017; 10(271):76-85.
8. Grinstein-Cohen, O., Katz, A. &Sarid, O., 2017. Religiosity: It’s Impact on Coping Styles Among Women Undergoing Fertility Treatment.// J Relig Health,56: 1032.
9. House JS, Landis KL, Umberson D. 1988. Social relationships and health. // Science.;241:540-545.
10. Idler EL, KaslSV. 1997. Religion among disabled and non-disabled elderly persons I: cross-sectional patterns in health practices, social activities, and well-being. //J Gerontol: Soc Sci. 52B (6): S294-S305.
11. Koenig HG. 1994. Aging and God: Spiritual Pathways to Mental Health in Midlife andLater Years. New York, NY: Haworth.
12. Koenig HG, 2012. Religion, Spirituality, and Health: The Research and Clinical Implications. ISRN Psychiatry. 2012: 278730.
13. Levin JS, 1994. ed. Religion in Aging and Health: Theoretical Foundations and Methodological Frontiers. Thousand Oaks, Calif: Sage Press;
14. Levin JS. 1996. How religion influences morbidity and health: reflections on natural history, salutogenesis and host resistance. //SocSci Med.;43:849-864.
15. “Multidimensional Measurement of Religiousness/Spirituality for Use in Health Research: A Report of the Fetzer Institute/ National Institute on Aging Working Group”, 2003, A publication of the John E. Fetzer Institute.
16. SeemanTE, McEwen BS. 1996. Impact of social environment characteristics on neuroendocrine regulation. Psychosom Med.; 58:459-471.
17. Shengelia R. 2005. Biomedical Conception and Christianity. In the Book: Science and Religion. Tbilisi.
18. Underwood LG. 2003. Daily Spiritual Experiences. In: “Mltidimensional Measurement of Religiousness/Spirituality for Use in Health Research: A Report of the Fetzer Institute/ National Institute on Aging Working Group”, A publication of the John E. Fetzer Institute.
19. Williams DR, Larson DB, Buckler RE, Heckmann RC, Pyle CM. 1991. Religion and psychological distress in a community sample.// Soc Sci Med.;32:1257-1262.
20. Williams DR,Sternthal MJ, 2007. Spirituality, religion and health: evidence and research directions. //Med J Aust; 186 (10 Suppl): S47.

SUMMARY

MENTAL HEALTH AND RELIGION: INTERRELATION AND CHALLENGES IN POST-SOVIET GEORGIA

Shengelia R., Durglishvili N., Giorgadze K., Ketchakmadze I.

Ilia State University, Tbilisi, Georgia

Anxiety and depression syndrome (STD) are at the forefront of the world mental health priority list. To address this problem, a number of instruments and programs have been developed at both the global and national levels. STD is associated with a socio-political problem and correlates with external or internal instability in the country. In such circumstances, a special place is given to religion. The role of the Church, faith is important in low-or middle-income countries and depends on the authority of the Church as an institution, its activities and activity. At the final stage of the study the recommendations are presented.

Keywords: anxiety-depression syndrome, mental health, Georgia.

РЕЗЮМЕ

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ И РЕЛИГИЯ: ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В ПОСТСОВЕТСКОЙ ГРУЗИИ

Шенгелия Р., Дурглишвили Н., Гиоргадзе К., Кечакмадзе И.

Университет Ильи, Тбилиси, Грузия

Синдром тревоги и депрессии (СТД) занимает передовое место в приоритетном мировом перечне психического здоровья. Для решения этой проблемы разработан целый ряд документов и программ как на мировом, так и на национальном уровнях. СТД ассоциируется с проблемой социально-политического характера и коррелирует с внешней или внутренней нестабильностью в стране, чувством незащищенности.

В таких условиях особое место отводится религии. Роль Церкви, веры является немаловажной в странах с низким или средним уровнем дохода и зависит от авторитета Церкви как институции, её деятельности и активности. На заключительном этапе исследования на основе анализа представлены обобщающие качественные рекомендации.

რეზიუმე

ფსიქიკური ჯანმრთელობა და რელიგია: ურთიერთმიმართება და გამოწვევები პოსტსაბჭოთა საქართველოში

რ. შენგელია, ნ. დურგლიშვილი, კ, გიორგაძე, ი. კეჭაღმაძე

ილიას უნივერსიტეტი, თბილისი საქართვერლო

შფოთვა-დეპრესიის სინდრომი (შდს) მსოფლიოს ფსიქიკური ჯანმრთელობის პრიორიტეტულ ჩამონათვალში ერთ-ერთ მოწინავე ადგილს იკავებს. მის დასაძლევად შემუშავებულია რიგი დოკუმენტები და პროგრამები, როგორც მსოფლიო, ისე ეროვნულ დონეზე. შდს, როგორც წესი, ასოცირებულია სოციალურ-პოლიტიკური ხასიათის პრობლემებთან და კორელირებს ქვეყანაში არსებულ საგარეო და საშინაო არასტაბილურობასთან, დაუცველობის შეგრძნებასთან. ასეთ პირობებში საშუალო და დაბალი შემოსავლების ქვეყნებში ეკლესიის, და რწმენის როლი განსაკუთრებით დიდია. წარმატება დამოკიდებულია ეკლესიის, როგორც ინსტიტუციის ავტორიტეტზე და ამ ინსტიტუციის მიერ განხორციელებულ აქტივობებზე. კვლევის დასკვნით ნაწილში ანალიზის საფუძველზე წარმოდგენილია შემაჯამებელი თვისებრივი რეკომანდაციები.

* * *