



#1(65), 2021 часть 1
Восточно Европейский научный журнал
(Москва, Россия)
Журнал зарегистрирован и издается в России
В журнале публикуются статьи по всем
научным направлениям.
Журнал издается на русском, английском,
польском и немецком языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого
месяца.

Периодичность: 12 номеров в год.

Формат - A4, цветная печать

Все статьи рецензируются

Каждый автор получает одну бесплатную
печатную копию журнала

Бесплатный доступ к электронной версии
журнала.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet
Warszawski)

#12(65), 2021 part 1
Eastern European Scientific Journal
(Moscow, Russia)
The journal is registered and published in Russia
The journal publishes articles on all scientific areas.
The journal is published in Russian, English,
Polish and German.

Articles are accepted till the 30th day of each
month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the
journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet
Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki)
Peter Clarkwood(University College London)
Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»
125040, г. Москва, Россия
проспект Ленинградский, дом 1,
помещение 8Н, КОМ. 1
«Восточно Европейский Научный Журнал»
Электронная почта: info@eesa-journal.com,
<https://eesa-journal.com/>

Reprezentacja czasopisma naukowego w krajach afrykańskich.

Republika Angoli.
ADAMSMAT_SU_LDA,
Sede: Rio Longa_ prédio Z11 Quarteirão Z,
N*23, Município: BELAS, província: LUANDA
E_mail: Adamsmat@mail.ru
Contribuinte n* 5417331007
Tel:+244-929527658

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki)
Peter Clarkwood(University College London)
Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed by Logika + LLC
125040, Moscow, Russia
Leningradsky prospect, building 1,
8N, flat. 1
"East European Scientific Journal"
Email: info@eesa-journal.com,
<https://eesa-journal.com/>

Representation of a scientific journal in African countries:

Republic of Angola
ADAMSMAT_SU_LDA,
Sede: Rio Longa_ prédio Z11 Quarteirão Z,
N*23, Município: BELAS, província: LUANDA
E_mail: Adamsmat@mail.ru
Contribuinte n* 5417331007
Tel:+244-929527658

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

| | |
|--|----|
| Абузова Я.С. РЕДКИЕ СЛУЧАИ БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ | 4 |
| Дорофеева Г. С., Кобеляцкий Ю.Ю. АНАЛІЗ ЗМІН КОГНІТИВНОГО СТАТУСУ ОФТАЛЬМОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РЕГІОНАРНОЇ АНЕСТЕЗІЇ | 10 |
| Малгаждарова Б.С., Казбекова Г.К. ПРОФИЛАКТИКА РОДОВЫХ ТРАВМ, ЗАЛОГ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ ДЕТЕЙ..... | 16 |
| Летифов Г.М., Костоева З.А., Чеботарева Ю.Ю. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВОСПАТИТЕЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕВОЧЕК..... | 18 |
| Кузовкова С.Д., Ліскіна І.В., Загаба Л.М., Мельник О.О., МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ КРИПТОКОКОЗУ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ІМУНОДЕФІЦИТУ | 22 |
| Zubaydullaeva M.T., Karimova M.T. FUNCTIONAL CONDITION AND ADAPTATION POSSIBILITIES OF THE ORGANISM OF SPORTSMEN | 30 |
| Akhmedova M.D., Niyazova T.A., Karimova M.T. JOINT CLINICAL TRANSMISSION OF INTERNAL PARASITOSIS WITH ACUTE INFECTION IN KARAKALPAKSTAN | 35 |
| Kolesnyk M. Y., Mykhailovskyi Y. M. THE INTERRELATION OF CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 GENES POLYMORPHISMS WITH WARFARIN DOSE AND HEMORRHAGIC COMPLICATIONS RISK RISE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: A RETROSPECTIVE STUDY | 37 |
| Мынка Н.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ А ₂ -АГОНИСТОВ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ПОСОБИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РОГОВИЦЫ..... | 43 |
| Ситдикова О.Ф., Кабирова М.Ф. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КУРСАНТОВ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ОБУЧЕНИЯ И ПРОЖИВАНИЯ В КАЗАРМЕ УЮИ МВД РФ. | 48 |
| Yarov Yu.Yu., Turchenenko S.O., Reva O.P. MODERN VIEWS ON LEADING FACTORS IN THE ORIGIN AND DEVELOPMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS | 52 |
| Григоров С.М., Худик А.К. ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ВИЛИЧНОЇ ДУГИ ТА КІСТКИ..... | 63 |
| Abdurakhmonov Zh.N., Sharipova O.A., Esakhanov Sh.N., Melieva G.A. FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID IN CONDITIONS OF IODINE DEFICIENCY IN CHILDREN WITH DISORDERS OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM..... | 68 |

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Абузова Яна Сергеевна

РЕДКИЕ СЛУЧАИ БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ В ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рак крови не относится к особо распространённым онкологическим заболеваниям. Согласно данным американских гематологов, им болеет в год всего лишь 25 из 100000 человек. Более часто заболевают дети в возрасте 3-4 года и люди пожилого возраста (от 60 до 70 лет).

В группу злокачественных заболеваний кроветворной ткани входит несколько заболеваний. Статистическое управление США приводит следующие данные заболеваемости на рак крови, прогноз при котором зависит от формы заболевания: лейкоз определён у 327500 человек; 761600 человек страдают лимфомой Ходжкина или неходжкинскими лимфомами; миелодиспластический синдром диагностирован у 1 51000 пациентов; 96000 человек выставлен диагноз «миелома».

Раком крови болеют разные группы населения, у которых он проявляется с разной частотой. Так, дети страдают в основном от острой миелической лейкемии, а проявления лейкоза чаще всего можно выявить у лиц старше 60 лет. Лейкемия составляет 2-3% онкологических диагнозов. Она в разной пропорции поражает мужское и женское население. Так, в Германии ежегодно выявляют 8 случаев лейкемии на 10000 женщин, в то же время, как у мужчин диагностируют 12,5 случаев на 100000 населения. Среди болезней крови встречаются крайне редкие заболевания.

ЦЕЛЬ: разбор клинических случаев болезней крови в практике врача-патологоанатома с 2014-2020 гг.

Материалы и методы исследования: Архив патологоанатомических исследований за 2014-2020 гг.

Острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) — это такая форма острого миелоидного лейкоза, при которой большинство лейкозных бластных клеток представляют собой мегакариобласты. Точная доля его среди всех случаев острого миелоидного лейкоза, по разным оценкам, составляет 3-10% у детей (чаще всего младшего возраста и с болезнью Дауна), а у взрослых старше 45 лет всего 1-2%. По классификации ФАБ он относится к типу М7.

Этот подтип ОМЛ ассоциируется с наличием 30 % и более (по критериям ФАБ) или 20 % и более (по ныне действующим критериям ВОЗ) лейкозных бластных клеток в костном мозгу, каковые клетки идентифицируются как относящиеся к мегакариоцитарному ростку костного мозга при помощи иммунофенотипирования на специфичные для мегакариобластов и мегакариоцитов поверхностные антигены, а также реакции на тромбоцитарную пероксидазу и

электронной микроскопии. Однако не все случаи ОМКЛ ассоциированы с синдромом Дауна (то есть, ОМКЛ встречается не только у больных с синдромом Дауна). Помимо гена GATA1, другие гены, в частности RBM6 и CSF1R, и их патологический фузионный продукт, могут быть ассоциированы с ОМКЛ.

Ещё одна пара связанных с ОМКЛ генов — это ген RBM15 и ген MKL1, который также известен как ген MAL. Часто встречающаяся при ОМКЛ транслокация [t(1;22)(p13;q13);] с хромосомы 1 на хромосому 22 затрагивает именно гены MKL1 и RBM15 и приводит к образованию патологического фузионного белка RBM15/MKL1. Этот ген кодирует белок, который является кофактором так называемого «белка сывороточного ответа».

В среднем продолжительность жизни с мегакариоцитарным лейкозом у взрослых составляет 12 – 15 лет. Терминальная стадия – бластный криз. Развивается стремительно в течение 4 – 6 месяцев. Выживаемость пациентов детского возраста – около 50%. Наилучшие прогнозы у детей с синдромом Дауна, болезнь у них лучше поддается лечению. У взрослых выживаемость ниже, чем у детей.

Клинический случай: У больного С., 47 лет в анамнезе стационарное лечение с диагнозом: лимфома селезенки?, вторичный фиброз печени, была выполнена спленэктомия. 08.04.14 года появились жалобы на слабость, головокружение, тошноту, рвоту с примесью сгустков крови, стул черного цвета, по поводу чего больной находился на стационарном лечении в хирургическом отделении ГУЗ ЦК МСЧ с 09.04.14 по 16.04.14 года, где 16.04.14 года в 18 часов 15 мин констатирована смерть пациента. При патологоанатомическом исследовании костный мозг грудины бледно-красный, пиоидного вида, костный мозг бедренной кости темно-красного цвета. По данным гистологического исследования соотношение клеточного и жирового мозга 2:1 с сохранением всех ростков кроветворения. Красный кровяной росток раздражен, представлен незрелыми бластными элементами и крупноочаговыми скоплениями патологически измененных мегакариоцитов. Был выставлен патологоанатомический диагноз: Мегакариоцитарный лейкоз с поражением внутренних органов (миокарда, печени, лимфатических узлов грудной полости), костного мозга грудины и бедренной кости.

Острый эритроидный лейкоз (или «острый синдром ДиГульельмо») — это редкая форма острого миелоидного лейкоза, при которой

миелолифолиерация исходит из предшественников эритробластов. Согласно классификации FAB, это ОМЛ М6.

В зависимости от степени вовлечения в патологический процесс миелоидного ростка кроветворения выделяют два типа этого лейкоза: первый — эритролейкоз, при котором в пунктате костного мозга определяют более 50 % эритроидных предшественников и более 20 % миелобластов (по отношению ко всем незитроидным клеткам); второй — эритромиелоз (болезнь ДиГульельмо), при котором более 80 % клеток составляют незрелые эритроидные клетки, а количество миелобластов минимально.

Заболевание протекает более длительно, чем миелобластная форма, в некоторых случаях отмечается подострое течение эритромиелоза (до двух лет без лечения). Острый эритробластный лейкоз (М6) составляет менее 5 % случаев миелоидных лейкозов у взрослых и 0,6 % у детей. Среди вторичных лейкозов М6 составляет 10—20 %. Большинство больных с М6 — лица старше 60 лет.

Клинический случай: Больной Д., 63 лет, 20.12.2016 года поступил в гематологическое отделение ГУЗ УОКБ с жалобами на общую слабость, головокружение, одышку, после обследования был выставлен диагноз острый эритромиелоз, на фоне проводимого лечения 27.12.16 года констатирована смерть больного. При патологоанатомическом исследовании костный мозг грудины и бедра тусклый, буровато-коричневого цвета. При гистологическом исследовании наблюдалось полное замещение жирового костного мозга клеточным с преобладанием красного кровяного ростка, представленного преимущественно эритробластами, крупными скоплениями одно- и многоядерных мегакарицитов, гранулоцитарный росток полностью сохранен. Был выставлен патологоанатомический диагноз: острый эритромиелоз с диффузной миелоидной гиперплазией костного мозга бедра и грудины.

Острая перемежающаяся порфирия (пироллопорфирия) — редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное дефицитом фермента, участвующего в синтезе порфиринов. Порфирия — термин греческого происхождения, «porphyris» означает «Перемежающаяся» подразумевает приступообразное течение. ОПП относится к группе острых печеночных порфирий и является самой тяжелой из них. Впервые болезнь была описана в 1889 году. В России первое сообщение о больном перемежающейся порфирией сделали врачи А.Беюл и И.Гельман в 1928 году. Средняя багряный, пурпурный», именно такой цвет приобретает моча при ОПП. «распространенность по всему миру составляет от 5 до 10 на 100000 человек. Наиболее часто данная патология встречается среди лиц скандинавского и англосаксонского происхождения - в Швеции

1:1000, в Англии 1:30000. Женщины страдают в 4-5 раз чаще мужчин. Острая перемежающаяся порфирия - это тяжелое заболевание с неблагоприятным прогнозом и достаточно высоким уровнем летальности (15-20%). Самая частая причина смерти — паралич дыхательной мускулатуры вследствие полинейропатии. **Клинический случай:** У больной А., 25 лет на фоне беременности отмечались признаки тяжелого токсикоза, полирадикулопатии, при обследовании в моче диагностирован порфобилиноген, была выполнена операция: малое кесарево сечение, прерывание беременности на сроке 15-16 недель., было начато лечение порфирии, но состояние пациентки ухудшалось, нарастали явления дыхательной недостаточности, был проеден консилиум с привлечением специалистов из НИИ гематологии г. Самары, в условиях ОРИТ 06.08.14 года констатирована смерть пациентки. При гистологическом исследовании в костном мозге грудины соотношение жирового и клеточного ростка сохранено, с умеренно разреженностью клеточного мозга и наличием единичных мегакарицитов, был выставлен патологоанатомический диагноз: острая перемежающаяся порфирия.

Одним из редких заболеваний системы крови является хроническое РН отрицательное миелолифолиеративное заболевание с гиперэозинофильным синдромом с поражением почек, селезенки, печени, сердца, желудка, поджелудочной железы, тонкого и толстого кишечника с тотальным поражением костного мозга грудины и бедренной кости.

Клинический случай: По данным истории, известно, что у больного А, 68 лет, в сентябре 2020 года отмечалось повышение температуры тела до 38, 15.09.20 года пациент был госпитализирован в инфекционное отделение ГУЗ ЦГКБ с диагнозом: пневмония, COVID-19? По данным КТ диагноз пневмонии не подтвержден, в общем анализе крови диагностирована гиперлейкемия до 128 тысяч за счёт эозинофилов, после консультации гематолога пациент 18.09.20 был переведён на стационарное лечение в гематологическое отделение ГУЗ УОКБ. В общем анализе крови — анемия, лейкопения, эозинофилы 89-87%, тромбоциты $406 \times 10^9 / л$, СОЭ 44-46 мм/час. По данным миелограммы- костный мозг обильно клеточный. 60% составляют эозинофилы разной степени зрелости. Эритроцитарный росток сужен, нормобластического типа. Мегакарициты зернистые с отшнуровкой. Экспрессия гена BCRABL отрицательная. Молекулярное исследование FIP1L1/CH1C2/PDGFR- молекулярно-цитогенетических нарушений не обнаружено. Пациенту проводилось комплексное лечение, но, несмотря на интенсивную терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. 04.10.20 в 16:00 условиях ОРИТ констатирована смерть больного. Макроскопически: костный мозг грудины: светло-серый, сухой, пористый. Костный

мозг бедра: красновато-бурого цвета. Микроскопически: костный мозг грудины: соотношение жирового и костномозгового компонентов 1:1. Костный мозг клеточный, представлен разрастанием клеток миелоидного ряда с большим количеством эозинофилов, эритроцитарный росток представлен нормобластами, единичные мегакарициты.

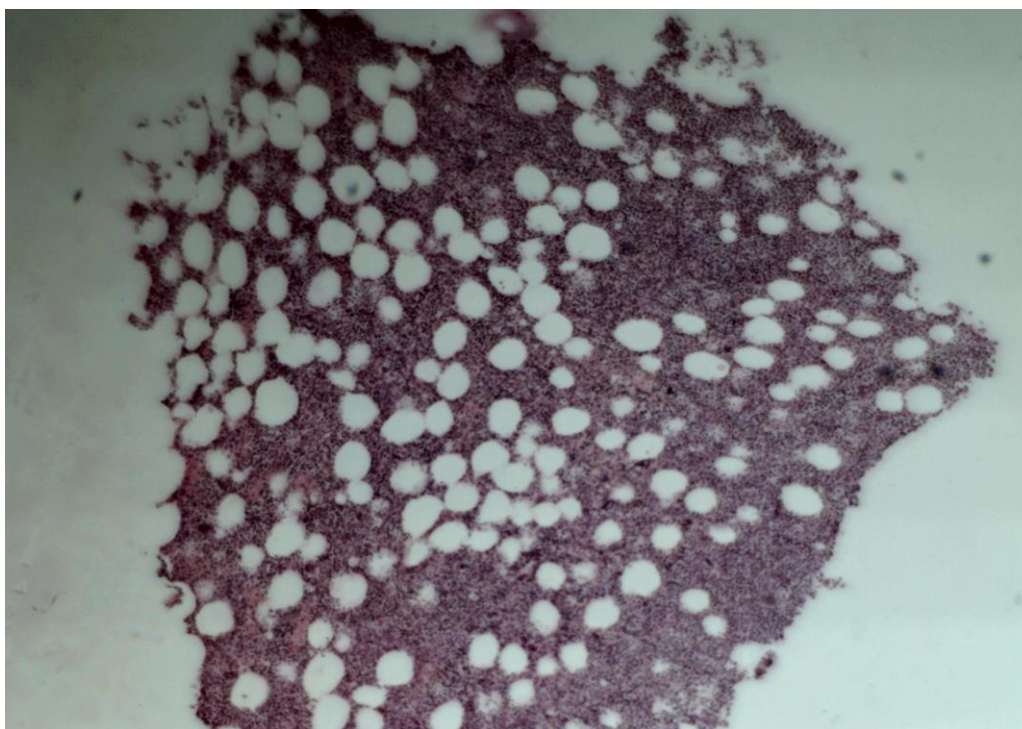


Рис.1 Костный мозг грудины. Окраска ГЭ. Увеличение 20

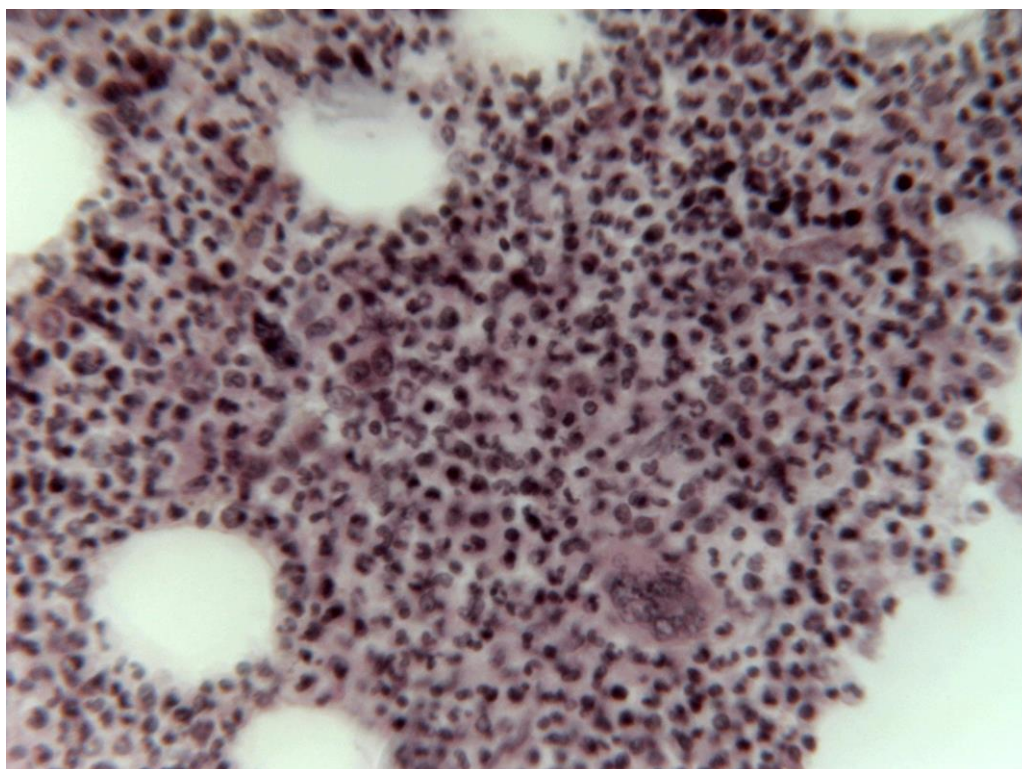


Рис.2. Костный мозг бедра. Окраска ГЭ. Увеличение 40

По результатам патологоанатомического и гистологического исследований было выставлено в качестве основного заболевания диагноз: хроническое РН отрицательное

миелопролиферативное заболевание с гиперэозинофильным синдромом с поражением почек, селезёнки, печени, сердца, желудка, поджелудочной железы, тонкого и толстого

кишечника с тотальным поражением костного мозга грудины и бедренной кости.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП)- хроническое аутоиммунное гематологическое заболевание, обусловленное повышенным разрушением тромбоцитов и ассоциированной тромбоцитопенией. Заболеваемость в мире составляет 1,6-3,9 на 100000 населения в год. Среди взрослых и детей распространённость колеблется от 4,5 до 20 на 10000 населения. Чаще болеют лица в возрасте от 20 до 40 лет, редко болезнь наблюдается у пожилых лиц старше 70 лет и моложе 20. Пусковым фактором ИТП могут быть вирусные инфекции, беременность, стресс, хирургические манипуляции, физическая нагрузка. Наиболее опасными являются петехиальные проявления на коже лица, шеи, слизистых полости рта в плане наличия петехиальной сыпи на мозговых оболочках. Частота жизнеугрожающих кровотечений (субарахноидальные кровоизлияния).

Клинический случай: Больная П., 43 лет поступила 2.10.2017 в ЦК МСЧ в состоянии средней степени тяжести с жалобами на мочеиспускание с примесью крови, геморрагические высыпания на теле по типу пурпуры, гематомы на языке и теле. В результате проведённого обследования был выставлен диагноз: идиопатическая пурпура, впервые выявленная. Тромбоцитопения тяжёлой степени. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, 06.10.20 в 20:35 констатирована смерть больной. Макроскопически костный мозг грудины на распиле дряблый, желтоватого вида. Микроскопически костный мозг грудины- соотношение клеточного и жирового костного мозга 1:1. Красный и белый ростки сохранны. Некоторое увеличение количества

мегакариоцитов. был выставлен патологоанатомический диагноз- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Вергольфа).

Истинная полицитемия (болезнь Вакеза)- доброкачественный опухолевый процесс системы крови, связанный с гиперплазией элементов костного мозга. Этот процесс в большей степени затрагивает эритроцитарный росток. По разным исследованиям, средний возраст заболевших колеблется от 60 до 70-79 лет. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины, соотношение приблизительно 1,5:1,0, среди молодого и среднего возраста преобладают женщины. Распространённость составляет 29:100000. Исходом болезни может быть развитие миелофиброза и цирроза печени, с прогрессирующей анемией гипопластического типа- трансформация в хронический миелобластный лейкоз.

Клинический случай: Больной Т., 69 лет страдал истинной полицитемией (болезнью Вакеза), которая протекала с повышением АД до 200/100 мм рт ст. Во время очередного повышения артериального давления произошло массивное кровоизлияние в правое полушарие с прорывом крови в желудочковую систему, а также кровоизлияния в мягкую мозговую оболочку больших полушарий и мозжечка. Макроскопически костный мозг грудины- красно-коричневого цвета, костный мозг бедра- тёмно-красного цвета, сочный. Микроскопически — костный мозг грудины и бедра- клеточный, с преобладанием красного ростка в виде большого количества эритробластов, также увеличено количество клеток лейкоцитарного ряда (промиелоциты, миелоциты), встречается большое количество мегакариоцитов и эозинофилов.

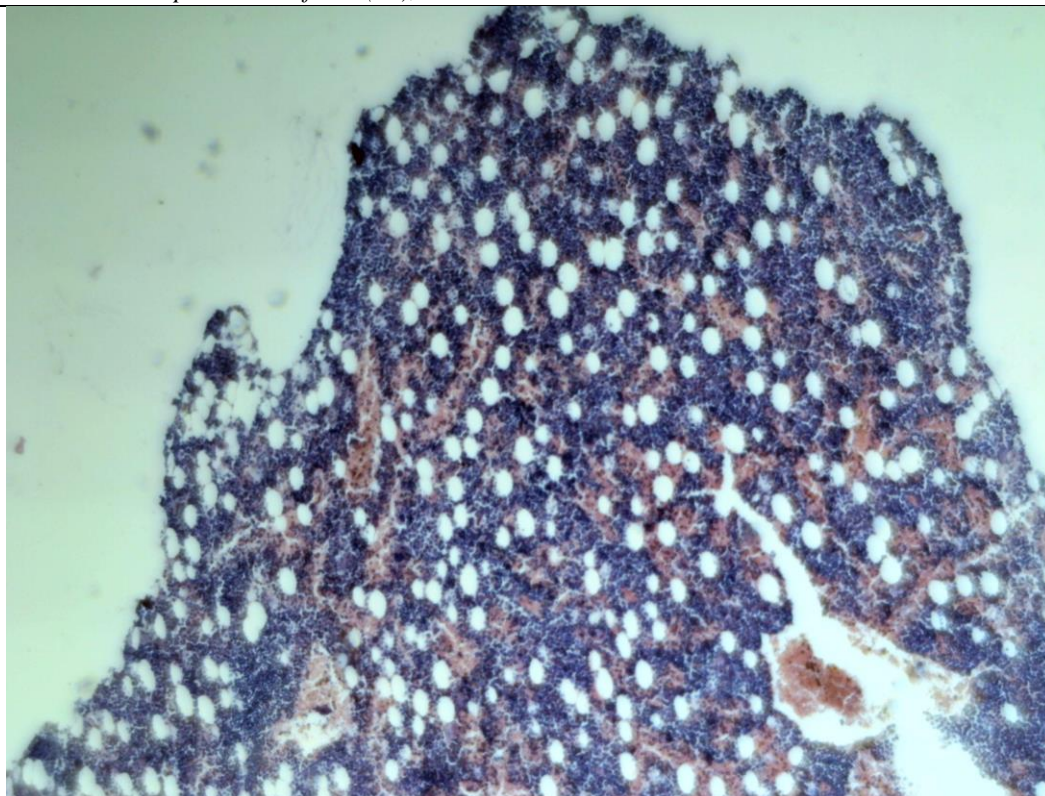


Рис. 3. Костный мозг грудины. Окраска ГЭ. Увеличение 20.

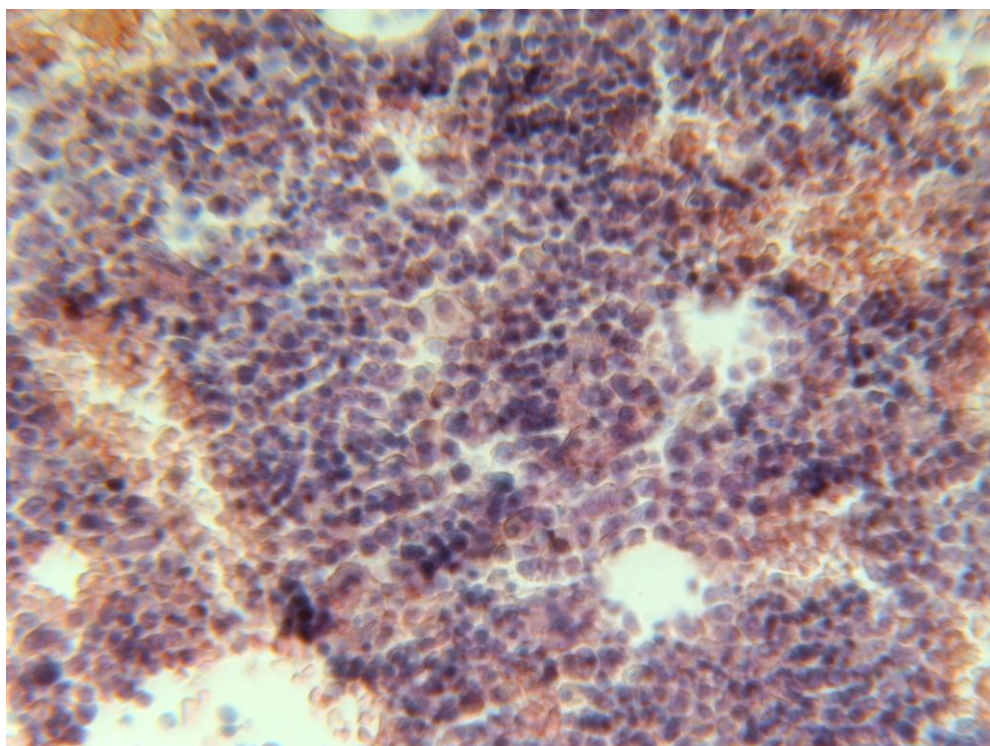


Рис. 4. Костный мозг бедра. Окраска ГЭ. Увеличение 40.

При патологоанатомическом вскрытии и гистологическом исследовании был выставлен диагноз- истинной полицитемии (болезнь Вакеза; эритроциты $8,65 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 225 г/л, лейкоциты $21,9 \times 10^9/л$, тромбоциты $600 \times 10^9/л$).

Выводы: представленный выше разбор случаев редких случаев болезней крови важен для

практической деятельности врачей-патологоанатомов и гематологов.

Список литературы:

1. база данных Diseaseontology (англ.) — 2016.
2. Monarch Disease Ontology release 2018-06-29sonu — 2018-06-29 — 2018.

3. FinalDiagnosis -- Case 439. Дата обращения: 8 марта 2008. Архивировано 24 февраля 2008 года.
4. Acute Myeloid Leukemia - Signs and Symptoms.
5. Hitzler J.K., Cheung J., Li Y., Scherer S.W., Zipursky A. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome (англ.) // Blood (англ.)русск. : journal. — American Society of Hematology (англ.)русск., 2003. — Vol. 101, no. 11. — P. 4301—4304. — doi:10.1182/blood-2003-01-0013. — PMID 12586620. (недоступная ссылка)
6. Нама А., Yagasaki H., Takahashi Y., et al. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down syndrome (англ.) // British Journal of Haematology (англ.)русск. : journal. — 2008. — Vol. 140, no. 5. — P. 552—561. — doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06971.x. — PMID 18275433.
7. Gu T.L., Mercher T., Tyner J.W., et al. A novel fusion of RBM6 to CSF1R in acute megakaryoblastic leukemia (англ.) // Blood (англ.)русск. : journal. — American Society of Hematology (англ.)русск., 2007. — Vol. 110, no. 1. — P. 323—333. — doi:10.1182/blood-2006-10-052282. — PMID 17360941. (недоступная ссылка)
8. Mercher T., Coniat M.B., Monni R., et al. Involvement of a human gene related to the Drosophila spen gene in the recurrent t(1;22) translocation of acute megakaryocytic leukemia (англ.) // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America : journal. — 2001. — May (vol. 98, no. 10). — P. 5776—5779. — doi:10.1073/pnas.101001498. — PMID 11344311.
9. Vartiainen M.K., Guettler S., Larijani B., Treisman R. Nuclear actin regulates dynamic subcellular localization and activity of the SRF cofactor MAL (англ.) // Science : journal. — 2007. — June (vol. 316, no. 5832). — P. 1749—1752. — doi:10.1126/science.1141084. — PMID 17588931.
10. Hitzler, J.K. Acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome (неопр.) // Pediatric blood & cancer. — 2007. — Т. 49, № 7 Suppl. — С. 1066—1069. — doi:10.1002/pbc.21353. — PMID 17943965.
11. Lei Q., Liu Y., Tang S.Q. [Childhood acute megakaryoblastic leukemia] (Chinese) // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. — 2007. — Т. 15, № 3. — С. 528—532. — PMID 17605859.
12. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms (англ.) // Blood (англ.)русск. : journal. — American Society of Hematology (англ.)русск., 2002. — Vol. 100, no. 7. — P. 2292—2302. — doi:10.1182/blood-2002-04-1199. — PMID 12239137. (недоступная ссылка)
13. Huret JL . t(1;22)(p13;q13) Архивировано 3 июля 2008 года.. AtlasGenetCytogenetOncolHaematol.
14. Cuneo A, Cavazzini F, Castoldi GL . Acute megakaryoblastic leukemia (AMeGL), M7 acute non 1 Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W. (eds.). World Health Organization Classification of Tumors. // Pathology and Genetics of Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2001.
15. Lowenberg B., Downing J. R., Burnett A. Acute myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. — 1999. — P. 341.
16. Duchayne E., Fenneteau O., Pages M. P. et al. Acute megakaryoblastic leukaemia: a national clinical and biological study of 53 adult and childhood cases by the Groupe Francais d'Haematologie Cellulaire (GFHC) // Leuk. Lymphoma. -2003.- 44(1).
17. Абдулкадыров К.М. Гематология // Новейший справочник. — Санкт-Петербург, 2004 г.
18. Методические рекомендации «Современные методы диагностики острых лейкозов у детей и взрослых», Минск, 2001 г.
19. Lymphocytic leukemia (M7-AN)
20. Диагностика и лечение острых порфирий. Клинические рекомендации национального гематологического сообщества/ под ред. Я.С. Пустовойт, С.К. Кравченко, Р.Г. Шмакова, В.Г. Савченко. - 2018.
21. Лабораторная диагностика острой перемежающейся порфирии/ Карпова И.В., Сурин В.Л., Тагиев А.Ф., Пивник А.В.// Проблемы гематологии и переливания крови. - 1998 - №1.
22. Острая порфирия с полиневропатией и положительным эффектом лечения глюкозой/ Котов С.В., Сидорова О.П.// Медицинская генетика. — 2016 - №7.
23. Заболевания внутренних органов при манифестных и латентных нарушениях порфиринового обмена: Моногр./Б.Н.Кривошеев и др.

*Дорофеева Г. С.^{1,2}, Кобеляцкий Ю.Ю.²**КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»¹,**ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»²**м. Дніпро, Україна.*

АНАЛІЗ ЗМІН КОГНІТИВНОГО СТАТУСУ ОФТАЛЬМОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РЕГІОНАРНОЇ АНЕСТЕЗІЇ.

*Дорофеева А. С.^{1,2}, Кобеляцкий Ю.Ю.²**КП «Днепрпетровская областная клиническая офтальмологическая больница»¹,**ДУ «Днепрпетровская медицинская академия МОЗ Украины»²**г. Днепр, Украина.*

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА У ОФТАЛЬМОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ.

*Dorofeeva A.^{1,2}, Kobelyatsky Yu.Yu.²**¹KP "Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmology Hospital"**²SE "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine",**Dnipro, Ukraine.*

ANALYSIS OF CHANGES IN THE COGNITIVE STATUS OF OPHTHALMIC PATIENTS USING REGIONAL ANESTHESIA.

Резюме. Когнітивної дисфункції в післяопераційному періоді у офтальмохірургічних пацієнтів важлива та цікава тема. Ці пацієнти мають зниження когнітивних функцій внаслідок зниження та втрати зору. Після терапевтичного лікування, численних болючих маніпуляцій настає черга оперативного втручання під загальною анестезією. Анестезія є фактором що підвищує ризик поглиблення та розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД). Втілення в практику мультимодального методу знеболення з використанням регіонарної анестезії як одного з компонентів, надає можливість мінімізувати ПОКД. Факторами що модифікуються є використання опіоїдів та бензодіазепінів, тривала та надмірно глибока седація, інвазивні методи терапії та моніторингу. Наявність регіонарної анестезії надає можливість знизити кількість використаних наркотичних анагетиків. Тому у післяопераційному періоді ми спостерігаємо менш виражені прояви когнітивного дефіциту, більш ранню активацію пацієнтів. Метою нашої роботи було дослідження впливу різних методів анестезії, в тому числі з доповненням класичної схеми анестезіологічного забезпечення блокадою крило-піднебінної ямки, на когнітивні функції у офтальмохірургічних пацієнтів після наскрізної кератопластики. Дослідження проводилось на базі КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня». Під спостереженням знаходились 73 пацієнти, яким виконано оперативне втручання з наскрізної кератопластики. Серед пацієнтів було 42 чоловіки (57,5%) і 31 жінка (42,5%), віком від 21 до 80 років, середній вік – 52,1±2,1 роки. Оцінювання проводилось за допомогою нейропсихологічного тестування за допомогою шкали лобних дисфункцій (FAB), короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) та тесту Лурія. Тестування проводилось у 5 етапів: напередодні (1 етап); через бобу годин (2 етап); через 24 години (3 етап) після оперативного втручання; на 7 добу (4 етап) після оперативного втручання; на 21 добу (5 етап) після оперативного втручання. Пацієнти були розподілені на дві групи. Першу групу (К) склали 45 пацієнтів, яким анестезіологічне забезпечення було виконано по схемі раніше прийнятої у лікарні (метод багатокомпонентної збалансованої анестезії з використанням фентанілу та сібазону у премедикації). У другій групі (Б), до якої увійшли 28 пацієнтів, вищеописана схема анестезіологічного забезпечення була доповнена виконанням блокади крило-піднебінної ямки. Інтраопераційний моніторинг пацієнтів в обох групах включав: неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ); частоти серцевих скорочень (ЧСС); пульсоксиметрію, визначення газів крові (кисню, вуглекислого газу та інгаляційного анестетика на вдиху і видиху). Контроль анагезії та глибини седації здійснювався за допомогою ANI (Analgesia Nociception Index, індекс анагезії при ноцицептивному впливі) та BIS (Bispectral index, Біспектральний індекс) моніторингу відповідно. Аналіз тестування пацієнтів за шкалою FAB показав, що зниження показників у групі К було більш вираженим та більш тривалим, ніж у групі Б. Середні показники групи Б досягли вихідного рівня менше ніж за тиждень після втручання, зі збільшенням початкових показників. Відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE у пацієнтів групи К до початкового рівня відбувалось повільно: на 21 добу після оперативного втручання відновлення когнітивних функцій відзначено у 53,3% пацієнтів, а у 46,7% показники залишилися нижче вихідного рівня. У групі Б відновлення когнітивних

функцій відбулось вже через тиждень після операції – середній бал дорівнював 24 порівняно з вихідним рівнем, з подальшим покращенням показників у 60,7% пацієнтів. Використання мультимодальних методів анестезії з використанням блокади крило-піднебінної ямки дозволяє досягти адекватного наркозу на тлі зменшення загального числа використаних препаратів аналгетика. Застосування регіонарної анестезії, як компонента мультимодального знеболення, дає можливість знизити вираженість та тривалість когнітивних дисфункцій.

Abstract. Cognitive dysfunction in the postoperative period in ophthalmic patients is an important and interesting topic. These patients have decreased cognitive function due to reduced vision loss. After therapeutic treatment, numerous painful manipulations, it is time for surgery under general anesthesia. Anesthesia is a factor that increases the risk of deepening and development of postoperative cognitive dysfunction (POCD). The implementation of a multimodal method of analgesia, using regional anesthesia as one of the components, provides an opportunity to minimize the negative impact of drugs intraoperatively. One of the factors in the development of modified PKD is the use of opioids and benzodiazepines, prolonged and excessively deep sedation, invasive methods of therapy and monitoring. The presence of regional anesthesia makes it possible to reduce the number of narcotic analgesics used. Therefore, in the postoperative period we observe less pronounced manifestations of cognitive deficit, earlier activation of patients. The aim of our work was to study the effect of various methods of anesthesia, including the addition of the classical scheme of anesthesia to block the pterygopalatine fossa, on the cognitive functions in ophthalmic patients after end-to-end keratoplasty. The study was conducted on the basis of KP "Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmological Hospital". There were 73 patients under observation who underwent surgery for end-to-end keratoplasty. Among the patients were 42 men (57.5%) and 31 women (42.5%), aged 21 to 80 years, mean age - 52.1 ± 2.1 years. Assessment was performed using neuropsychological testing using the Frontal Dysfunction Scale (FAB), the Short Mental Status Assessment Scale (MMSE), and the Luria Test. Testing was performed in 5 stages: the day before (stage 1), 6 hours after (stage 2) surgery, 24 hours (stage 3) after surgery, 7 days (4 stage) after surgery, 21 days (5 stage) after surgery surgical intervention. Patients were divided into two groups. The first group (K) consisted of 45 patients who underwent anesthesia according to the scheme previously adopted in the hospital (method of multicomponent balanced anesthesia using fentanyl and sibazone in premedication). In the second group (B), which included 28 patients, the scheme described above anesthesia was supplemented by blockade of the pterygopalatine fossa. Intraoperative monitoring of patients in both groups included: non-invasive measurement of blood pressure (BP), heart rate (HR); pulse oximetry; determination of blood gases (oxygen, carbon dioxide and inhalation anesthetic on inhalation and exhalation). Analgesia and depth of sedation were monitored by ANI (Analgesia Nociception Index) and BIS (Bispectral index) monitoring, respectively. Analysis of patient testing on the FAB scale showed that the decrease in group K was more pronounced and longer than in group B. The average values in group B reached baseline less than a week after the intervention, with an increase in baseline. Restoration of cognitive function on the MMSE scale in patients of group K to the initial level was slow: on the 21st day after surgery, the restoration of cognitive function was observed in 53.3% of patients, and in 46.7% the indicators remained below baseline. In group B, the restoration of cognitive functions occurred a week after surgery - the average score was 24 compared to baseline, with further improvement in 60.7% of patients. Thus, it can be argued that the use of multimodal methods of anesthesia using blockade of the pterygopalatine fossa allows to achieve adequate anesthesia against the background of reducing the total number of analgesic drugs used. The use of regional anesthesia as a component of multimodal anesthesia makes it possible to reduce the severity and duration of cognitive dysfunction.

Ключові слова: когнітивні функції, офтальмохірургія, блокада крило-піднебінної ямки.

Ключевые слова: когнитивные функции, офтальмохирургия, блокада крыло-небной ямки.

Keywords: cognitive function, ophthalmic surgery, blockade of the pterygopalatine fossa.

Прозорість фінансової діяльності: Ніхто з авторів не має фінансової зацікавленості в представлених матеріалах і методах.

Конфлікт інтересів відсутній.

Вступ. Вивчення когнітивної дисфункції в післяопераційному періоді у офтальмохірургічних пацієнтів важлива та мало освітлена тема. Ця категорія пацієнтів, від самого початку, має зниження когнітивних функцій внаслідок часткової або повної втрати зору. Анестезія є фактором що підвищує ризик поглиблення та розвитку ПОКД[1]. Втілення в практику мультимодального методу знеболення, з використанням регіонарної анестезії як одного з компонентів, надає можливість мінімізувати негативний вплив наркотичних засобів інтраопераційно. Адже, як відомо одним з факторів розвитку ПОКД що модифікується є використання опіоїдів та бензодіазепінів, тривала

та надмірно глибока седация, інвазивні методи терапії та моніторингу[2]. Наявність регіонарної анестезії надає можливість знизити кількість використаних наркотичних анальгетиків. Тому у післяопераційному періоді ми спостерігаємо менш виражені прояви когнітивного дефіциту, більш ранню активацію пацієнтів[3]. На підставі проведених спостережень бачимо, що використання мультимодальних методів анестезії з використанням блокади крило-піднебінної ямки дозволяє досягти адекватного наркозу на тлі зменшення загального числа використаних анальгетиків[4]. Це, у свою чергу, призводить до менш вираженого зниження когнітивних функцій

та раннього їх відновлення. Застосування регіонарної анестезії, як компонента мультимодального знеболення, дає можливість знизити прояви та тривалість когнітивних дисфункцій.

Метою нашої роботи було дослідження впливу різних методів анестезії, в тому числі з доповненням класичної схеми анестезіологічного забезпечення блокадою крило-піднебінної ямки, на когнітивні функції в офтальмохірургічних пацієнтів після наскрізної кератопластики.

Матеріал та методи дослідження: дослідження проводилось на базі КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня». Під спостереженням знаходились 73 пацієнти, яким виконано оперативне втручання з наскрізної кератопластики. Серед пацієнтів було 42 чоловіки (57,5%) і 31 жінка (42,5%), віком від 21 до 80 років, середній вік – 52,1±2,1 роки. З дослідження були виключені пацієнти, які мали в анамнезі будь які неврологічні захворювання, вживали психотропні речовини та алкоголь менш ніж за 6 місяців до проведення дослідження. Оцінювання проводилось за допомогою нейропсихологічного тестування за допомогою шкали лобних дисфункцій (Frontal Assessment Battery–FAB), короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination–MMSE) та тесту Лурія[5]. Тестування проводилось у 5 етапів:

- напередодні операції(1 етап);
- через 6 годин(2 етап);
- через 24 години(3 етап) після оперативного втручання;
- 7 доба (4 етап) після оперативного втручання;
- 21 доба (5 етап) після оперативного втручання.

З метою порівняння різних схем анестезіологічного забезпечення усі пацієнти були випадковим чином розподілені на дві групи. Першу групу (контрольна, К) склали 45 пацієнтів, яким анестезіологічне забезпечення було виконано по схемі раніше прийнятої у лікарні. Використаний метод багатокомпонентної збалансованої анестезії включав: на етапі премедикації – ондансетрон 4 мг, дексаметазон 4 мг, кеторолак 30 мг внутрішньовенно, сибазон 10 мг, фентаніл 0,1 мг внутрішньом'язово за 40 хвилин до операції. Індукцію до анестезії проводили пропофолом 2–2,5 мг/кг фракційно до досягнення клінічних симптомів наркозу, фентаніл 0,005% 0,1 мг. Інтубація трахеї після релаксації на тлі атракуріюбезилату 0,3-0,6 мг/кг. Підтримка анестезії забезпечувалась киснево-севофлурановою

сумішшю FiO₂50–55%, при потоці газової суміші, який не перевищував 1 л/хв. При появі гемодинамічних реакцій впродовж оперативного втручання використовувалось болюсне введення фентанілу по 0,1 мг в/в.

У другій групі (основна, Б), до якої увійшли 28 пацієнтів, вищеописана схема анестезіологічного забезпечення була доповнена виконанням блокади крило-піднебінної ямки[6]. За наступною методикою: пацієнт, лежачи на спині, повертав голову у протилежний бік відносно передбачуваного місця ін'єкції. Після визначення розташування переднього краю та нижнього краю скулової дуги. Там же проводиться вкол перпендикулярно шкірі, після досягнення голкою кістки, вона зісковзує у крило-піднебінну ямку. Після проведення аспіраційної проби введено: лідокаїну 2 % 2,0 мл та бупівокаїну 50мг.

Інтраопераційний моніторинг пацієнтів в обох групах включав:

- неінвазивне вимірювання артеріального тиску (АТ);
- частоти серцевих скорочень (ЧСС);
- пульсоксиметрію;
- визначення газів крові(кисню, вуглекислого газу та інгаляційного анестетика на вдиху і видиху).

Контроль анальгезії та глибини седації здійснювався за допомогою ANI та BIS моніторингу відповідно[7]. Ці показники в обох групах знаходились у межах норми.

Обробка статистичних даних проводилась за допомогою програми Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA). Враховуючи від закону розподілу кількісних даних, оціненого за критеріями Лілієфорса і Шапіро-Уїлка, використовували параметричні або непараметричні методи. Для опису і порівняння нормально розподілених даних застосовували середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m), критерій Стьюдента для незалежних вибірок(t), в інших випадках – медіану (Me), міжквартильний розмах (25%; 75%), критерії Манна-Уїтні (U) та Вілкоксона (W). Порівняльна оцінка відносних показників проводили за допомогою критерію Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Рівень, який статистично значимий - $p < 0,05$ (5%)[8].

Результати та їх обговорення.

На початку дослідження обидві клінічні групи були статистично порівняними ($p > 0,05$) за вікостатевими характеристиками, вихідними показниками гемодинаміки та когнітивних функцій (табл. 1).

Загальна характеристика пацієнтів контрольної і основної груп на початку дослідження (M±m)

| Показник | | Група К (n=45) | Група Б (n=28) |
|---|----------|----------------|----------------|
| Стать, абс./% | чоловіча | 26/ 57,8 | 16/ 57,1 |
| | жіноча | 19/ 42,2 | 12/ 42,9 |
| Вік, роки, M±m | | 49,5±2,5 | 56,1±3,5 |
| САТ, мм рт. ст., M±m | | 136,4±3,5 | 135,6±3,7 |
| ДАТ, ммрт. ст., M±m | | 79,7±1,8 | 79,1±1,9 |
| MMSE, бал, Me (25%; 75%) | | 24 (23; 25) | 24 (22; 24) |
| FAB, бал, Me (25%; 75%) | | 14 (13; 15) | 14 (13; 15) |
| Тест Лурія «10 слів», кількість слів, Me (25%; 75%) | | 9 (8; 10) | 9 (8; 10) |

Примітка. $p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами за критеріями χ^2 , Стьюдента та Манна-Уїтнідля нез'язаних вибірок.

Показники глибини анестезії (BIS) впродовж оперативного втручання в обох групах дослідження підтримувалися на рівні 30-40 ум.од. ($p > 0,05$ між групами). Показники глибини седатції в групах теж не відрізнялись, та знаходились у межах оптимальних показників. Середня кількість фентанілу у групі К склала 5,26(±0.26), а в групі Б- 4,0 (±0,21).

Аналіз динаміки показників когнітивних функцій у клінічних групах на різних етапах дослідження показав більш виражене зниження когнітивних функцій у пацієнтів контрольної групи

(табл. 2). Тестування пацієнтів через 6 годин після оперативного втручання показало зниження бальної оцінки психічного статусу за шкалою MMSE одразу на 7 балів або на 29,2% від вихідного рівня ($p < 0,001$), за шкалою лобної дисфункції FAB – на 6 балів або на 42,9% ($p < 0,001$). За тестом Лурія, призначеному для визначення обсягу короткочасної і відстроченої пам'яті, пацієнти змогли відтворити лише половину запропонованих слів – 5 (4;6) слів проти 9 (8;10) слів напередодні операції ($p < 0,001$).

Таблиця 2.

Динаміка середніх показників когнітивних функцій в залежності від етапу дослідження в групах К та Б Me (25; 75).

| Етап/ метод | MMSE, бал | | FAB, бал | | Тест Лурія «10 слів» | |
|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------|
| | група К | група Б | група К | група Б | група К | група Б |
| Напередодні | 24 (23; 25) | 24 (22; 24) | 14 (13; 15) | 14 (13; 15) | 9 (8; 10) | 9 (8; 10) |
| Через 6 год. | 17 ** (15; 18) | 19 ** (17; 20) | 8 ** (7; 10) | 10 ** (9; 12) | 5 ** (4; 6) | 7 ** (6; 7) |
| Через 1 добу | 20 ** (18; 21) | 22 * (20; 23) | 10 ** (9; 12) | 13 * (11; 15) | 6 ** (6; 7) | 8 * (7; 9) |
| Через 7 діб | 22 ** (20; 23) | 24 (22; 25) | 13 ** (11; 14) | 16 * (14; 17) | 8 * (7; 9) | 9 (8; 10) |
| Через 21 добу | 23 (22; 25) | 25 ** (24; 25) | 14 (13; 16) | 16 ** (15; 17) | 9 (8; 10) | 9 (9; 10) |

Примітки: 1. Дані представлені як Me (25%; 75%); 2. Вірогідні відмінності порівняно з початковим рівнем: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ (за W-критерієм Вілкоксона)

В групі Б зниження когнітивних функцій в ранньому післяопераційному періоді було менш вираженим – медіанний показник за шкалою MMSE зменшився на 5 балів (на 20,8%; $p < 0,001$), за шкалою FAB – на 4 бали (на 28,6%; $p < 0,001$), за тестом Лурія – на 2 слова (на 22,2%; $p < 0,001$).

Відновлення стану центральної нервової системи до початкового рівня у пацієнтів групи К відбувалось повільно. Тільки через 3 тижні після оперативного втручання повне відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE відзначено у 53,3% (n= 24) пацієнтів, а у 46,7% (n= 21) показники залишилися нижче вихідного рівня. У групі Б відновлення когнітивних функцій відбулось вже через тиждень після операції –

середній бал дорівнював 24 (22;25); $p > 0,05$ порівняно з вихідним рівнем, з подальшим покращенням показників у 60,7% пацієнтів (n= 17). Покращення когнітивних функцій у пацієнтів офтальмохірургічного профілю невідривно пов'язано, в тому числі із покращенням зору.

Отже, на тлі статистично порівняних показників психічного статусу за шкалою MMSE у групах на початку дослідження ($p > 0,05$), у післяопераційному періоді відзначено кращі темпи відновлення когнітивних функцій і загальні інтегральні оцінки в групі пацієнтів із застосуванням в схемі анестезіологічного забезпечення блокади крило-піднебінної ямки (рис. 1).

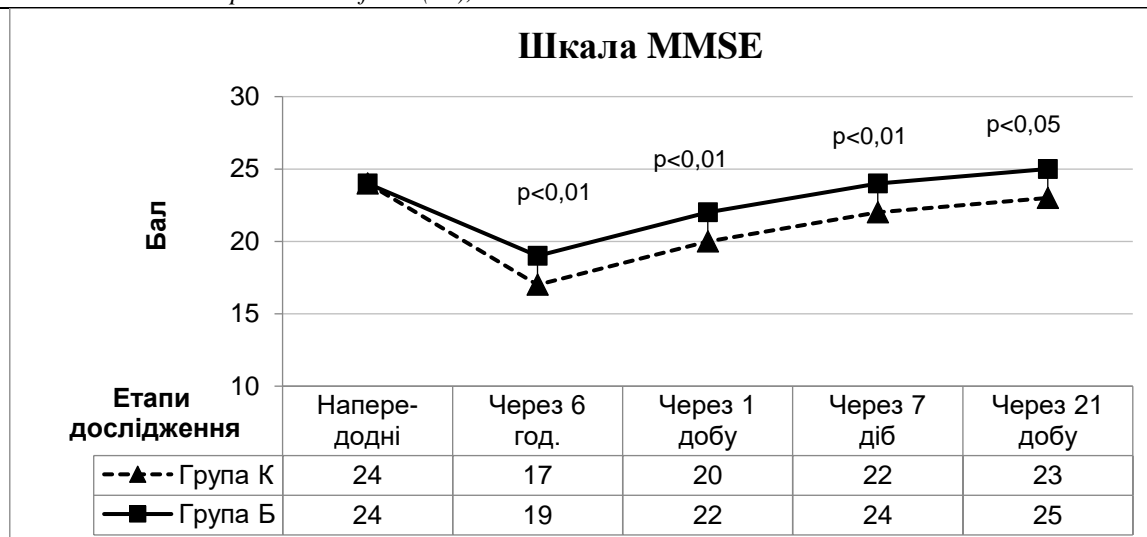


Рис. 1. Порівняння середньої (Me) бальної оцінки когнітивних функцій за шкалою MMSE в групах К та Б на різних етапах дослідження: p – рівень статистичної значимості різниці показників між групами.

Порівняння динаміки відновлення лобних функцій у післяопераційному періоді за шкалою FAB також показало кращі результати у пацієнтів групи Б (табл. 2, рис. 2). Середні показники бальної оцінки за шкалою FAB в цієї групі досягли вихідного рівня менше ніж за тиждень після втручання, зі збільшенням початкових показників у 71,4% ($n=20$) і у 82,1% ($n=23$) пацієнтів на 7 і 21

добу спостереження відповідно. У контрольній групі із застосуванням класичної схеми анестезіологічного забезпечення через 21 добу після оперативного втручання відновлення лобних функцій до початкового рівня відзначалося у 20,0% ($n=9$) пацієнтів, покращення – у 44,4% ($n=20$), а збереження нижчого рівня – у 35,6% ($n=16$) пацієнтів.

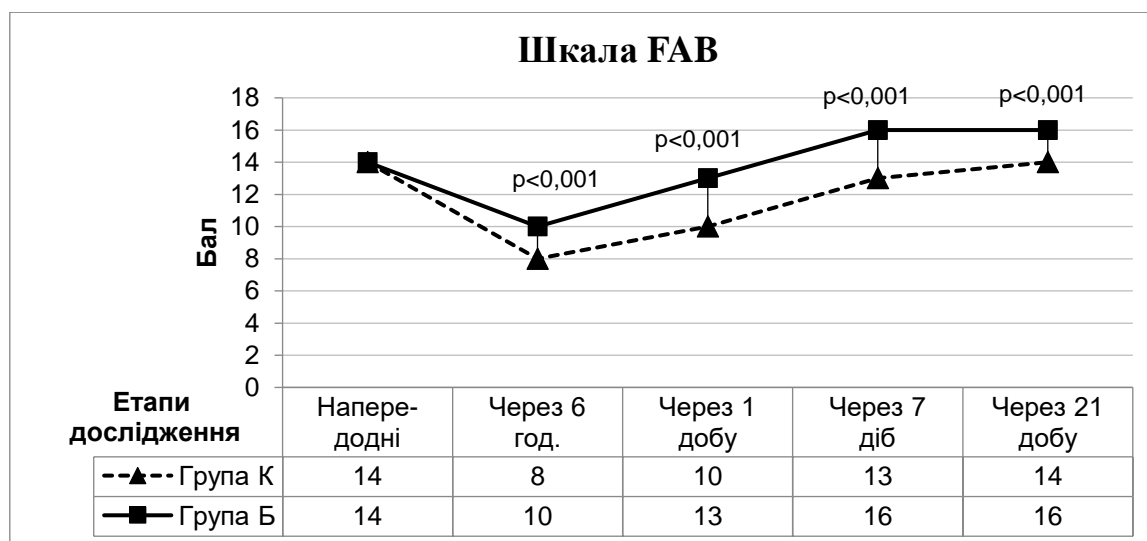


Рис. 2. Порівняння середньої (Me) бальної оцінки когнітивних функцій за шкалою FAB в групах К та Б на різних етапах дослідження: p – рівень статистичної значимості різниці показників між групами.

Результати аналізу післяопераційної динаміки показників, що характеризують обсяг короткочасної і відстроченої пам'яті, у пацієнтів

офтальмохірургічного профілю продемонстрували тенденції, аналогічні вищеописаним (табл. 2, рис. 3).

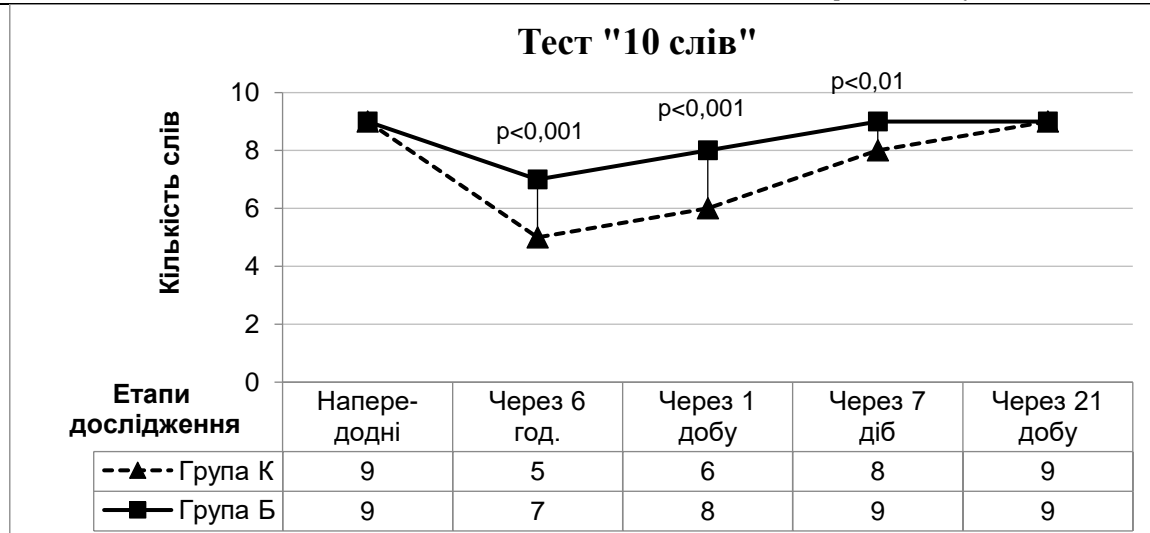


Рис.3. Порівняння середньої (Me) кількості відтворених слів за методикою Лурія в групах К та Б на різних етапах дослідження: p – рівень статистичної значимості різниці показників між групами.

При використанні регіонарної блокади крило-піднебінної ямки у комплексі анестезіологічного забезпечення відбувається нетривале (впродовж кількох діб) і менш виражене зниження показників, ніж при застосуванні класичної схеми. Збереження знижених показників через 21 добу після оперативного втручання відзначалося лише у 2 літніх пацієнтів (7,1%) у групі Б і майже у чверті пацієнтів (12 осіб – 26,7%) контрольної групи ($p<0,05$).

Висновки:

1. Аналіз тестування пацієнтів за шкалою FAV показав більш виражене зниження показників у групі К, тобто в тих випадках, коли використовувалась загальна анестезія без додавання регіонарної. Через 21 добу після оперативного втручання відновлення лобних функцій до початкового рівня відзначалося у 20,0% обстежених, покращення – у 44,4%, а збереження нижчого рівня – у 35,6% пацієнтів. Середні показники в групі Б досягли вихідного рівня менше ніж за тиждень після втручання, зі збільшенням початкових показників у 71,4% і у 82,1% пацієнтів на 7 і 21 добу спостереження відповідно.

2. Відновлення когнітивних функцій за шкалою MMSE у пацієнтів групи К до початкового рівня відбувалось повільно: на 21 добу після оперативного втручання відновлення когнітивних функцій відзначено у 53,3% пацієнтів, а у 46,7% показники залишилися нижче вихідного рівня. У групі Б відновлення когнітивних функцій відбулось вже через тиждень після операції – середній бал дорівнював 24 (22;25) порівняно з вихідним рівнем, з подальшим покращенням показників у 60,7% пацієнтів.

3. Таким чином, на цьому етапі можна стверджувати, що використання мультимодальних методів анестезії з використанням блокади крило-піднебінної ямки дозволяє досягти адекватного наркозу на тлі зменшення загального числа використаних препаратів анагетика. Це, у свою чергу, призводить до менш вираженого зниження

когнітивних функцій та раннього їх відновлення. Застосування регіонарної анестезії, як компонента мультимодального знеболення, дає можливість знизити вираженість та тривалість когнітивних дисфункцій.

Перелік використаної літератури:

- Новицкая-Усенко Л.В., Криштафор А.А., Тютюнник А.Г. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнение общей анестезии. Значение ранней фармакологической нейропротекции// Медицина неотложных состояний -2017. - 2 (65).С.24-31.[L.V. Novotskaya-Usenko, A.A. Krishtafor, A.H.Tiutunnik. Post-operative cognitive dysfunction as a complication of general anesthesia. The importance of early pharmacological neuroprotection. //Emergency Medicine .2015;2(65) .С.24-31.(in Russ)].
- Новицкая-Усенко Л.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача анестезиолога// Медицина неотложных состояний .2017.-4(83).[Novotskaya-Usenko L.V. Post-operative cognitive dysfunction anesthesiologist's practice//Emergency Medicine -2017.-4(83)(in Russ)]
- Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Салмина А.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение)//Методическое пособие для врачей. Красноярск.2005.-95с.[Shnayder N.A., Shprach V.V. Postoperative cognitive dysfunction(diagnosis,prevention,treatment).-Toolkit for doctors.-Krasnoyarsk-2005.-95 с.(in Russ.)]
- Усенко Л.В., Ризк Шади Эйд, Криштафор А.А.,Канюка Г.С. Профилактика и коррекцияпослеоперационныхкогнитивныхдисфункций у большихпожилоговозраста//Международныйневрологический журнал.-2008.-№3(19).-С.99-110;[L.V. Novotskaya-Usenko, A.A. KrishtaforPreventionandcorrectionofpostoperativedysfunctioninelderlypatients//InternationalNeurologicalJournal.-2008.-№3(19).-P.99-110(in Russ.)].

5. Криштафор А.А., Йовенко И.А., Черненко В.Г., Клименко К.А., Криштафор Д.А. Особенности когнитивных нарушений при ранениях, полученных в условиях боевых действий. Медицина неотложных состояний. 2018. №2 (81). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.2.81.2017.99701>

6. Щуко А.Г., Юрьева Т.Н., Олещенко И.Г. Роль крылонёбной блокады в программе ранней реабилитации детей после хирургии врождённой катаракты // Офтальмологические ведомости.

2017.–Т. 10. – № 4.–С.18–23. doi: 10.17816/OV10418-23

7. Ayvardgi A.A., Kobeliatskyu Yu.Yu. ANI-monitoring in assessing the effectiveness of the anesthetic management for plastic surgery of the nose. Emergency medicine. 2018. №1(88). P. 103-107. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.1.88.2018.124975>

8. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев. 2017.-578 с.

Малгаждарова Б.С.¹, Казбекова Г.К.²
«Медицинский университет Астана»,
кафедра акушерства и гинекологии¹ кафедра Основ медицины²,
г.Нур - Султан, Республика Казахстан

ПРОФИЛАКТИКА РОДОВЫХ ТРАВМ, ЗАЛОГ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ ДЕТЕЙ

Malgazhdarova B., Kazbekova G.

BIRTH INJURY PREVENTION, GUARANTEE OF DISABILITY FOR CHILDREN

Аннотация Проведен анализ показаний к кесареву сечению со стороны плода в условиях оказания 2-ого уровня перинатальной помощи. Частым показанием к операции явились - тазовое предлежание и дистресс плода. Правильно выбранная и своевременно проведенная операция кесарево сечение способствовала не допустить родовую травму новорожденного, следовательно, и инвалидности в перинатальном периоде.

Abstract The analysis of indications to the caesarean section from the side of the fetus in conditions of rendering the 2nd level of perinatal care was carried out. A frequent indication for the operation were breech birth and fetal distress. Correctly selected and timely operation of the cesarean section helped to prevent the birth injury of the newborn, consequently, and to disability in a perinatal period.

Ключевые слова: роды, кесарево сечение, родовая травма новорожденного, перинатальный период, инвалидность у детей, ДЦП, профилактика.

Keywords: cesarean section, birth injury of a newborn, perinatal period, child disability, cerebral palsy, prevention.

Введение. Проблема детской инвалидности является актуальной во всем мире. По данным ВОЗ инвалиды составляют 10% населения земного шара, из них 120 мл. дети и подростки. Современное акушерство стремится не только к значительному снижению показателей материнской и перинатальной смертности, но и к уменьшению перинатальной заболеваемости и инвалидизации детей, рожденных от матерей с низким индексом здоровья [1]. Несмотря на усовершенствование ведение родов частота травматизма остается достаточно высокой [2]. По данным ВОЗ основными причинами смерти новорожденных являются преждевременные роды и низкая масса тела при рождении, инфекции, асфиксия и родовые травмы. На долю этих причин приходится почти 80% случаев смерти [3,4]. По данным академика Серова В.Н. (2014) в России ежегодно рождается 50000 детей, которые оказываются инвалидами с детства. Большая часть из них пострадала вследствие генетических причин, около 12–15% родились больными в результате воздействия неблагоприятных факторов во время беременности, 2–3% новорожденных с тяжелой патологией пострадали при

травматических родах вследствие их длительности, упорных стимуляций родовой деятельности, использования травматических родоразрешающих операций – экстракции плода за ножку, наложение акушерских щипцов, вакуум экстракции [5]. В современной акушерской практике диагноз родовая травма ставится примерно 10% новорожденным. Как показывает опыт, у 90% из опрошенных матерей с детьми ДЦП искусственно вызывали и ускоряли роды или делала экстренное кесарево, когда на фоне стимуляции развивалась угроза жизни для плода. Такое искусственно вызванное течение родового процесса опасно в первую очередь нарушениями кровообращения и родовой травмой плода, что ведёт к повреждению ЦНС плода. Родовая травма центральной нервной системы – это глубокое изменение, которые, прежде всего, происходят в головном мозге. Профессор Александр Ратнер, известный ученый и врач, детский невролог, впервые в бывшем Советском Союзе обратил внимание на ведущую роль родовых травм среди причин многих серьезных заболеваний у детей, в том числе приводящих к инвалидности. Подобные повреждения в первые часы жизни человека, могут

стать жизнеопределяющими. Родовые травмы по данным основоположника этого направления в медицине (родовой травматизм) профессора А. Ратнера составляли 70-80%. По его данным, кесарево сечение дает родовые травмы в 100% случаев. Однако, в современной перинатологии к этому вопросу отношение иное. По данным ВОЗ при определенном уровне оперативного родоразрешения путем кесарева сечения можно повлиять на улучшения перинатальных показателей, в частности можно уменьшить смертность детей в перинатальном периоде.

Цель работы - анализ показаний кесарева сечения со стороны плода и влияние на травматизм новорожденного.

Материалы и методы. Исследование проводилось в основной клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №2 АО «Медицинский

университет Астана». Материалом послужили беременные родоразрешенные путем операции кесарева сечения в Акмолинской областной больнице №2 (АОБ) за 2016-2018гг. Метод исследования включали проспективное клиническое наблюдение, выкопировка данных истории родов и истории развития новорожденного, операционного журнала, использовался слепой метод отбора, для анализа взят каждый шестой случай из родоразрешенных путем операции кесарева сечения.

Результаты. Всего проанализированы 70 истории родов, родоразрешенные путем операции кесарева сечения. В 1 таблице приведены основные показатели за три года родильного отделения АОБ №2. В связи тем, что учреждение стало многопрофильной, с 2019 года больница переходит на 3 уровень оказания перинатальной помощи.

Таблица 1

Основные показатели родильного отделения за 2016-2018 годы.

| Нозология | 2016г % | | 2017г % | | 2018г % | |
|--|---------|------|---------|------|---------|------|
| | 1959 | | 1837 | | 2029 | |
| Количество родов | 1499 | 76,5 | 859 | 46,8 | 1301 | 64,1 |
| Физиологические роды | 72 | 3,7 | 88 | 4,8 | 79 | 3,9 |
| Преждевременные роды | 255 | 13,0 | 201 | 10,9 | 262 | 12,9 |
| Роды крупным плодом | 36 | 1,8 | 31 | 1,7 | 45 | 2,2 |
| Тазовое предлежание | 31 | 1,6 | 39 | 2,1 | 47 | 2,3 |
| Анатомический и клинически узкий таз | 384 | 19,6 | 383 | 20,8 | 422 | 20,8 |
| Кесарево сечение | 9 | 0,5 | 3 | 0,2 | 3 | 0,1 |
| Акушерские щипцы | - | - | - | - | 2 | 0,09 |
| Послеоперационное осложнение(расхождение швов) | | | | | | |

Как видно из таблицы, количество родов стабильно в течение 3 лет. Однако, количество оперативного метода родоразрешения путем кесарева сечения не имеет тенденции к уменьшению, и за последние 2 года его частота составила 20,8 %. С переходом МОБ № 2 на оказание 3-го уровня перинатальной помощи ожидается дальнейшее увеличения оперативного метода родоразрешения. В учреждение по показаниям накладываются акушерские щипцы, хотя их количество не так много, отмечено снижения щипцов в 5 раз и ни в одном случае не была травмы новорожденного. При оказании перинатальной помощи строго соблюдались клинические протоколы диагностики и лечения, утвержденные МЗ РК.

Возраст наблюдаемых был от 19 до 40 лет. По паритету первородящих 15 и повторнородящих 45. Количество повторнородящих в 3 раза выше связи тем, что беременные оперировались по поводу рубца на матке, так как предыдущие роды завершались операцией кесарева сечения. Из 26 случаев у одной 3 рубца, трех два рубца и у остальных один рубец на матке. В клинике в последние 5 лет практикуется роды через естественные родовые пути женщинам с рубцом на матке строго по показаниям. В исследуемой группе 90% пациентки имели отягощенный соматический анамнез. В структуре заболеваемости самой частой патологией оказалась – анемия, включая и тяжелой

степени (Hb – 43 г/л) у одной беременной, которой потребовалась особая подготовка перед операцией. Изучение гинекологического анамнеза показало, что в структуре заболеваний ведущее место занимала патология шейки матки - 32,8%, среди них у каждой второй, патология носила изолированный характер без воспалительных изменений – эктопия шейки матки. Наиболее отягощенным оказался акушерский анамнез: самым частым осложнением было самопроизвольное прерывание беременности. Наличие преэклампсии при предыдущей беременности и крупные размеры плода явились показанием для оперативного родоразрешения. Течение настоящей беременности носило осложненный характер у 82,9%, в структуре ведущее место занимала угроза прерывания беременности. Она была отмечена у 42,8%, причем патология имела рецидивирующее течение у каждой второй беременной. Оценка состояния плода продемонстрировала наличие нарушения плодово-плацентарного кровообращения I и II степени по данным доплерометрии. Показанием для операции кесарева сечения в основном был рубец на матке. Со стороны плода - это тазовое предлежание -13(18,6%) , крупный плод -4(5,7%) в том числе один плод гигант -5600,0 и дистресс плода по данным непрерывного кардиомониторного наблюдения 6(8,6%). В 2-х случаях операция кесарева сечения проведено при

сроке беременности 27-28 недель (в одном случае полное предлежание плаценты, в другом случае - преэклампсия), недоношенные дети сразу же переведены в ННЦМД для дальнейшего выхаживания. Все новорожденные извлекались без затруднения, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов (удовлетворительное состояние). В ходе динамического наблюдения в раннем неонатальном периоде ни у одного новорожденного не была диагностирована родовая травма. Все дети выписаны домой с матерями в соответствующие ранние сроки (4-6 сутки после операции) из родильного отделения.

Обсуждение и заключение. Как отметил академик Серов В.Н и мы согласны, что правильно выбранный показаний к кесареву сечению свидетельствует о важном значении этой операции в перинатальном акушерстве. Возможность в нужное время закончить беременность без значительного ущерба для здоровья матери и ребенка позволяет сохранить не только жизнь, но и предупредить возможное травмирование ребенка. Более широкое использование родоразрешения путем кесарева сечения изменило ситуацию с родовой травмой. В настоящее время считается нежелательными родоразрешающие акушерские операции, кроме кесарева сечения, а для срочного родоразрешения – исключением. Разумное расширение показаний к кесареву сечению значительно уменьшило акушерский травматизм в

виде повреждения спинного мозга, твердых мозговых оболочек, костной системы у плода. Таким образом, родовая травма у новорожденного определяется оптимально выбранным методом и акушерской тактикой. Выводы. Показанием к кесареву сечению со стороны плода в АОБ №2 явилось – тазовое предлежание и дистресс плода. Правильно выбранное показание и своевременно проведенная операция кесарево сечение способствует исключению родовой травмы у новорожденного. Это является залогом профилактики инвалидности у детей. Удалось снизить перинатальную смертность в 1,2 раза.

Литература.

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Медиабюро Status Prfesens.- 2011. – 688р.в
2. Кулаков В.И., Бутова Е.А. Акушерский травматизм. . М.: МИА.- 2003.- 136 с.
3. Новорожденные: снижение смертности Информационный бюллетень № 333 <http://28.02.2017>
4. Чекмарова Д.В., Вечеркин. Мониторинг клинических проявлений скелетной родовой травмы. – Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017.- №2.-С.45-48
5. Серова В.Н. Кесарево сечение в системе перинатального акушерства. 27.08.2014. www.rmj.ru

**Летифов Гаджи Муталибович¹,
Костоева Зарета Абасовна²,
Чеботарева Юлия Юрьевна¹**

Летифов Гаджи Муталибович, профессор, д-р мед наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой.
Тел.: 89094381113; ORCID: 0000-0002-5094-7599

Костоева Зарета Абасовна, к.м.н.
366700, Республика Ингушетия, г. Магас, проспект И.Б. Языкова 7,
Ингушский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии,
докторант ФГБОУ РостГМУ Минздрава России.
Тел.: 89280965606; ORCID: 0000-0003-2349-3488

Доцент Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра акушерства и гинекологии №2, доцент.
Тел.: 89281006055; ORCID: 0000-0001-9609-0917

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВОСПАТИТЕЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕВОЧЕК

Prof. Gadgy M. Letifov, MD, PhD, DMedSci
344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29,
Federal state budgetary educational institution of higher professional education
"Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation,

Аннотация. В настоящее время возникает необходимость разработки междисциплинарных подходов к ведению девочек дошкольного возраста с воспалительными заболеваниями вульвы и влагалища на фоне инфекции мочевых путей. С целью изучения особенностей коморбидной симптоматики вульвовагинита (ВВ) у пациенток с инфекциями мочевых путей (ИМП) проведено проспективное контролируемое исследование у 107 девочек в возрасте 3-6 лет, из них: 1 группа (n=45) – пациентки с ВВ на фоне рекуррентной ИМП; 2 группа (n=32) – пациентки с изолированной формой ВВ; 3 группа (n=30) – девочки 1, 2 групп здоровья. Выявлено, что у пациенток с сочетанным ВВ и ИМП, в сравнении с пациентками с изолированным ВВ, чаще отмечались болезненное мочеиспускание, дискомфорт в области гениталий, серозные (35,7%) и слизисто-гнойные (55,6%) влагалищные выделения, петехиальные высыпания, синехии малых половых губ, анатомические (пролапс уретры, близкое расположение наружного отверстия уретры ко входу во влагалище) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры, истончение краев гименального отверстия и высокая частота бахромчатого строения гимена ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рекуррентные инфекции мочевых путей, вульвовагинит, девочки

Разработка комплексных междисциплинарных подходов в диагностике сочетанных урогенитальных воспалительных заболеваний у девочек дошкольного возраста имеет актуальное значение [1]. Ряд авторов отмечает тенденцию к росту рецидивирующего течения бактериального вульвовагинита (ВВ) у девочек дошкольного возраста при инфекциях мочевых путей (ИМП) [2, 3, 4, 5]. В последние годы отмечается рост ИМП у девочек [6, 7]. Отмечают, что использование антибиотиков и антисептиков не снижает частоту рецидивов ВВ у пациенток с ИМП дошкольного возраста [7, 8]. ВВ у девочек дошкольного возраста всегда требует проведения дифференциальной диагностики, включая уточнение характера ИМП [9, 10]. Роль ИМП в развитии ВВ в дошкольном возрасте очевидна [11, 2-5]. ИМП - самые распространенные нефрологические заболевания у девочек, дебютирующие с дошкольного возраста [12]. Диагностика, связанная с проблемами коморбидности симптоматики сочетанных ВВ, вызывает определенные трудности. Так, при рецидивирующем течении ВВ у девочек с ИМП часто отмечаются синехии малых половых губ (СМПГ) [9]. Однако полагают, что в образовании СМПГ основная роль принадлежит нюансам интимной гигиены девочки и местной аллергической реакции [13]. Выделения из влагалища – основной симптом ВВ у девочек, характер определяет степень тяжести ВВ [7, 9]. При этом сами нарушения мочевого тракта также могут вызывать ВВ. Так у девочек дошкольного возраста наличие эктопического мочеточника может

вызвать хроническое раздражение вульвы и усиление выделений [12].

Следует обратить внимание на пролапс уретры у девочек дошкольного возраста [14]. Дети с пролапсом уретры нередко отмечают кровотечение, дизурию и/или затруднение мочеиспускания. С пролапсом уретры легко спутать ботриоидную саркому, возникающую в дистальном отделе уретры или уретороцеле, при этом необходима консультация детского уролога [14]. При наличии персистенции пролапса может необходимо исключить полип уретры [14]. Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности изучения проблем коморбидной симптоматики вульвовагинита у девочек дошкольного возраста с ИМП.

Цель исследования: изучить особенности коморбидной симптоматики вульвовагинита у девочек дошкольного возраста, страдающих инфекциями мочевых путей.

Материалы и методы.

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено в ГБУ «Центр охраны материнства и детства» (ЦОМД) г. Назрань, РИ (гл. врач - Кодзоева Э. Б.) и в Назрановской женской консультации при ГБУ «Республиканская поликлиника» (зав. женской консультацией - Тангиева М. Ю.) в 2013-2018 гг.. Было обследовано 107 девочек в возрасте 3-6 лет, из них: 1 группа (n=45) – пациентки с ВВ на фоне рекуррентной неосложненной ИМП (ВВ+ИМП); 2 группа (n=32) – пациентки с изолированной формой ВВ (иВВ); 3 группа (n=30) – девочки 1, 2 групп здоровья. Диагноз ИМП верифицировался в

условиях педиатрического участка наблюдения, включая общедоступные методы диагностики, такие как общий анализ мочи, анализы мочи по Нечипоренко, проба Зимницкого, УЗИ мочевого пузыря, почек, определение функции очищения (мочевина, креатинин крови), бактериологическое исследование мочи, по показаниям экскреторную урографию, микционную цистоуретрографию, урофлоуметрию, статическую сцинтиграфию почек.

Проводили специализированное гинекологическое обследование, включая осмотр

Статистическая обработка выполнена с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток в 1 группы составил $4,4 \pm 0,2$, 2 группы — $4,3 \pm 0,2$ года и контрольной группы — $4,4 \pm 0,19$ года и был аналогичным ($p=0,34$).

Выявлено, что болезненное мочеиспускание наблюдалось у 62 % пациенток с ИМП 1 группы и отсутствовало у пациенток с изолированным вульвовагинитом. ВВ практически у всех девочек с ИМП сопровождался лейкоцитурией (100%), значимо частым дискомфортом в области гениталий (48,9% случаев против 8,8% во 2 группе, $p<0,05$), значимо реже, чем у пациенток 2 группы, отмечались жалобы на выделения из половых путей (55,6% против 100%, $p=0,017$). Общая слабость, утомляемость, нарушение сна выявлялись только при сочетанных ВВ у девочек 1 группы. Установлено, что у пациенток с ИМП чаще отмечались серозные влагалищные выделения (35,7%) или слизисто-гнойные (55,6%). Диффузный характер гиперемии в области вульвы чаще отмечался у пациенток 2 группы, по сравнению с пациентками с ИМП (93,8% против 52,4%, соответственно, $p=0,012$). При этом, у пациенток с ИМП, в сравнении с пациентками 2 группы, значимо чаще выявлялись петехиальные высыпания (47,6% против 6,2%, соответственно, $p=0,0015$) и отек в области гениталий (85,7%, против 46,9%, соответственно, $p=0,0025$), СМПГ (28,4% против 12,5%, соответственно, $p=0,0023$), имели место анатомические (пролапс уретры, уретеро-вагинальный рефлюкс(УВР)) и воспалительные изменения (отек, гиперемия) в области уретры. Установлено, что анатомически нормальные формы гимена встречались у пациенток с ИМП реже, чем у пациенток с изолированным ВВ и девочек контрольной группы, при этом в данной когорте пациенток отмечались истончение краев гименального отверстия, высокая частота ворсинчатого гимена.

При выполнении ректо-абдоминального исследования у пациенток перспективных групп каких-либо нарушений внутренних гениталий не установлено.

Рецидивирующее течение ВВ у девочек часто отмечается в сочетании с ИМП [4, 5, 6]. Клинические признаки ВВ во многом имеют сходные черты и укладываются в общее представление о воспалительном процессе вульвы и влагалища, иногда зависящего от патогенного фактора [7]. Типичными являются умеренные боли, зуд в генитальной области, жжение при мочеиспускании и выделения из половых путей [7, 2, 3]. Однако за мнимой простотой клинических особенностей ВВ в детском возрасте может скрываться многокомпонентное и далеко не всегда детально распознаваемое гинекологическое заболевание, связанное с тяжелым дисбиозом влагалища [6].

СМПГ достоверно чаще встречались у девочек с сочетанными формами вульвовагинита, по сравнению с пациентками с изолированным течением заболевания ($p=0,0023$). Полученные данные дополняют исследования, в которых показано, что к ведущим факторам риска СМПГ относят аллергический вульвит и нарушение правил интимной гигиены ребенка [13]. Общеизвестно, что в развитии сочетанных урогенитальных воспалений у девочек ведущая роль принадлежит анатомической смежности урогенитальной области и наличию характерного для дошкольниц анатомического укорочения уретры [12, 14]. Нами выявлено, что у пациентки с сочетанными формами ВВ часто имели место анатомические и воспалительные изменения в области уретры. Это соответствует жалобам данных пациенток на боли при мочеиспускании, затрудненное мочеиспускание и вполне вписывается в понятие о дизурическом синдроме при рецидивах ВВ [12]. М. Bitsori связывает вульвовагинит у дошкольниц с дизурическими проявлениями [12].

Установлено, что анатомически нормальные формы гимена встречались у пациенток 1 группы достоверно реже, чем у девочек с изолированным ВВ и контрольной группы.

Выводы

При рецидивирующем течении вульвовагинита у пациенток с ИМП ведущим клиническим симптомом являются выделения из половых путей, при этом необходимо обращать внимание на наличие ряда коморбидной симптоматики, включая серозный характер выделений из половых путей, дизурия, дискомфорт в генитальной области, истончение гимена, СМПГ, лейкоцитурия, пролапс уретры, наличие уретеровагинального рефлюкса.

Литература

1. Летифов ГМ., Бойко НВ., Летицова НГ. Психосоматические коморбидные состояния при энурезе у детей *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 30-36. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-30-36 [Letifov GM., Boyko NV., Letifova NG. Psychosomatic comorbid conditions in

enuresis in children Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020; 65(1): 30-36. (In Russ.)]

2. Garden AS. Vulvovaginitis and other common childhood gynaecological conditions. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2011; 96(2): 73.

3. Cemek F, Odabas D, Senel U. Personal Hygiene and Vulvovaginitis in Prepubertal Children Journal of pediatric and adolescent gynecology 2016; 29(3): 223-227.

4. Чеботарева ЮЮ, Летифов ГМ, Костоева ЗА. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевой системы. Нефрология 2018; 22(5): 71-76. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-71-76

[Chebotareva YuYu, Letyfov GM, Kostoyeva ZA. Some aspects of vulvovaginitis chronization in girls with urinary tract infections. Nephrology 2018; 22(5): 71-76. (In Russ.)]

5. Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Летифов ГМ. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. Медицинский совет 2018; 13: 124-129. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-124-129

[Chebotareva Yu., Kostoeva ZA, Letifov GM. An interdisciplinary approach to solving the problem of bacterial vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. Medical Council 2018; 13: 124-129. (In Russ.)]

6. Чеботарева ЮЮ, Летифов ГМ, Карапетян-Миценко АГ, Костоева ЗА. Особенности гормонального статуса и адаптационных реакций при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии 2016; 18(1): 56-61. [Chebotareva Yu.Yu., Letifov GM, Karapetyan-Mitsenko AG, Kostoeva ZA. Features of hormonal status and adaptive reactions in vulvovaginitis in preschool girls with various diseases of the urinary system. Bulletin of the Dagestan State Medical Academy 2016; 18 (1): 56-61. (In Russ.)]

7. Гуркин ЮА, Рухляда НН. Гинекология детского и подросткового возраста. Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство, М., 2018; 987. Gurkin YuA, Ruhljada NN. The gynecology of childhood and adolescence. A guide for physicians. Medical news Agency, M., 2018; 987. (In Russ.)]

8. Летифов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита. Нефрология 2017; 21(5): 59-64. [Letifov GM, Chebotareva, YuYu, Kostoyeva ZA. Features of complex treatment of candidiasis in girls doshkolnitsa with various forms of pyelonephritis. Nephrology 2017; 21(5):59-64. (In Russ.)]

9. Чеботарева ЮЮ, Карапетян-Миценко АГ. Состояние репродуктивной системы и вегетативная регуляция при хроническом пиелонефрите девочек-дошкольниц. Кубанский научный медицинский вестник 2012; 1(130): 181-184. [Chebotareva YuYu, Karapetyan-Mitsenko AG. The state of the reproductive system and autonomic regulation in chronic pyelonephritis in preschool girls. Kuban Scientific Medical Bulletin 2012; 1 (130): 181-184. (In Russ.)]

10. Loveless MO, Myint O. Vulvovaginitis-presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY 2018; 48; 14-27.

11. Силенко ОН, Савенкова НД, Кутушева ГФ. Гинекологическая патология у девочек с инфекцией мочевой системы. Педиатрия 2011;2(4): 7-11. [Silenko ON, Savenkova ND, Kutusheva GF. Gynecological pathology in girls with an infection of the urinary system. Pediatrics 2011; 2 (4): 7-11. (In Russ.)]

12. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. Expert Review of anti-infective therapy 2012;10(10):1153 -1164.

13. Батырова ЗК, Уварова ЕВ, Намазова-Баранова ЛС, Донников АЕ. Клинико-anamnestические особенности сращения малых половых губ на фоне аллергического вульвита. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2016; 68(3): 59-68. [Batyrova WK, Uvarova EV, Namazova-Baranova LS, Donnikov AE. Clinical and anamnestic features of the fusion of the labia minora against the background of allergic vulvitis. Reproductive health of children and adolescents 2016; 68(3): 59-68. (In Russ.)]

14. Laufer M. R. Structural abnormalities of the female reproductive tract. In: Pediatric and adolescent gynecology, 6th ed, Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012; 1234

Kuzovkova S. D.

*Candidate of medical Sciences, senior researcher
of the laboratory of pathomorphology
SO "National institute of phthysiology and pulmonology named
after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine",
Kiev, Ukraine*

Liskina I. V.

*Doctor of Medical Science, senior researcher,
the Head of the laboratory of pathomorphology
SO «National institute of phthysiology and pulmonology named
after F.G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine»,
Kiev, Ukraine*

Zagaba L. M.

*Candidate of medical Sciences, researcher
of the laboratory of pathomorphology
SO «National institute of phthysiology and pulmonology named
after F.G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine»,
Kiev, Ukraine*

Melnyk O.A.

*Candidate of biological Sciences, junior researcher
of the laboratory of pathomorphology
SO «National institute of phthysiology and pulmonology named
after F.G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine»,
Kiev, Ukraine*

MORPHOLOGICAL FEATURES OF CRYPTOCOCCOSIS DEVELOPMENT IN THORAX ORGANS AT PATIENTS WITH VARYING DEGREES OF IMMUNODEFICIENCY

Кузовкова С.Д.,

*кандидат медичних наук, старший науковий співробітник
лабораторії патоморфології
Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Київ, Україна*

Ліскіна І.В.,

*доктор медичних наук, старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії патоморфології
Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Київ, Україна*

Загаба Л.М.,

*кандидат медичних наук, науковий співробітник
лабораторії патоморфології
Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Київ, Україна*

Мельник О.О.,

*кандидат біологічних наук, молодший науковий співробітник
лабораторії патоморфології
Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Київ, Україна*

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ КРИПТОКОКОЗУ ОРГАНІВ ГРУДНОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ІМУНОДЕФІЦИТУ

Summary. The paper presents the results of a study of morphological signs of the mycosis development in thorax organs caused by cryptococcus in patients with various degrees of immunosuppression. The presence, number and localization of fungal cells, their morphological features, as well as the nature and severity of the inflammatory cellular reaction in the tissue of the lungs, pleura and lymph node were studied. It has been shown that the morphological picture in cryptococcal lesions of the thorax organs is represented by fairly diverse

morphological changes, which is associated with both different virulence of the fungus and with a different degree of immunodeficiency and the duration of the pathological process. Mostly there are alternative and productive-necrotic granulomatous types of inflammatory response. With complete suppression of immunity, there may be a lack of tissue reaction.

Аннотация. В работе представлены результаты исследования морфологических признаков развития микоза органов грудной полости, вызванного криптококком, у больных с различной степенью иммуносупрессии. Изучены наличие, количество и локализация клеток гриба, их морфологические особенности, а также характер и выраженность воспалительной клеточной реакции в ткани легких, плевры и лимфатического узла. Показано, что морфологическая картина при криптококковом поражении органов грудной полости представлена достаточно разнообразными морфологическими изменениями, что связано как с различной вирулентностью гриба, так и с разной степенью иммунодефицита и длительностью патологического процесса. Преимущественно наблюдаются альтеративный и продуктивно-некротический гранулематозный типы воспалительной реакции. При полном угнетении иммунитета может наблюдаться отсутствие тканевой реакции.

Keywords: *cryptococcosis, fungus morphology, thorax organs, tissue reaction, immunodeficiency.*

Ключевые слова: *криптококкоз, морфология гриба, органы грудной полости, тканевая реакция, иммунодефицит.*

Вступ. Згідно до сучасних уявлень, криптококоз – це інфекційне захворювання з групи мікозів, що викликається грибами двох видів, *Cryptococcus neoformans* та *Cryptococcus gattii* [8]. *C. neoformans* відповідає за більшість захворювань, що були встановлені у людей з імунодефіцитом різної етіології, в той час коли *C. gattii* викликає захворювання як в імунокомпетентних, так і в пацієнтів з імунодефіцитом [11].

Раніше вважали, що *C. neoformans* має 2 підвиди – *var. neoformans* и *var. gattii*. На теперішній час, на підставі вивчення геному різних видів криптокока, *C. neoformans* та *C. gattii* відносять до різних видів, які поділяються, залежно від антигенної специфічності капсулярного полісахариду, на 5 серотипів (*C. neoformans* – на серотипи А, D та AD; *C. gattii* – на серотипи В і С) [2].

Збудник захворювання являє собою монофазний гриб, який не утворює міцелію та має однакову морфологію і в культурі, і в гістологічних зрізах тканин. У патологічному матеріалі криптококи виявляються як досить крупні дріжджові клітини, округлої форми, що мають середній діаметр 2–10 мкм. Частина клітин має прозору желатиноподібну капсулу, причому, залежно від її товщини, криптококи можуть сягати до 50 мкм у діаметрі. Характерними рисами морфології мікроміцету є чітко окреслена оболонка, одиночне брунькування, желатиноподібна капсула в окремих грибів, поява серповидної, двояко увігнутої, колоколоподібної форм при дегенерації та відмиранні гриба [3].

Воротами інфекції у більшості випадків є верхні дихальні шляхи і легені, рідше спостерігається первинний криптококоз шкіри, а також ендогенний розвиток інфекції у здорових носіїв при зниженні у них імуноактивності організму.

Відомо, що ризик розвитку грибкової інфекції визначається ступенем виразності імунодефіциту. Серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, за відсутності специфічної протівірусної терапії та зниженні CD4+ лімфоцитів у периферичній крові менше 200

кл/мкл, частота захворювання криптококозом складає від 4 до 30 % й значно зменшується при застосуванні антиретровірусної терапії [6].

У 90-х роках минулого століття, з появою епідемії ВІЛ-інфекції та її критичної стадії СНІДу, криптококова інфекція стала однією з головних причин захворюваності і смертності у пацієнтів з виразним імунодефіцитом. Та на теперішній час криптококоз є складовою трьох найбільш загрозливих для життя опортуністичних інфекцій у хворих на СНІД [5].

Не дивлячись на те, що в більшості випадків криптококоз перебігає у формі менінгіту, криптококова пневмонія – одна з досить частих грибкових пневмоній у хворих СНІДом. Воротами інфекції слугують легені, і, ймовірно, безсимптомна легенева інфекція зустрічається частіше, ніж пневмонія з клінічними проявами. Криптококова пневмонія може мати як повільний перебіг, так і швидке прогресування [4].

Інші автори вважають, що, навпаки, дуже мало людей переносять інфікування криптококами дихальної системи безсимптомно. У більшості випадків при інфікуванні виникають пневмонія, формується криптококома або плевральні випоти. З легень гриби можуть розповсюджуватися гематогенним шляхом у центральну нервову систему (з розвитком менінгіту, криптокоми), уражати шкіру, кістки та інші тканини. Інфікування *C. gattii* пов'язано з більш високою частотою солідних уражень легень і головного мозку, ніж інфікування *C. neoformans* [10].

Вірогідність розвитку криптококозу певною мірою залежить від біологічних властивостей збудника – його вирулентності, здатності формувати капсулу, загальної кількості клітин, що потрапили до організму. До основних факторів патогенності криптококів відносять наявність у них полісахаридної капсули і меланіну, їх здатність до росту при 37 ° С, значний вміст уреазі, фосфоліпази, а також здатність до статевого розмноження [12, 14].

Експериментальними дослідженнями було доведено, що безкапсульні штами криптококу

менш вірулентні, ніж клітини грибів з розвиненою капсулою. Також показано, що капсульний полісахарид *C. neoformans* має імуномодулюючі властивості, які дозволяють клітинам гриба уникати імунного контролю і виживати у макроорганізмі [5]. Важливість капсули, як фактора вірулентності, підтверджується і тим фактом, що штами *C. neoformans*, у яких відсутня капсула, значно рідше викликають розвиток криптококозу [7].

Встановлено також, що різна вірулентність штамів криптокока визначає особливості патоморфологічної картини змін у легенях і мозку. При відносно низькій вірулентності характерними ознаками є відносно невеликі за об'ємом осередки деструкції та переважання гранульоматозних клітинних реакцій. При наростанні вірулентності штамів гриба збільшуються прояви альтерації ураженої тканини. Спостерігається підвищений «викид» капсульного матеріалу, виникає «просякнення» навколишніх тканин капсульним полісахаридом з формуванням «зіркоподібних» форм криптококів. При зниженні вірулентності штами втрачають здатність активно продукувати капсульний матеріал, втрачають морфологічну «збереженість» і частково дегенерують. Морфологічно змінені (безкапсульні, овальні, у вигляді ковпачка) клітини та їх фрагменти оточуються макрофагами та епітеліоїдними клітинами, тобто спостерігається розвиток переважно гранульоматозної форми криптококозу [1].

В експерименті на мишах, які були заражені криптококом, було доведено, що терапія амфотерицином В призводить до зменшення товщини капсули та діаметру клітин гриба у легенях [15].

Деякі дослідники вбачають певний зв'язок між виразністю запальної тканинної реакції та наявністю чи відсутністю у клітин криптокока капсули. Запальна клітинна реакція на присутність гриба може змінюватися від добре сформованих гранульом, в яких криптококи знаходяться всередині макрофагів та гігантських багатоядерних клітин, до мізерно представлені запально-клітинної реакції з багато-чисельними позаклітинними мікроорганізмами, що приховують і руйнують архітекtonіку тканин [9, 10]. Запальні гранульоматозні клітинні реакції також демонструють спектр від гранульом з вираженими некротичними змінами до фіброзних гранульом. У деяких випадках фіброз настільки інтенсивний, з великою кількістю пухких веретеноподібних клітин – фібробластів, наявністю лімфоцитів, плазматичних клітин, що виникає видимість псевдопухлини [13].

У літературі представлено достатньо відомостей про патоморфологічні особливості розвитку криптококозу центральної нервової системи, тоді як морфологічна картина мікотичного ураження органів грудної порожнини,

особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, висвітлена недостатньо.

Мета дослідження. Проаналізувати морфологічні особливості розвитку криптококозу органів грудної порожнини у хворих з різним ступенем імунодефіциту.

Матеріали та методи. У дослідження включено 10 випадків з криптококовою інфекцією різних органів грудної порожнини. Усі пацієнти були госпіталізовані до клініки Національного інституту фтизіатрії і пульмонології, де за результатами їх комплексного обстеження та низки діагностичних заходів було підтверджено криптококоз. За даними історій хвороб, у 7 пацієнтів було діагностовано ВІЛ-інфекцію, в інших 3-х випадках виявлено лише зміни імунітету неспецифічного характеру. Тканини уражених органів грудної порожнини отримано: у 2-х випадках автопсії (легенева тканина), 3-х випадках оперативних втручань (часткові резекції легені), та 5-и випадках відео-асистованих торакоскопій (ВАТС) з біопсією уражених тканин. У випадках ВАТС біопсії отримано фрагменти тканини одного лімфатичного вузла, у 2-х випадках – легеневої тканини та ще в 2-х випадках – парієтальної плеври.

Проводилося традиційне гістологічне дослідження з використанням забарвлення зразків тканини гематоксилином та еозином. При підозрі на наявність грибкової інфекції додатково проводили гістохімічне дослідження за методом Гоморі-Гроккота, набір реактивів виробництва Thermo Scientific (США). Ідентифікація криптококової інфекції проводилася із застосуванням ШИК-реакції з альціановим синім (ШИК-АС) з використанням набору реактивів фірми Merck (Німеччина) та розчину альціанового синього з рН 2,5 компанії Thermo Scientific (США). При підозрі на наявність туберкульозної ко-інфекції додатково застосовано гістологічний імунофлюоресцентний метод виявлення мікобактерій туберкульозу за допомогою поліклонального антитіла з флюоресцентною міткою виробництва Thermo Fisher Scientific (США).

Морфометричний та якісний аналіз гістологічних препаратів проводився на світловому мікроскопі Olympus BX51 з приставкою-фотокамерою Olympus SP-500 UZ та ліцензійною програмою PROMICRA «QuickPHOTO MICRO 2.3», та на мікроскопі Olympus BX51 з флуоресцентною приставкою Olympus U-RFL-T у діапазоні довжини хвиль збуджуючого світла 461-489 нм та випромінюючого світла 497-532,5 нм.

Оцінювали наявність, кількість і локалізацію клітин гриба, їх морфологічні особливості, характер і виразність клітинної запальної реакції ураженої тканини. Кількісні розрахунки клітин гриба проводили у 5 полях зору мікроскопу при збільшенні $\times 400$. Визначали загальну кількість криптококів в одному полі зору, а також відсоток клітин без капсули, інкапсульованих, зіркоподібних та деформованих форм. Розраховували співвідношення кількості

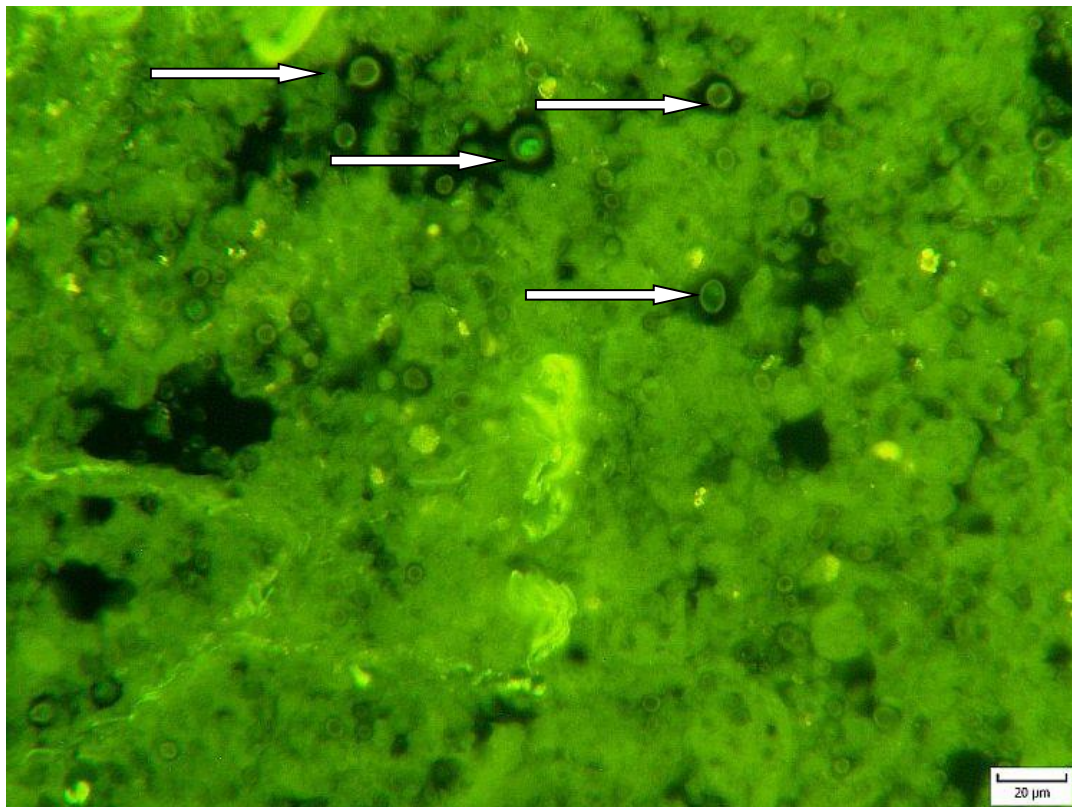
інкапсульованих форм гриба до грибів без капсули. Також визначали фактичні розміри клітин гриба за допомогою програмного забезпечення мікроскопу.

Статистична обробка кількісних даних виконувалася за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel). Статистично значущими вважали відмінності між порівнюваними показниками на рівні 95 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

При рутинному гістологічному дослідженні препаратів, забарвлених гематоксилін-еозином, далеко не завжди було можливо виявити наявність клітин гриба. З усіх 10 випадків при традиційному дослідженні гістологічного зрізу ураженої тканини клітини гриба було виявлено лише у 5 випадках (50 %).

У 2-х випадках з підозрою на гранульоматозний запальний процес туберкульозної етіології було додатково застосовано гістологічний імунофлюоресцентний метод виявлення мікобактеріальної інфекції. При цьому, як побічний результат, у тканині були виявлені структури, подібні до криптококів, за їх чітко окресленої капсулою, яка яскраво виблискувала зеленкуватим кольором у світлі люмінесценції (рис. 1). Належність цих структур до криптококів в подальшому було підтверджено за допомогою спеціальних методів забарвлення на гриби. В інших 8-и випадках у гістологічних препаратах при застосуванні зазначеного імунофлюоресцентного методу криптококи не було виявлено. Отримані результати, можливо, пов'язані з наявністю в матеріалі, що досліджувався, різних видів чи різних серотипів криптококів, які вказували різні фізико-хімічні властивості.



*Рисунок 1. На зеленому фоні тканини легень визначаються численні округлі структури з чітко визначеним ободком (капсулою) навколо (деякі гриби позначені стрілками).
Імунофлюоресцентний метод. Зб. : x400.*

В усіх 10 спостереженнях в гістологічних препаратах різних уражених тканин було визначено наявність грибкової інфекції при забарвленні за методом Гоморі-Грокота (рис. 2), причому в 2-х випадках забарвлення за Гоморі-Грокотом

проводили після імунофлюоресцентного дослідження з виявлення мікобактерій туберкульозу, коли у препаратах попередньо було виявлено структури, подібні до криптококів.

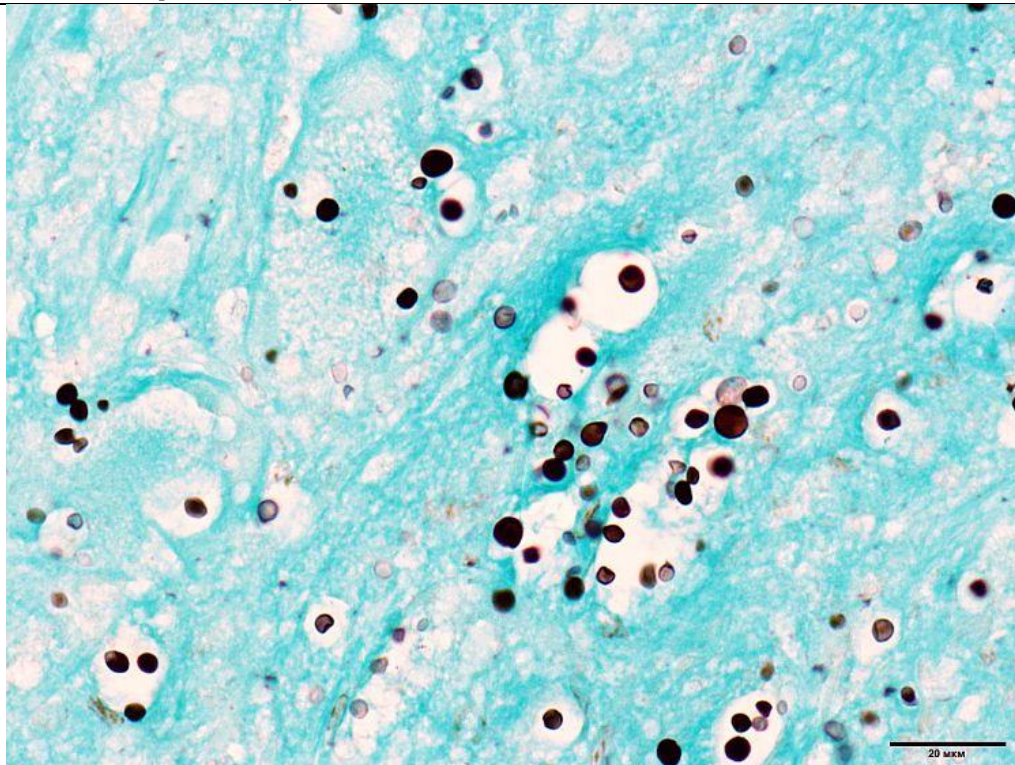


Рисунок. 2. На світло-зеленому фоні тканини визначаються численні криптококи, забарвлені коричневим кольором з різними відтінками. Забарвлення за Гоморі-Грокотом. Зб. : x400.

Додаткове застосування реакції ШИК-АС показало, що в усіх випадках були присутні саме криптококи. Їх розміри становили від 2 до 11 мкм, клітини гриба по різному сприймали барвники та, залежно від цього, мали більш чіткі контури чи виглядали як слабкі розмиті тіні. Частина криптококів мала товсту желатиноподібну капсулу, також визначали змінні форми гриба – овальні чи видовжені, серповидні, двояко увігнуті, у вигляді ковпачка (рис. 3).

У 2-х випадках групи дослідження у тканині легень було виявлено сформовані міцетоми-криптококами. Вони були представлені у вигляді округлого утвору з фіброзною капсулою. Внутрішній вміст утвору складала некротизована тканина, інфільтрована численними криптококами. В окремих ділянках, серед «чистого» некрозу кількість клітин гриба сягала 800–1000 клітин у полі зору, і вони мали невеликі розміри, у діапазоні 2,3–2,8 мкм, кількість зіркоподібних та деформованих клітин була мінімальною до 2,5 %. В інших ділянках криптококами, а саме у вогнищах некрозу, де зберігалися залишкові структури судин та альвеолярних перетинок, кількість криптококів була дещо меншою, від 202 до 471 у полі зору, їх розміри становили від 2,5 до 4,4 мкм, співвідношення інкапсульованих клітин до молодих безкапсульних форм було досить низьким – 0,25–0,3, що, скоріше за все, свідчило про інтенсивне розмноження збудника. Деформованих клітин також було мало, 4,4–5,2 %, а зіркоподібних криптококів в одному випадку було 18,8 %, а в іншому – 3,9 %.

В 1-му випадку інвазивного криптококозу легень і 2-х випадках криптококозу плеври спостерігали гранульоматозну тканинну реакцію на присутність криптококів. Визначалися зливні епітеліоїдноклітинні та макрофагальні гранульоми з наявністю гігантських багатоядерних клітин. Клітини були як типу Пирогова-Ланханса, так і типу «іншорідних тіл». У переважній більшості гранульоми мали центральний некроз. При гранульоматозному запаленні у полі зору мікроскопу клітин гриба було відносно мало – біля 40 одиниць, їх розмір у середньому становив 2,9–4,3 мкм, співвідношення інкапсульованих клітин до молодих безкапсульних форм було досить високим і становило 0,59–0,6. Деформованих клітин було мало, 5–6,7 %, а зіркоподібні клітини криптококів виявлено у різній кількості, від 5 до 16,9 %.

Ще у 2-х випадках інвазивний криптококоз легень супроводжувався розвитком переважно некротичних змін. Наявність великої кількості криптококів, в середньому 318–350 одиниць у полі зору, спостерігали при практично повному руйнуванні архітекtonіки легеневої тканини. Клітини гриба мали середні розміри 4,6–5,5 мкм, співвідношення інкапсульованих криптококів до безкапсульних складало 0,3–0,37. Деформованих клітин було від 11,2 до 24 %, а зіркоподібних – від 4,5 до 9,4 %.

Мінімальна тканинна реакція при інвазивному криптококозі була визначена в 1-у випадку. Це був випадок з летальним наслідком, коли на автопсії було діагностовано генералізований криптококоз на тлі СНІДу, з основною причиною смерті – криптококовий менінгоенцефаліт. Мало місце

повне виснаження імунної системи. Тканина респіраторного відділу легень була мало змінена. В альвеолярних перетинках місцями виявлялися кокові форми гриба, в середньому 26 клітин у полі зору, середніми розмірами 3,9 мкм. Серед криптококів у 9,7 % випадків були великі капсульні зіркоподібні клітини, 12,7 % клітин були деформовані, а співвідношення інкапсульованих клітин до безкапсульних форм було досить високим 0,69, що, згідно до біологічних властивостей гриба, свідчило про інтенсивний синтез капсульного полісахариду, що є важливою складовою вірулентності криптокока.

В іншому випадку спостерігалася своєрідна гранульоматозна тканинна реакція на присутність крипто коків, яка була визначена в імунокомпетентного пацієнта. На момент діагностики спостерігалася практично повне його одужання, але зберігалися зміни на комп'ютерній томограмі органів грудної порожнини. В матеріалі біопсії була представлена дрібна криптококома, яка практично повністю піддалася фіброзу. Мікроскопічно спостерігали масивні розростання фіброзної тканини, серед волокон якої визначались не численні криптококи. Клітин гриба було до 53 у полі зору і вони мали невеликі розміри, в середньому 1,8 мкм. Майже всі клітини були безкапсульні і деформовані, що свідчило про втрату морфологічної збереженості та дегенерацію криптококів. Водночас у легеневій тканині спостерігали гранульоматозну реакцію, дуже схожу на саркоїдну тканинну реакцію. Лише при

спеціальному забарвленні ШИК-АС зразків легеневої тканини, коли було виявлено поодинокі криптококи з дегенеративно-дистрофічними змінами всередині фіброзованих дрібних гранульом, було підтверджено саме залишкові зміни перенесеного криптококозу.

Ще в одному випадку з ВІЛ-інфекцією та ураження криптококами лімфатичного вузла останні були вільно розсіяні серед лімфоїдних клітин. Спостерігали сформовані дрібні вогнища некробіозу і численні мікрокести з клітинами гриба всередині них. В середньому у полі зору налічували 212 клітин, середній розмір яких складав 3,1 мкм, співвідношення інкапсульованих клітин до молодих безкапсульних форм становило 0,17, зіркоподібних клітин було мало, 2-3 %, третина криптококів була деформована, та мала переважно витягнуту, злегка приплюснуту форму.

Вогнище некробіозу з клітинами гриба також було діагностовано в 1-у випадку патологічного новоутвору плеври у пацієнта без ВІЛ-інфекції. Патологічні зміни, пов'язані з грибовою інфекцією, були виявлені у фіброзній пухлині плеври. Клітин криптокока було небагато, у полі зору налічували в середньому 156 клітин, їх середній розмір складав 2,9 мкм, співвідношення інкапсульованих клітин до молодих без капсульних форм становило 0,25, зіркоподібних клітин було 5,7 %, деформовані криптококи склали 17,0 %.

Зведені результати проведених розрахунків, з урахуванням характеру морфологічних змін тканини ураженого органу, представлено в таблиці.

Таблиця

Морфологічна характеристика клітин криптокока в різних тканинах залежно від характеру запальної клітинної реакції

| Характер тканинного запального процесу | Середня кількість клітин гриба у полі зору, $M \pm m$ | Середній діаметр клітин гриба, мкм | Співвідношення кількості інкапсульованих клітин до без капсульних, у.о. |
|---|---|------------------------------------|---|
| Продуктивно-некротичне гранульоматозне запалення | $40,7 \pm 4,2^{**}$ | $3,6 \pm 0,21$ | $0,6 \pm 0,16^{***}$ |
| Осередки «чистого» некрозу | $288,4 \pm 71,0^{***}$ | $4,0 \pm 0,61$ | $0,3 \pm 0,02^*$ |
| Фокуси некробіозу | $184,0 \pm 39,6$ | $3,0 \pm 0,11$ | $0,21 \pm 0,06^{**}$ |
| Залишкові зміни у вигляді гранульоматозу саркоїдного типу | $52,8 \pm 11,4^*$ | $1,8 \pm 0,12^{***}$ | — |
| Мінімальна тканинна реакція | $29,6 \pm 6,2^{**}$ | $3,9 \pm 0,15$ | $0,6 \pm 0,11^{***}$ |

Примітка:

* – вірогідність розбіжностей між показниками $p < 0,05$.

** – вірогідність розбіжностей між показниками $p < 0,01$.

*** – вірогідність розбіжностей між показниками $p < 0,001$.

Таким чином, згідно до отриманих результатів (табл.), при наявності гранульоматозного запалення у легеневій тканині та плеврі в середньому визначалось вірогідно менше ($p < 0,01$) клітин гриба ніж у вогнищах некротичних змін чи фокусах некробіозу. Середній розмір клітин криптокока у цих ділянках суттєво не різнився та становив 3,6 мкм. Співвідношення кількості інкапсульованих клітин до безкапсульних при гранульоматозному запаленні було вірогідно більшим ($p < 0,05$) ніж у вогнищах некрозу, та

фокусах некробіозу, $p < 0,01$. Можна припустити, що саме продукція і вивільнення капсульного матеріалу криптококами стимулюють локальний клітинний імунітет ураженої тканини, що призводить до розвитку продуктивних тканинних реакцій у формі гранульоматозного запального процесу.

У ділянках некрозу та некробіозу при сформованих криптококомах спостерігається велика кількість саме безкапсульних криптококів, що можна пояснити більш тривалим перебігом

процесу, процесами інтенсивного розмноження грибів, що призводить до накопичення молодих безкапсульних клітин. Про тривалість запального процесу свідчить і наявність морфологічно змінених криптококів, але вірогідних розбіжностей відносно кількості деформованих клітин, що були визначені у ділянках гранульоматозного запалення (5,8 %) та вогнищах некрозу (9,8 %) не визначено.

Таким чином, у вогнищах некрозу виявляли значно більшу кількість криптококів, ніж при гранульоматозному запальному процесі, $p < 0,05$. За розмірами найменші клітини гриба визначено при залишкових змінах у вигляді гранульоматозу саркоїдного типу, вони мали вірогідно менший розмір, $p < 0,001$, порівняно з криптококами у всіх інших випадках. Різниця за відносною кількістю деформованих клітин та клітин, що активно

продукують капсулярний полісахарид, у різних ділянках запалення не визначено. Перевага кількості інкапсульованих клітин до безкапсульних при гранульоматозному процесі свідчить про певну активність щодо вироблення капсульної речовини присутніми у цих випадках криптококами. На відміну від випадків криптококового ураження легень та плеври, у лімфатичному вузлі було мало інкапсульованих криптококів та мінімальна кількість «зіркоподібних» клітин при тому, що третина криптококів була деформована.

Практично в усіх представлених випадках криптококозу різних органів грудної порожнини в уражених тканинах визначали наявність клітин з товстою полісахаридною капсулою, що виділяли секрет у навколишнє середовище – так званих «зіркоподібних» (рис. 3).

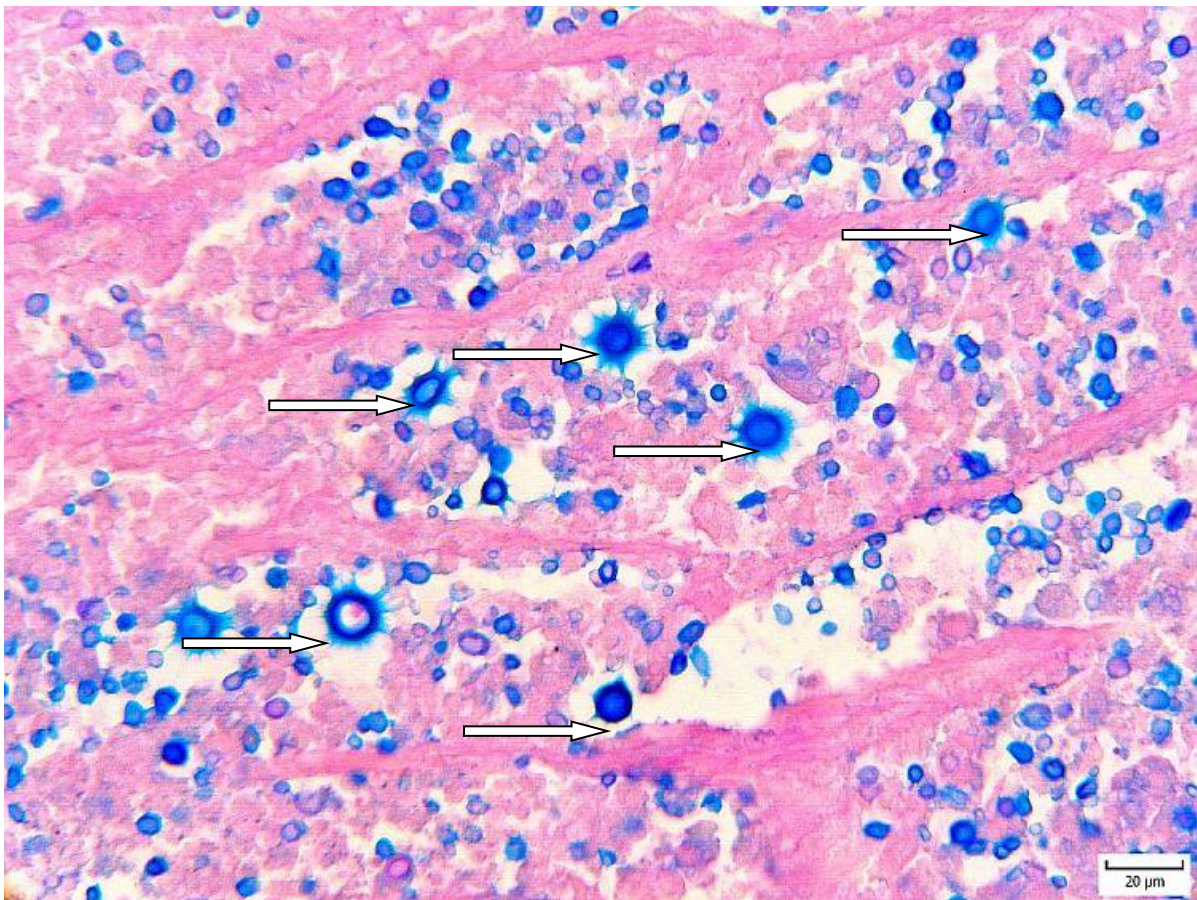


Рис. 3. На рожевому фоні легеневої тканини визначаються численні криптококи, забарвлені у синій колір, різних розмірів і форми. Представлені зіркоподібні клітини, що мають товсту капсулу (стрілки). Забарвлення ШИК-АС. Зб. : x400.

Застосування ШИК-АС дозволило візуалізувати такі клітини – вони мали вигляд досить великих округлих клітин яскравого блакитного кольору, від яких у різні сторони відходили «промені», що робило їх подібними до зірок. При порівнянні процентного відношення «зіркоподібних» клітин у різних ділянках тканини з різним характером запально-клітинної реакції суттєвих відмінностей не визначено. Середня кількість «зіркоподібних» криптококів у полі зору

складала 8,9 % у вогнищах некрозу та 10,9 % у ділянках гранульоматозного запалення.

Висновки.

1. Морфологічна картина при криптококовому ураженні легень, плеври та лімфатичних вузлів досить різноманітна, що пов'язано як різною вірулентністю гриба, так і з різним ступенем імунодефіциту та тривалістю процесу. Переважно спостерігаються альтеративний і продуктивно-некротичний гранульоматозний типи запального процесу. При

повному пригніченні імунітету може спостерігатися відсутність тканинної реакції.

2. Для гранульоматозного запального процесу при криптококозі характерним є наявність відносно невеликої кількості збудника та досить значний відсоток капсульних форм гриба. Співвідношення кількості інкапсульованих криптококів до безкапсульних при гранульоматозному запаленні було вдвічі більшим ніж при переважанні процесів альтерації тканини.

3. Морфологічні особливості тканинних реакцій при криптококозі залежать як від стану імунної системи макроорганізму, так і від рівня вірулентності штамів криптококів, їх здатності до формування капсули, кількості клітин, що спричиняють локальне інфекційне навантаження.

Список літератури

1. Васильева Н.В. Факторы патогенности *Cryptococcus neoformans* и их роль в патогенезе криптококкоза: автореф. дис. докт. биол. наук. Санкт-Петербург, 2005. 42 с. [Vasil'eva N.V. Faktory patogennosti *Cryptococcus neoformans* i ih rol' v patogeneze kriptokokkoza: avtoref. dis. dokt. biol. nauk. Sankt-Peterburg, 2005. 42 s.]. (in Russ).

2. Журба А.Г., Каримов И.З., Андропова Т.И., Журба Р.Г. Криптококковая инфекция: современное состояние проблемы // Профілактична медицина. – 2011. – № 4 (16). – С. 73–78. [ZHurba A.G., Karimov I.Z., Andronova T.I., ZHurba R.G. Kriptokokkovaya infekciya: sovremennoe sostoyanie problem // Profilaktichna medicina. – 2011. – № 4 (16). – P. 73–78.]. (in Russ).

3. Кузовкова С.Д., Лискина И.В. Системный криптококкоз, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией (собственное клинико-патоморфологическое наблюдение) // Сучасні інфекції. – 2010. – № 3. – С. 66–71. [Kuzovkova S.D., Liskina I.V. Sistemnyj kriptokokkoz, associirovannyj s VICH-infekciej (sobstvennoe kliniko-patomorfologicheskoe nablyudenie) // Suchasni infekcii. – 2010. – № 3. – P. 66–71.]. (in Russ).

4. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (Обзор) // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 17–25. [Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V. Zabolevaniya organov dyhaniya pri VICH-infekcii (Obzor) // ZHurnal infektologii. – 2016. – Т. 8, № 2. – P. 17–25.]. (in Russ)

5. Филиппова Л.В., Фролова Е.В. *Cryptococcus neoformans* и врожденный иммунитет. Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т.13, № 2. – С. 10–19. [Filippova L. V., Frolova E. V.

Cryptococcus neoformans i vrozhdennyj иммунитет // Problemy medicinskoj mikologii. – 2011. – Т.13, № 2. – P. 10–19.]. (in Russ).

6. Чарушина И.П., Зотова Н.В. Клинико-морфологическая характеристика криптококкоза при ВИЧ-инфекции // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 65–70. [CHarushina I.P., Zotova N.V. Kliniko-morfologicheskaya harakteristika kriptokokkoza pri VICH-infekcii // ZHurnal infektologii. – 2012. – Т. 4, № 4. – P. 65–70.]. (in Russ).

7. Alspaugh J.A., Perfect J.R., Heitman J. Signal transduction pathways regulating differentiation and pathogenicity of *Cryptococcus neoformans* // Fungal Genet. Biol. – 1998. – Vol. 25. – P. 1–14. doi: 10.1006/fgbi.1998.1079.

8. Fonseca Á. *Cryptococcus Vuillemin*. In C. P. Kurtzman, J. W. Fell, & T. Boekhout (Eds.). *The Yeasts: a taxonomic study* (pp. 1661-1737). Elsevier. <http://yuanleijlsd.myipcn.org/science/article/pii/B978044521491001385>.

9. Gazzoni A.F., Severo C.B., Salles E.F., Severo L.C. Histopathology, serology and cultures in the diagnosis of cryptococcosis // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. – 2009. – № 51. – P. 255–259. doi:10.1590/s0036-46652009000500004

10. Guarner J., Brandt M.E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century // Clinical microbiology reviews. – 2011. – Vol. 24. – P. 247–280. doi: 10.1128/CMR.00053-10.

11. Huston S.M., Mody C.H. Cryptococcosis: an emerging respiratory mycosis // Clin. Chest. Med. – 2009. – Т. 30. – P. 253–264. doi: 10.1016/j.ccm.2009.02.006.

12. Olszewski M. , Noverr M.C., Chen G.H. et al. Urease expression by *Cryptococcus neoformans* promotes microvascular sequestration, thereby enhancing central nervous system invasion // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 164. – P. 1761–1771. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63734-0.

13. Sing Y., Ramdial P.K. Cryptococcal inflammatory pseudotumors // Am. J. Surg. Pathol. – 2007. – № 31. – P. 1521–1527. doi: 10.1097/PAS.0b013e318040ad0a.

14. Wiekes B.L. The role of mating type and morphology in *Cryptococcus neoformans* pathogenesis // Int. J. Med. Microbiol. – 2002. – № 292. – P. 313–329. doi: 10.1078/1438-4221-00216.

15. Zaragoza O., Mihu C., Casadevall A. et al. Effect of Amphotericin B on capsule and cell size in *Cryptococcus neoformans* during murine infection // Antimicrob. Chem. – 2005. – Vol. 49 (10). – P. 4358–4361. doi: 10.1128/AAC.49.10.4358-4361.2005.

*Zubaydullaeva M.T.,
Karimova M.T.
Tashkent Medical Academy*

FUNCTIONAL CONDITION AND ADAPTATION POSSIBILITIES OF THE ORGANISM OF SPORTSMEN

Resume. The article presents data from the literature of recent years usages of rhythmocardiography to assess the success of sports activities. The study of the variability of the heart rate variability provides important information for assessing the functional reserves of an athlete and, accordingly, adaptive abilities and predicting his success. The processes of economization - mobilization - recovery, determining the effectiveness of sports training, are fully reflected in the heart rate variability. According to the RCU, one can judge the level of adaptation of the organism to the conditions of sports activity.

Key words: heart rate variability.sportsmens, autonomic nervous system, neurohumoral regulation of the heart

Athletes are a special professional group with regular increased loads on the cardiovascular system and accordingly, the risk of cardiac complications, the most formidable of which is Sudden cardiac death (SCD). The incidence of SCD in high-level athletes is 0.35 per 100,000 athletes, and in individual active sports 0.46 per 100,000 per year for men and 0.77 per 100,000 per year - among women. [22]

Achieving high athletic performance is inextricably linked to the effectiveness of managing the training of athletes. One of the most important principles of building the training process is the correspondence of the loads to the current functional state. [32,37]

Objective criteria for assessing the current functional state and physical fitness of athletes are physiological indicators, primarily reflecting the state of the mechanisms of regulation of the autonomic nervous system (ANS) [7] As you know, ANS manages the energy and metabolic processes of the body, mobilizes functional reserves under stress, ensuring their recovery and accumulation. The mechanisms of autonomic regulation play a leading role in the adaptive reactions of the body and in maintaining the homeostasis of its basic systems under changing environmental conditions.[4] A high degree of adaptation to physical activity is manifested not so much in increasing the functional capabilities of individual organs and systems as in improving their regulatory mechanisms, that is, in the integration of motor and autonomic functions.[37]

The body's adaptation to the effects of various environmental factors (including physical exertion) is largely associated with the reactions of the cardiovascular system and its regulatory mechanisms. The heart is a very sensitive indicator of all events occurring in the body. The rhythm of its contractions, regulated through the sympathetic and parasympathetic sections of the autonomic nervous system (ANS), responds to any stressful effects[41]

To assess the functional reserves of the body and the regulatory features currently in applied physiology, sports medicine and clinical practice, a technique is actively used to study heart rate variability (HRV) [5,24,42]. HRV research is used in sports practice to

assess the current functional state and adaptive potential of the body, early detection of maladaptation and overtraining state, exercise urgent control over the process of physical training in order to optimize it. The success of sports activity depends not only on the effectiveness of the training process, but also largely physiological reserves of the athlete.[19,24]

The concept of cardiac regulation.

Automatism of the heart and the influence of neurohumoral factors on the function of the sinus node. The rhythm of the heart is determined by the property of automatism, i.e. the ability of the cells of the conduction system of the heart to spontaneously activate and cause contraction of the myocardium. Heart rate regulation is carried out by the autonomic, central nervous system, a number of humoral influences, and also due to impulses arising in response to irritation of various inter- and exteroceptors.[38,17]. The heart is innervated by the autonomic nervous system, consisting of sympathetic and parasympathetic nerves. Under the influence of the sympathetic nerve, heart rate increases. Sympathetic nerves, stimulating beta-adrenergic receptors of the sinus node, displace pacemakers to cells with the highest automatic activity. Irritation of the vagus nerve, in turn, stimulates the M-cholinergic receptors of the sinus node, resulting in the development of bradycardia. The sinus and atrioventricular nodes are mainly influenced by the vagus nerve and, to a lesser extent, the sympathetic, while the ventricles are controlled by the sympathetic nerve.

The activity of the autonomic nervous system is influenced by the central nervous system and a number of humoral influences. In the medulla oblongata there is a cardiovascular center uniting the parasympathetic, sympathetic and vasomotor centers. The regulation of these centers is carried out by subcortical nodes and the cerebral cortex. The rhythmic activity of the heart is also affected by impulses emanating from the cardio-aortic, sinocarotid and other plexuses. In addition, among the factors affecting the cardiovascular center, one can distinguish humoral changes in the blood (changes in the partial pressure of carbon dioxide and oxygen, changes in the acid-base state) and hemoreceptor reflex. (15)

1. The activity of the ANS is on the one hand under the influence of the central nervous system (CNS), and on the other hand depends on the humoral and reflex effects. All regulatory systems of the body prof. R.M. Baevsky proposed dividing into two circuits: the highest - the central and the lowest - an autonomous (or local) circuit (two-circuit regulation model). [5]

2 The structures of the autonomous regulation loop include: the sinus node, vagus nerves and their nuclei in the medulla oblongata. The central circuit of regulation of the heart rhythm in the framework of this concept is a complex multilevel system of neurohumoral regulation of physiological functions, which includes numerous links from the subcortical centers of the medulla oblongata hypothalamic-pituitary level of autonomic regulation of the cerebral cortex.

3 .Level 1 is characterized by ensuring the organization of the interaction of the body with the external

4 . environment (adaptation of the body to external influences). The central nervous system, including cortical regulation mechanisms, coordinating the functional activity of all body systems, depending on the nature of the influence of environmental factors, belongs to it.

5 .The 2nd level is responsible for the balance of various body systems among themselves and provides intersystem homeostasis. A significant role at this level belongs to the higher vegetative centers (including the hypothalamic-pituitary system), providing hormonal-vegetative homeostasis.

6.Level 3 provides intrasystemic homeostasis, in particular in the cardiorespiratory system (while the cardiovascular and respiratory systems are considered as a single functional system). The leading role is played, in particular, by the vasomotor center as part of the subcortical cardiovascular center, which has a multidirectional effect on the heart through the fibers of the sympathetic nerve.[25]

The effect on the tone of the arteries occurs with the obligatory participation of all levels of autonomic regulation, starting with its cortical representation in the temporal lobe of the cortex and the limbic-reticular complex in the midbrain structures and ending with the pathologically altered synaptic interaction of sympathetic parasympathetic terminals and smooth muscle cells (SMC) of blood vessels.

Thus, the number of heart contractions is an integrated indicator of the interaction of 3 factors regulating the heart rhythm: sympathetic reflex, parasympathetic reflex and humoral-metabolic-mediating environment and heart rhythm is the body's response to various irritations of the external and internal environment. Heart rate variability as an indicator of the quality of the functions of the regulatory systems of the body. The universal operative reaction of the whole organism in response to any environmental impact is a change in the rhythm of the heart. To a certain extent, it characterizes the balance between the tone of the sympathetic and parasympathetic departments. With optimal regulation,

control takes place with minimal involvement of higher (central) levels. The optimal activity of the lower levels "liberates" the higher ones from the need for constant participation in local regulatory processes. In the case when the lower ones do not cope with their functions, when coordination of the activity of several subsystems is necessary, balancing the body with the environment is due to the tension of the regulatory mechanisms. The higher the centralization of heart rhythm control, the greater the tension of regulatory mechanisms, the higher the "physiological price" of adaptation; [2]

Heart rate variability (HRV) is an informative method for assessing the overall activity of regulatory mechanisms, neurohumoral regulation of the heart, the relationship between the sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS and allows you to obtain both integral indicators that reflect the functional state of the cardiovascular system and identify systemic relationships, including cardiocerebral and cardiovascular.[3]

Active study of HRV by cardiologists around the world has led to the need for standardization of terminology, the development of optimal methods for measuring HRV, as well as a description of HRV indicators and their characteristics in normal and pathological conditions. To this end, in May 1994, a working group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Cardiac Stimulation and Electrophysiology held a meeting at which a report was prepared describing measurement standards, physiological interpretation and clinical use of heart rate variability. [6,33]

Spectral analysis of HRV. The main parameters of spectral analysis are the high-frequency component (HF), which reflects the activity of the parasympathetic component of the autonomic nervous system; low-frequency component (LF), which characterizes the activity of both the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system, their ratio (LF / HF) and total spectrum power (TP) According to currently prevailing notions, the power in the HF spectrum is determined by vagal activity, in the spectrum LF - indicates the severity of sympathetic modulation of HRV; in the VLF spectrum - it is associated with the influence of suprasegmental structures and reflects the state of neurohumoral and metabolic levels of regulation[(38)

There is also an opinion that LF waves can be associated with activity of both the sympathetic and parasympathetic nervous systems, and VLF waves can be associated with sympathetic and parasympathetic activity, plasma catecholamines, renin-angiotensin-aldosterone system, etc. LF / HF may reflect an established vagosympathetic balance [23,24.]. It should be noted that the information content of the spectral analysis indicators is ambiguous and is still being discussed. [23]

The central control of the autonomic function, the interaction between the central nervous system and the autonomic nervous system is largely determined by the ratio of the activity of the sympathetic and parasympathetic subsystems.[32]

APPLICATION OF HRV ANALYSIS METHODS IN SPORTS MEDICINE.

HRV can also be used as a control over the course of physical rehabilitation, assessing the effectiveness of physical training. A criterion for the positive effect of physical training is an increase in the high-frequency component (increase in parasympathetic activity) and a decrease in the amplitude of low-frequency oscillations (sympathetic activity). [14,15]

Currently, the athlete's success is determined by the ability to pronouncedly economize body functions at rest, maximize their mobilization during exercise and full recovery after it. In other words, the result of sports activity is determined by the dynamism and efficiency of the processes of economization, mobilization and restoration of the body, that is, the ability to variability (in Latin - variability) of body functions.[12]

Thus, the study of heart rate variability provides important information for assessing the athlete's functional reserves and, accordingly, adaptive abilities and predicting its success. According to the works of V.V. Parina and R.M. Baevsky [2], a system with relatively autonomous connections due to the independence of its elements is more flexible, which facilitates its adaptation to changing environmental conditions, including physical stress. And an increase in these "degrees of freedom" and a decrease in the control of central systems ultimately contribute to the achievement of a functional optimum when performing a load. Adaptation processes in such systems proceed with high efficiency. To a greater extent, this applies to athletes training the quality of endurance. [11,26] In the case when the lower levels do not cope with their functions, central coordination of the activity of individual systems is necessary for the coordinated work of the body and balancing it with the external environment. Such regulation is already taking place due to the stress of all its mechanisms. Thus, the higher the centralization of function control, the higher the physiological "price" of adaptation. The lower the level of regulation, the greater the chances of successful adaptation even under severe stresses [29, 31]

The processes of economization - mobilization - recovery, which determine the effectiveness of sports training, are fully reflected in the heart rate variability. According to the RCG, one can judge the level of adaptation of the body to the conditions of sports activity. When an athlete's skill is honed to automatism, that is, with minimal participation from the central regulatory systems, this gives maximum results in sports activities. At the training stage, the role of autonomous regulation of body functions is high. For the success of sports activities, the potential of the body must constantly increase, which helps to expand the boundaries of the functioning of the systems most involved in the training process, that is, the boundaries of the variability of the functioning of these systems and the body as a whole must expand. [29] Thus, the athlete's best functional state at the training (preparatory) stage implies the following changes: high autonomy and variability of functioning, as well as a decrease in the centralization of function control. This

is achieved by structural and functional restructuring of the athlete's body regulation under the influence of the training process, which is reflected in a change in the RCG indices. [29,30]

In a healthy athlete without signs of overstrain in a state of relative rest, including in the absence of a competitive period of the training cycle, an increase in fitness and successful adaptation to the conditions of sports activity are accompanied by an increase in the parasympathetic nervous system and a decrease in the sympathetic nervous system. [29]

It is known that a high sports result can be achieved only with optimal functioning of the body in extreme conditions of competitive activity. In this case, on the contrary, a pronounced centralization of body control is already required. During the competitive period, one can often trace the transition from the pronounced predominance of autonomous to central regulation. Professor D.I. Zhemaitite [32] while studying the RCG of endurance athletes, found a significant part of them, as they approached the peak of the sports "form", had a decrease in the amplitude of the respiratory waves amid a slowdown in rhythm. This is a kind of reflection of extreme coherence, harmonious conjugation of all rhythmic processes. According to D.I. The same type of RCH reflects the high functional capabilities of the body. This option occurs, according to the author, mainly in successful athletes. This is accompanied, as a rule, by good hemodynamics, reactivity and tolerance of loads, high working capacity. This thesis was also confirmed by spectral methods for analyzing the rhythmograms of athletes in a state of sports "form" [41]. A decrease in rhythm variability and its centralization in the competitive period of the training cycle is shown in a number of works. So, I.A. Kuznetsova and S.I. Kudinova [33] examined 19 male athlete-styers during two winter competitive seasons. Data analysis was carried out taking into account the performance of athletes in competitions. The success criterion was the compliance of the planned result at the competition with the actual one. It was shown that for successful athletes on the eve of the competition, the total wave spectrum was significantly lower in comparison with less successful ones. Sympathetic regulation prevailed: the LF / HF ratio was 3.01 for successful versus 0.86 for unsuccessful. [20] C.P. Earnest and colleagues [34], analyzing the change in HRV during a multi-day cycling race in Spain, showed that between the level of voltage increase and parameters of rhythm variability (TP, SDNN, HF) negative correlation relationships were established ($p < 0.01$), which indicated a decrease in HRV and a shift in the sympathovagal balance towards sympathetic activity during an increase in physical stress. [10] F. D'Ascenzi et al. [35] conducted a study of HRV in elite volleyball players before and directly during the competition. The authors showed that approaching the decisive match was accompanied by a significant decrease in the autonomous (HF) and an increase in the central (VLF) regulation loop. The authors also believe that there is a close correlation between sympathetic activity and the success of

competitive activity in volleyball, and HRV research can be a useful tool for assessing the competitiveness of athletes. Based on the decrease in variability, one can predict the success of the performance immediately before the start. [9] Similar dynamics of HRV was noted during the training of military personnel in the USA [36]. During the intensive training of fighters, more successful subjects had the lowest level of rhythm variability. According to the authors, at the time of testing, the best fighters showed the strongest sympathetic reaction. On the other hand, fighters with the highest heart rate variability during training showed the highest exhaustion of physical and mental forces and at the same time the lowest results in combat training. Researchers concluded that these participants had the lowest potential for successful warfare. [36,37]

The most important quality for the successful implementation of sports activities is not only the economization of function at rest and a healthy powerful reaction to stress, but also the ability to quickly recover from stress. The method of rhythmocardiography allows you to evaluate this ability. In particular, to assess the athlete's recovery, a Scandinavian method of continuous (night) rhythmogram recording was proposed and is successfully used. The uniqueness of Firstbeat technology is that it can be used to collect round-the-clock information on the state of the rhythm regulation loop and simultaneously measure the training load in real time. The system quickly gained the confidence of national teams around the world. Analysis of the training process helps to make sure that the athlete has achieved the task in this training session. Recovery assessment is carried out using nightly measurements of heart rate variability indicators [18,35]. In athletes with impaired recovery after awakening, a decrease in HRV and an increase in the sympathetic tone of the autonomic nervous system are noted. Firstbeat technology makes it possible to measure the so-called recovery ratio. An increase in this indicator characterizes a better recovery. In contrast, its decline indicates the accumulation of underreduction and exit into overtraining. For each athlete, these figures are individual. [38, 39]

Monitoring recovery helps to prevent the occurrence of overwork and build the training process in the most optimal way on an individual basis for each athlete. The use of monitoring HRV indicators to monitor the progress of the training process has recently been noted by a number of authors [29,37] It should be noted that each sport has its own specific "vegetative portrait". O.A. Butova et al. [42] when examining 95 athletes with different orientations of the training process, it was revealed that fundamentally different regulatory mechanisms lie in mobilizing the reserve capabilities of the body of professional athletes. So, for athletes involved in high-speed power sports, the central one dominates, and for athletes who train endurance, an autonomous circuit of heart rhythm regulation [8]. Rhythm variability is more pronounced in dynamic training in comparison with static training [28]. Carrying out longitudinal rhythmic

rhythmocardiographic studies makes it possible to identify an individual portrait of an athlete's HRV and evaluate its functional readiness for competition. According to I.V. Gushturova and V.N. Telepova [17], the study of an individual portrait of HRV in an athlete in dynamics in preparation for the competition can provide the trainer with valuable information and help predict the results of athletes. Also according to D.J. Plews et al. [45], even the dynamics of the RCG within one week provides fairly reliable information about the course of adaptation of the body to the training process. [21] Only a small part of the information can be obtained by the method of rhythmocardiography at rest. The reserve of athletes, its reactivity, including response to stress, conditions of pathological and pre-pathological deviations, is revealed by conducting functional tests, such as orthostatic, respiratory and physical exercise tests [13] Thus, a study of heart rate variability is carried out to determine the success of sports activities of athletes. This makes it possible to identify the state of physical overstrain and overtraining, and also conducts dynamic control of training and the speed of recovery processes.

References:

1. Baevsky R. M. Analysis of heart rate variability: history and philosophy, theory and practice // *Clinical computer science and telemedicine*. - 2004. - No. 1. - S. 54–64.
2. Baevsky R.M., Berseneva A.P. Assessing the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases. - *M.: Medicine*, 1997. -- S. 265.
3. Baevsky, R. M., Ivanov, G. G., Chireikin, L. V., Gavrilushkin, A. P., Dovgalevsky, P. Ya., Kukushkin, Yu. A., Mironova, T. F., Prilutsky, D.A., Semenov, A.V., Fedorov, V.F., Fleishman, A.N., Medvedev, M.M. VA-N24 dated 02/03/2002, p. 65 /.
4. Baevsky, R.M. The problem of assessing and predicting the functional state of the body and its development in space medicine // *Successes in physiological sciences*. - 2006. - T. 37. - No. 23. - S. 13-25.
5. Baevsky. R. M. [et al.]. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems: method. recommendations / *M.*, 2002.53 s
6. Bokeria L. A., O. L. Bokeria, I.V. Volkovskaya. Heart rate variability: measurement methods, interpretation, clinical use // *Annals of Arrhythmology*, No. 4, 2009, P.21-33
7. Butchenko, L.A. Myocardial dystrophy in athletes / L.A. Butchenko, M.S. Kushakovsky, N.B. Zhuravleva. - *M.: Medicine*, 1980. -- 224 p.
8. Butova O.A. Masalov S.V., Vorobyova Yu.S. Assessment of the mechanisms of regulation of the heart rate of acrobat girls of high class sportsmanship // *Journal of scientific articles "Health and Education in the XXI Century"*. - 2012. - T. 14, No. 1. - S. 212-213.
9. D'Ascenzi F., Alvino F., Natali B.M. et al. Precompetitive assessment of heart rate variability in elite female athletes during play offs // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. — — Vol. 34, №3. — P. 230-236

10. Earnest C.P., Jurca R., Church T.S. et al. Relation between physical exertion and heart rate variability characteristics in professional cyclists during the Tour of Spain // *Brit. J. Sports Med.* — 2004. — Vol. 38, №5. — P. 568-575.
11. Gavrilova E.A. Heart rate variability and sports // *Human physiology Volume: 42 Number: 5 Year: 2016 Pages: 121-129*
12. Gavrilova E.A. The use of heart rate variability in assessing the success of sports activities // *Functional diagnostics. sports medicine. volume 1 | April 22, 2015*
13. Gavrilova E.A., Churganov O.A. Prediction of aerobic abilities of highly skilled skiers according to variational rhythmocardiography // *Bulletin of sports science.* - 2012. - No. 4. - S. 3-6.
14. Geijn H.P., van. Jongsma H.W. De Haan J., Esker T.K.A. Analysis of heart rate and beat-to-beat variability: Interval difference index. *Amer. J. Obstet. and Gynecol.*, 1980. -Vol. 138, -№3.-P 246-252.
15. Grigoriev A.I., Yegorov A.D. The Effects of Prolonged Spaceflights on the Human Body // *Adv. bi Space Biol, and Med.* -1991. Vol. 1. - P. 1 -35.
16. Guidelines for the analysis of heart rate variability in athletes in endurance sports using mathematical methods. - M.: GKU "Center for Sports Innovative Technologies and the Training of National Teams of Moscow", 2013. - 65 p.
17. Gusturova I.V., Telepov V.N. Features of heart rate variability and central hemodynamics in athletes in the pre-competition period // *Heart rate variability: Theor. aspects and pract. application: Mat. V All-Russian Symposium with international participation.* - Izhevsk, October 26-28, 2011. -- S. 248-257.
18. Hynynen E., Uusitalo A., Kontinen N. et al. Heart rate variability during night sleep and after awakening in overtrained athletes // *Medicine and Science in Sports and Exercise.* — — Vol. 38, №2. — P. 313-317.
19. Krivoruchenko E.V. Heart rate variability in the practice of sports medicine and sports training. Review of scientific literature. // *Sports medicine*, No. 1 - 2016.P.37-45.
20. Kuznetsova I.A. Kulinova S.I. Vegetative regulation of the heart rate and the competitiveness of the stayers // *Variability of the heart rhythm: eop. Aspects and practice. Note Abstracts of the 4th All-Russian Symposium with international participation*, Izhevsk, - 2008.-S164-167
21. lews D.J., Laursen P.B., Kilding A.E. et al. Evaluating training adaptation with heart-rate measures: a methodological comparison // *Int J Sports Physiol Perform.* — 2013. — 8, №6. — P. 688-91.
22. Makarov L.M. Sudden cardiac death in sports: Trends of the 21st Century. *Medical alphabet. Volume: 2: 31 (328) Year: 2017 S: 51-57.*
23. Makarov, L. M. Holter monitoring / L. M. Makarov. M.: Medpraktika-M, 2008.456 s.
24. Mikhailov VM, Heart rate variability: practical experience. Ed. The second, revised idopol. - Ivanova, 2002.290 p
25. Pagani. M., Lomhardi. F., Guzzetti. S., Sandrone. G., Rimoldi. O., Malfatto. G., et al. (1984). Power spectral density of heart rate variability as an index of symphovagal interactions in normal and hypertensive subjects. *J. Hypertens. Suppi 2*, 383 – 385.
26. Parin V.V., Baevsky R.M. Introduction to medical cybernetics. - M.: Medicine, 1966. - 150 p.39.
27. Paulus M.P., Potterat E.G., Taylor M.K. et al. A neuroscience approach to optimizing brain resources for human performance in extreme environments // *NeurosciBiobehav Rev.* — — Vol. 33, №7. — P. 1080-8.
28. Pervukhina Yu.A. The dynamics of variability of vascular circulation and systolic blood pressure in healthy women 25-40 years old under the influence of statodynamic loads // *Heart rate variability: Theor. aspects and pract. application: Mat. V All-Russian Symposium with international participation.* - Izhevsk, October 26-28, 2011. -- S. 308-314.
29. Plews D.J., Laursen P.B., Meur Y. Le et al. Monitoring Training With Heart Rate Variability: How Much Compliance is Needed for Valid Assessment? // *Int J Sports Physiol Perform.* — 2013. — P. 44-47.
30. Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Analysis of heart rate variability // *Cardiology.* - 1996. - No. 10. - S. 87-97.
31. Shlyk N.I., Baevsky R.M. ; Heart rate variability: theoretical aspects and practical application // *proc. doc. IV All-Russian. symp / holes ed. Udmurt State University, Izhevsk, 2008. -- 344 p.*
32. Sivakov V.P. Indicators of heart rate and heart rate variability in hypertension: current understanding of research methods, clinical and prognostic value // *Vestnik VGUMU 2010, volume 9, No 1*
33. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation.* – 1996, - Vol. 93, - P. 1043 – 1065.
34. Taylor M.K., Sasek K.P., Mujica-Parodi L.R. et al. Neurophysiologic methods to measure stress during survival, evasion, resistance, and escape training // *Environ Med.* — — Vol. 78. — P. 224-230.
35. Technology of management and control of the training process Firstbeat / URL: <http://firstbeat.pro/system> (accessed 02.02.2015).
36. Vikulov A.D., Bocharov M.V., Kaunina, D.V. Boykov, V.L. Regulation of cardiac activity in highly qualified athletes // *Biomedical problems of sports*, 2017. S.31-37
37. Wallace K., Slattery K.M., Coutts A.J. A comparison of methods for quantifying training load: relationships between modelled and actual training responses// *Europ. J. Appl. Physiol.* — 2012. — Vol. 114, №1. — P. 11-20.
38. Yabluchansky N.I., Martynenko A.V. Heart rate variability to help a practitioner. For real doctors. Kharkov, 2010, 131 p.
39. Yavelov I.S. Heart rate variability in cardiovascular diseases: a clinician's view. // *A heart.* - 2006. - No. 1. - S. 18-23.

40. Zemtsovsky [et al.]. / E.V. Functional diagnostics of the state of the autonomic nervous system of St. Petersburg: INKART, 2004. 80 p.

41. Zhemaitite D.I. Possibilities of clinical application and automatic analysis of rhythmograms: author. dis. ... Dr. honey. sciences. - Kaunas: Medical Institute, 1972. - 285 p.

*Akhmedova M.D., Niyazova T.A., Karimova M.T.
Tashkent Medical Academy,
Uzbekistan*

JOINT CLINICAL TRANSMISSION OF INTERNAL PARASITOSIS WITH ACUTE INFECTION IN KARAKALPAKSTAN

Relevance of the topic. According to the WHO, developing countries in Asia, Africa, Latin America, and other countries spend 100 million dollars a year for the patient suffers from acute intestinal disease. Of these, the under-five mortality rate is 23%. Acute intestinal infection is the leading cause of death in children, followed by salmonellosis and shigellosis. Salmonellosis and shigellosis are common in the world, and salmonellosis has increased 5-7 times in the last 20-25 years compared to 1990. The reason for this should be sought in the process of centralization of food production and food supply to the population, as well as in the process of violating the shelf life of food exported or imported [4,5]. In economically developed countries, the increase in shigellosis, especially *Shigella Zonne*, is explained by the high degree of centralization of food supply to the population and the fact that the population mainly uses public places to eat [1,4,5].

The clinical course of salmonellosis and shigellosis in patients is also associated with the presence of other related diseases. In particular, it can be associated with severe complications when combined with intestinal parasitosis [2,3]. In patients with bacterial intestinal infections, several organs are injured against the background of general intoxication. In this case, when intestinal parasitosis is added as a comorbid disease, the patient is observed anemia, decreased immunity. As a result, the recovery of the underlying disease is prolonged or complicated. Intestinal parasitosis and intestinal bacterial infection play an important role mainly in the fecal-oral

mechanism of transmission. For this reason, we aimed to study the level of the clinical course of these mixed infections in the Republic of Karakalpakstan.

The purpose of the study. To study the clinical course of acute intestinal infection and intestinal parasitosis in Karakalpakstan.

Materials and methods. Clinical-laboratory, bacteriological, parasitological, and statistical methods were used in the research. There were 60 patients with acute intestinal diseases (mainly bacteriologically confirmed salmonellosis and shigellosis) + parasitosis in the follow-up, who were mainly treated at the Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan in 2017-2019 and controlled as a result of outpatient treatment. Patients with mixed infections were divided into 2 groups as follows: the first group included 40 patients (main group) and the second group included 20 patients (control group). In the main group there were 12 (30.0%) giardiasis on the background of salmonellosis, 8 (20.0%) enterobiasis and 11 (27.5%) giardiasis on the background of shigellosis, 9 (22.5%) enterobiasis. Patients in the control group had only salmonellosis 11 (55.0%) and shigellosis 9 (45.0%). The obtained results were statistically processed on a special computer Pentium-IV using Microsoft Office Excel-2003.

The results obtained and their discussion. Of the patients under observation, 38 (63.3%) were boys, men and 22 (36.7%) were girls and women. The mean age of the patients was $18.5 \pm 2.4\%$. The clinical symptoms reported in the follow-up patients are listed in Table 1.

Table 1.

Clinical when referring patients symptoms (M ± m)%

| № | Clinical symptoms | The main group | Control group | P |
|-----|---|----------------|---------------|-------|
| | | n=40 | n=20 | |
| 1. | Fever | 100,0±0 | 95,6±2,3 | >0,05 |
| 2. | General intoxication | 98,5±2,8 | 93,7±3,1 | >0,05 |
| 3. | Diarrhea | 100,0±0 | 95,8±2,7 | >0,05 |
| 4. | Headache | 88,2±3,2 | 85,0±2,5 | >0,05 |
| 5. | Nausea | 89,7±3,7 | 72,8±1,9 | <0,05 |
| 6. | To return | 85,4±3,5 | 67,9±2,8 | <0,05 |
| 7. | General weakness | 100,0±0 | 92,7±2,5 | >0,05 |
| 8. | Pain in the abdomen | 100,0±0 | 80,5±1,8 | <0,05 |
| 9. | Low appetite | 80,6±3,1 | 69,8±2,9 | <0,05 |
| 10. | Rapid fatigue | 100,0±0 | 87,2±3,5 | <0,05 |
| 11. | Nervousness | 81,7±3,1 | 40,5±3,8 | <0,05 |
| 12. | Teething | 75,7±3,8 | 15,6±2,7 | <0,05 |
| 13. | Skin discoloration | 86,3±5,6 | 72,2±2,6 | <0,05 |
| 14. | The presence of white spots on the skin | 27,6±2,4 | 7,0±1,8 | <0,05 |

| | | | | |
|-----|--------------|----------|----------|-------|
| 15. | Constipation | 25,7±2,1 | 5,4±1,5 | <0,05 |
| 16. | Insomnia | 56,5±2,7 | 12,9±1,8 | <0,05 |

Note: P is the reliability of the comparative index in the main and dissatisfaction groups.

When analyzing the clinical symptoms listed in Table 1, the complaints of patients in the main group were reliably differentiated from the control group by the following symptoms: fever, general intoxication, diarrhea, headache, and general weakness ($P > 0.05$); <0.05).

This means that the disease was more severe in the main group of patients than in the control group.

The duration of extinction of clinical symptoms in the observed patients was examined on the following symptoms: tenesmus, hemocolitis, abdominal pain, fever, bed rest. Symptoms of tenesmus observed in both groups of patients were 7 ± 1.6 days in shigellosis + parasitosis, 4 ± 1.1 days in shigellosis, and 2 ± 0.8 days in salmonellosis + parasitosis; hemocolytic symptom for 7 ± 2.6 days in shigellosis + parasitosis for 4 ± 1.2 days in shigellosis and 1 ± 0.6 days in salmonellosis + parasitosis; symptom of abdominal pain for 10 ± 2.9 days in shigellosis + parasitosis 5 ± 1.8 days in shigellosis, 6 ± 1.9 days in salmonellosis + parasitosis

and 4 ± 1.2 days in salmonellosis; fever symptom was observed for 9 ± 2.8 days in shigellosis + parasitosis, 6 ± 1.9 days in shigellosis, 5 ± 1.8 days in salmonellosis + parasitosis, and 2 ± 0.8 days in salmonellosis. Comparing patients by bed-days: patients with shigellosis + parasitosis were treated in the hospital for 13 ± 3.1 days in shigellosis for 9 ± 2.6 days, salmonellosis + parasitosis for 8 ± 2.7 days, and patients with salmonellosis for 6 ± 1.9 days.

Thus, based on the symptoms analyzed above, it was found that the clinical symptoms persisted longer in the main group of patients, therefore, the patients were treated longer and the disease progressed with complications (hemocolitis, tenesmus). However, severe clinical course of mixed-infection patients was observed with more shigellosis + parasitosis.

The results of bacteriological examination of the pathogens of acute intestinal infections are given in Table 2.

Table 2.

Results of bacteriological examination of patients (M ± m)%

| № | The name of the causative agent of acute intestinal infection | The main group | Control group | P |
|----|---|----------------|---------------|-------|
| | | n=40 | n=20 | |
| 1. | S. enteritidis | 25,0±1,6 | 27,3±2,3 | >0,05 |
| 2. | S. typhimurium | 75,0±3,2 | 72,7± 4,7 | >0,05 |
| 3. | Sh. Sonne | 35,0±2,7 | 33,3±3,9 | >0,05 |
| 4. | Sh. Flexneri | 65,0±3,2 | 66,7±4,8 | >0,05 |

Note: P is the reliability of the comparative index in the main and dissatisfaction groups

Based on the data in Table 2, the following conclusions can be drawn: the amount of pathogens isolated from patients in both groups was almost indistinguishable ($P > 0.05$). Thus, as for the etiological structure of the pathogens, the disease in salmonellosis is mainly S. Typhimurium (75.0 ± 3.2)%, and in shigellosis Sh. Flexneri (65.0 ± 3.2)%.

Thus, in Karakalpakstan, the clinical course of acute intestinal infections with parasitosis was more severe and complicated than with monoinfection ($P < 0.05$). When considering mixed infections, patients with shigellosis + parasitosis were more complicated than those with salmonellosis + parasitosis, the clinic was prolonged and therefore more hospitalized.

Based on the above, the following **conclusion** can be made:

1. Acute intestinal infections in Karakalpakstan with 42.5% enterobiosis and 57.5% giardiasis were more severe and complicated than monoinfection ($P < 0.05$).

2. Patients with shigellosis + parasitosis were more complicated (hemocolith- 7.0 ± 2.6 days) than those with salmonellosis + parasitosis, and the clinic was prolonged (13.0 ± 3.1 bed-days).

REFERENCES:

1. Akhmedova M.D. Some aspects of mixed intestinal parasitoses in children and adolescents scientific publication / M. D. Akhmedova, F. S. Saipov // IX Republican Congress of Epidemiologists, Hygienists, Sanitary Physicians and Infectious Diseases of Uzbekistan: materials of the Congress (May 21-22, Tashkent) .- Tashkent , 2010 .-- p. 133.

2. Konoferchuk E. V. Prevalence and modern clinical manifestations of giardiasis in children living in the Omsk region: scientific publication / E. V. Konoferchuk / Pediatrics.Journal named after G. N. Speransky.M., 2013.-Volume 92 N6. -S.140- 143.- Bibliography: 17 titles.

3. Piskun TA Problems of diagnosis of giardiasis in children scientific publication / TA Piskun, II Murashko, PV Belaya // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015.-Volume 60 N4.-p. 153

4. Proskurina LN Acute intestinal diarrheal infections at the prehospital stage scientific publication / LN Proskurina // Handbook of a paramedic and midwife - M., 2016.- N5-p. 9-13

5. Yushchuk ND, Martynov YV, Kulagina MG, Brodov L.Ye. Acute intestinal infections. //Moscow. 2012.p. 396

Kolesnyk M. Y.,
MD, PhD, DSci, Professor,
Professor of the Department of Family Medicine, Therapy,
Cardiology and Neurology of Faculty of Postgraduate Education,
Zaporizhzhia State Medical University,
Zaporizhzhia, Ukraine.

ID ORCID: 0000-0001-7566-1899

Mykhailovskiy Y. M.,
PhD student at the Department of Family Medicine, Therapy,
Cardiology and Neurology of Faculty of Postgraduate Education,
Zaporizhzhia State Medical University,
Zaporizhzhia, Ukraine.

ID ORCID: 0000-0002-1310-8585

THE INTERRELATION OF CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 GENES POLYMORPHISMS WITH WARFARIN DOSE AND HEMORRHAGIC COMPLICATIONS RISK RISE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: A RETROSPECTIVE STUDY

Колесник М.Ю.,
д.мед.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины,
терапии и кардиологии факультета последипломного образования
Запорожского государственного медицинского университета,
Запорожский государственный медицинский университет,
Запорожье, Украина.

ID ORCID: 0000-0001-7566-1899

Михайловский Я. М.,
PhD-аспирант кафедры семейной медицины,
терапии и кардиологии факультета последипломного образования
Запорожского государственного медицинского университета,
Запорожский государственный медицинский университет,
Запорожье, Украина.

ID ORCID: 0000-0002-1310-8585

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 С ДОЗОЙ ВАРФАРИНА И ПОВЫШЕНИЕМ РИСКА ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Abstract. The aim of the study was to identify the frequency of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in patients with atrial fibrillation (AF) and to establish their interrelationship with warfarin (WF) dose and the hemorrhagic complications risk rise.

Materials and methods. A retrospective study was conducted in 60 AF patients receiving WF during one year. CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms were studied by multiplex real time polymerase chain reaction.

Obtained results. The mean CHA2DS2-VASC score was 3.43 ± 0.18 , HAS-BLED score – 2.2 ± 0.13 ; the WF dose median was 5 mg (3.75; 6.25). It was found out that the VKORC1 mutant allele A presence increased the probability of WF dose less than median in 7.00 times (95% CI 1.982-24.716; $p < 0.05$), and the CYP4F2 mutant allele T increased the probability of WF dose more than median in 6.263 times (95% CI 1.583-24.780). Statistically significant effect of CYP2C9 gene polymorphism on WF dosing was not observed. Bleeding was significantly more frequent in the group of patients with the VKORC1 gene mutation: 69.5% versus 37.5%, respectively ($\chi^2 = 5.331$; $p < 0.05$). The relative risk of bleeding in patients with the VKORC1 gene mutation was 1.97 (CI 1.039; 3.751; $p < 0.05$).

Conclusions. VKORC1 and CYP4F2 genes polymorphisms are associated with warfarin dose variation. VKORC1 gene mutation increases the risk of bleeding.

Аннотация. Целью исследования было выявить частоту полиморфизмов генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и установить их взаимосвязь с дозой варфарина (ВФ) и повышением риска геморрагических осложнений.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проведено у 60 пациентов с ФП, получавших ВФ в течение одного года. Полиморфизмы генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 изучали методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Полученные результаты. Средний балл CHA2DS2-VASC составил $3,43 \pm 0,18$, балл HAS-BLED - $2,2 \pm 0,13$; медиана дозы ВФ составила 5 мг (3,75; 6,25). Обнаружено, что наличие мутантного аллеля А VKORC1 увеличивало вероятность дозы ВФ меньше медианы в 7,00 раз (95% ДИ 1,982-24,716; $p < 0,05$), а мутантный аллель Т CYP4F2 увеличивал вероятность дозы ВФ больше медианы в 6,26 раза (95% ДИ 1,583-24,780). Статистически значимого влияния полиморфизмов гена CYP2C9 на дозу ВФ не наблюдалось. Кровотечения достоверно чаще возникали в группе пациентов с мутацией гена VKORC1: 69,5% против 37,5% соответственно ($\chi^2 = 5,331$; $p < 0,05$). Относительный риск кровотечения у пациентов с мутацией гена VKORC1 составил 1,97 (CI 1,039; 3,751; $p < 0,05$).

Выводы. Полиморфизмы генов VKORC1 и CYP4F2 связаны с вариацией дозы варфарина. Мутация гена VKORC1 увеличивает риск возникновения кровотечений.

Key words: atrial fibrillation, warfarin, dosing, genes, bleeding.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, варфарин, дозировка, гены, кровотечение.

Introduction. Atrial fibrillation (AF) is one of the most common and widespread cardiac arrhythmias. It significantly increases the relative risk of general and cardiovascular mortality by 1.7 and 2 times, respectively, and doubles the risk of thromboembolic events [1, 2, 3, 4]. The incidence of ischemic stroke among patients with AF is 5% per year, which is 2–7 fold higher than in patients without AF [4, 5, 6, 7].

Despite the emergence of direct oral anticoagulants, warfarin (WF) continues to be a widely used drug in case to prevent thromboembolic complications [8, 9]. It is worth taking into account that WF is characterized with a narrow therapeutic range, and its dose, stability of anticoagulant effect and risk of bleeding depend on many factors, including genetic features related to the CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms [10, 11, 12]. Genetically determined differences allow to identify patients with different activity of WF and vitamin K biotransformation enzymes and to apply an individual approach to management of these patients. [11, 12, 13, 14, 15] It should be noted that the frequency of gene mutations affecting WF sensitivity vary even in different regions of the same country [16]. The investigation of these genes polymorphisms was not conducted in Zaporizhzhia region.

The impact of genetic factors on the WF dosing and the incidence of hemorrhagic complications that require scientific research remains insufficiently studied.

The aim of the study was to identify the frequency of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in patients with atrial fibrillation and to establish their interrelationship with warfarin dose and the hemorrhagic complications risk rise.

Materials and methods. A retrospective study was conducted in 60 AF patients (32 men, 28 women, median age – 70.5 (64.25; 76.75)) who after prescribing WF were observed at the specialized anticoagulant therapy monitoring office of the ZSMU University Clinic during one year. Patients were advised to take WF as they could not afford receiving up-to-date direct oral anticoagulants.

Inclusion criteria: verified atrial fibrillation; informed consent to participate in the study. Exclusion criteria: prosthetic heart valves, congenital and acquired heart defects, severe renal and hepatic dysfunction, acute coronary syndrome, acute cerebral

circulation disorders, oncological and hematological diseases, mental health disorders, infections.

AF diagnosis was established according to ESC recommendations (2016) [17]. Coagulograms indexes with International Normalized Ratio (INR) were determined on a Coag Chrome 3003 monthly. The risk of thromboembolic and bleeding events was estimated according to CHA2DS2-VASC and HAS-BLED scales respectively. The selection and control of WF dose were carried out according to the standard method. Time in therapeutic range (TTR) was calculated by using Rosendaal method [18]. Hemorrhagic complications under the WF were divided into minor and major bleeding according to the Fihn S.D. classification. et al.¹⁹

The CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms in AF patients were determined in the Department of Molecular Genetic Studies of the ZSMU Medical Laboratory Center (Director – Prof. AV Abramov). DNA samples were isolated from whole blood leukocytes using a set of PROBA-RAPID-GENETICA reagents (LLC "NPO DNA Technology"). Amplification of DNA fragments containing polymorphic regions was performed using multiplex real time polymerase chain reaction with Warfarin Pharmacogenetics kits (LLC NPO DNA Technology) in a CFX-96 thermocycler (BioRad) with a fluorescence detection scheme. 20 μ l of pre-centrifuged appropriate amplification mixture was added to test tubes. Separately, a mixture of PCR buffer with Taq-AT polymerase in a ratio of 20: 1 was prepared and centrifuged for 1-3 sec. 10 μ l of a mixture of PCR buffer with Taq-AT polymerase were added to the tubes with the mixture for amplification. 1 drop (20 μ l) of mineral oil was added to each tube. 5 μ l of DNA extracted from the sample drug tips with an aerosol barrier were added to the test tubes. The same manipulations were performed with the control sample. After 1-3 sec. centrifugation the amplification was carried out. PCR results were recorded automatically by the corresponding software.

The principles of bioethics were observed in the study: the basic provisions of the European Council Convention on Human Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997), GCP (1996), the World Health Association's Helsinki Declaration on Ethical Principles for Scientific and Human Research (1964-2000) and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 of 01.11.2000.

Statistical data processing was performed using the Statistica 6.0 software package (StatSoftInc, No. AXXR712D833214FAN5) according to contemporary requirements. Comparison of qualitative indicators and assessment of conformity of genotypes distribution to the expected Hardy-Weinberg equilibrium values were performed using the Yates-adjusted criterion χ^2 . To determine differences in the WF dose in patients with different genotypes a rank analysis according to Kruskal-Wallis was used. Hereafter paired comparison of groups of patients with different genotypes was performed using the Mann-Whitney U test, taking into account the Bonferroni correction for multiple comparisons. To determine the contribution of each polymorphic locus to the WF dosing regimen, the odds

ratio with 95% CI of entering the group with a daily WF dose greater than or less than median was calculated. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Obtained results and discussion. The mean CHA2DS2-VASC score was 3.43 ± 0.18 , HAS-BLED score – 2.2 ± 0.13 . The median WF dose was 5.0 (3.75; 6.25) mg. The mean TTR was $70.02 \pm 13.7\%$. Among the drugs affecting the WF metabolism 10 (16.7%) patients took amiodarone, 51 (85%) – statins.

During the year, hemorrhagic complications (minor bleeding) occurred in 29 (48.33%) patients (Figure 1), including subcutaneous hematomas in 11 (18.33%), hemophthalmia in 5 (8.33%), blood in the feces – in 4 (6.67%), nasal and gums bleeding – in 12 (20%) patients, hematuria – in 2 (3%).

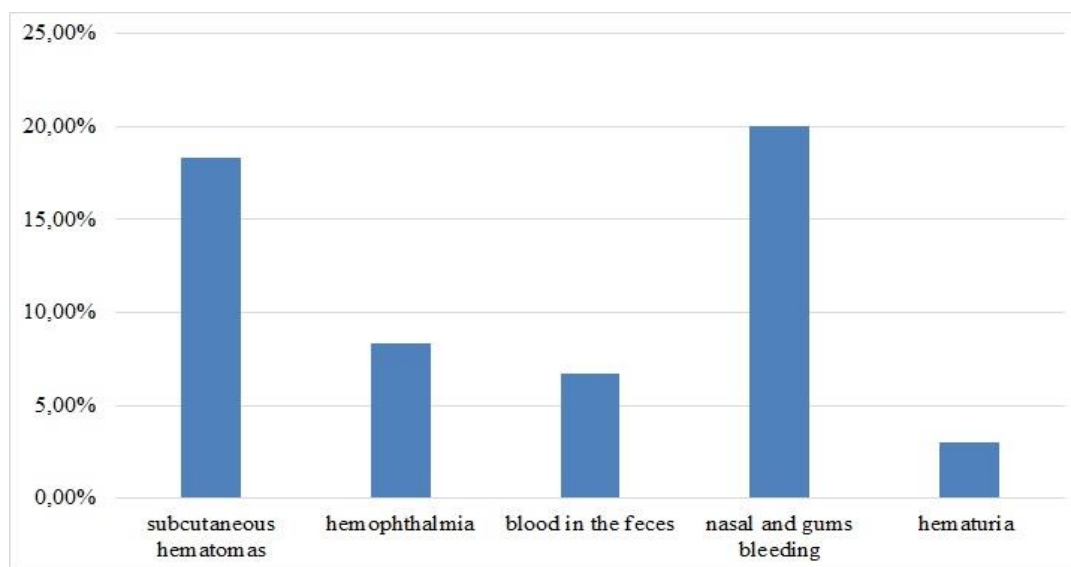


Figure 1. The structure of bleeding in AF patients receiving WF

No major bleeding was observed. Thromboembolic complications were not recorded, although the risk of stroke during the year for our

patients was 4% (mean CHA2DS2-VASC score greater than 3).

The results of genetic analysis are shown in Table 1.

Table 1.

Frequency of genes polymorphism related to the WF metabolism in AF patients

| Gene polymorphism | Homozygous for the wild-type allele | Heterozygous | Homozygous for the mutant allele |
|-------------------|-------------------------------------|--------------|----------------------------------|
| CYP2C9*2 | 46 (76.67%) | 13 (21.67%) | 1 (1.67%) |
| CYP2C9*3 | 52 (86.67%) | 7 (11.67%) | 1 (1.67%) |
| CYP4F2 | 40 (66.67%) | 18 (30%) | 2 (3.33%) |
| VKORC1 | 25 (41.67%) | 28 (46.67%) | 7 (11.67%) |

According to the results of genotyping of the CYP2C9*2 gene, homozygous for the wild-type allele (genotype C/C) were found in 46 (76.67%) cases, heterozygous (C/T) – in 13 (21.67%), homozygous for the mutant (T/T) in 1 (1.67%) case. In the study of CYP2C9*3 gene polymorphism, homozygous for the wild-type allele (A/A) were detected in 52 (86.67%) cases, heterozygous (A/C) – in 7 (11.67%), homozygous for the mutant allele (C/C) – in 1 (1.67%) case. CYP4F2 gene polymorphism was detected in 20 (33.33%) patients, with heterozygous (C/T) in 18

(30%) patients and homozygous for the mutant allele (T/T) – 2 (3.33%), 40 (66.67%) patients had a wild-type genotype (C/C). The VKORC1 gene mutation was detected in 35 (58.34%) patients: 28 (46.67%) heterozygous (G/A) and 7 (11.67%) homozygous (A/A), respectively. No mutations were detected in 25 (41.67%) (G/G).

The distribution of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genotypes were in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium, indicating no errors in sample formation and genotyping (Table 2).

Comparison of genotype frequencies of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with the calculated Hardy-Weinberg equilibrium frequencies

| Genotypes | Cases | HWE | χ^2 | p |
|-------------------------------------|------------|------------|----------|------|
| | n = 60 | n = 60 | | |
| CYP2C9 * 2 (C/T) polymorphic marker | | | | |
| C/C | 46 / 0.767 | 46 / 0.766 | 0.01 | 0.99 |
| C/T | 13 / 0.217 | 13 / 0.219 | | |
| T/T | 1 / 0.017 | 1 / 0.016 | | |
| CYP2C9 * 3 (A/C) polymorphic marker | | | | |
| A/A | 52 / 0.867 | 51 / 0.856 | 1.52 | 0.47 |
| A/C | 7 / 0.117 | 8 / 0.139 | | |
| C/C | 1 / 0.017 | 1 / 0.006 | | |
| CYP4F2 polymorphic marker (C/T) | | | | |
| C/C | 40 / 0.667 | 40 / 0.667 | 0.0002 | 0.99 |
| C/T | 18 / 0.300 | 18 / 0.299 | | |
| T/T | 2 / 0.033 | 2 / 0.034 | | |
| VKORC1 (G/A) polymorphic marker | | | | |
| G/G | 25 / 0.417 | 25 / 0.423 | 0.04 | 0.98 |
| G/A | 28 / 0.467 | 28 / 0.456 | | |
| A/A | 7 / 0.117 | 7 / 0.123 | | |

A statistically significant difference in the daily WF dose was established depending on VKORC1 and CYP4F2 genotypes. For the VKORC1 G/G genotype patients the median daily dose was 6.25 (5.125; 7.5) mg, with G/A genotype – 4.75 (3.75; 6), with A/A genotype – 3.0 (2.5; 3.75) mg (p <0.05). For the

CYP4F2 genotype the median daily dose was 4.5 (3.25; 6.25) mg, with C/T genotype – 6.125 (5; 7.5), with T/T genotype – 5.625 mg. Significant difference in the daily dose of WF depending on CYP2C9 genotypes was not detected (Figure 2, 3).

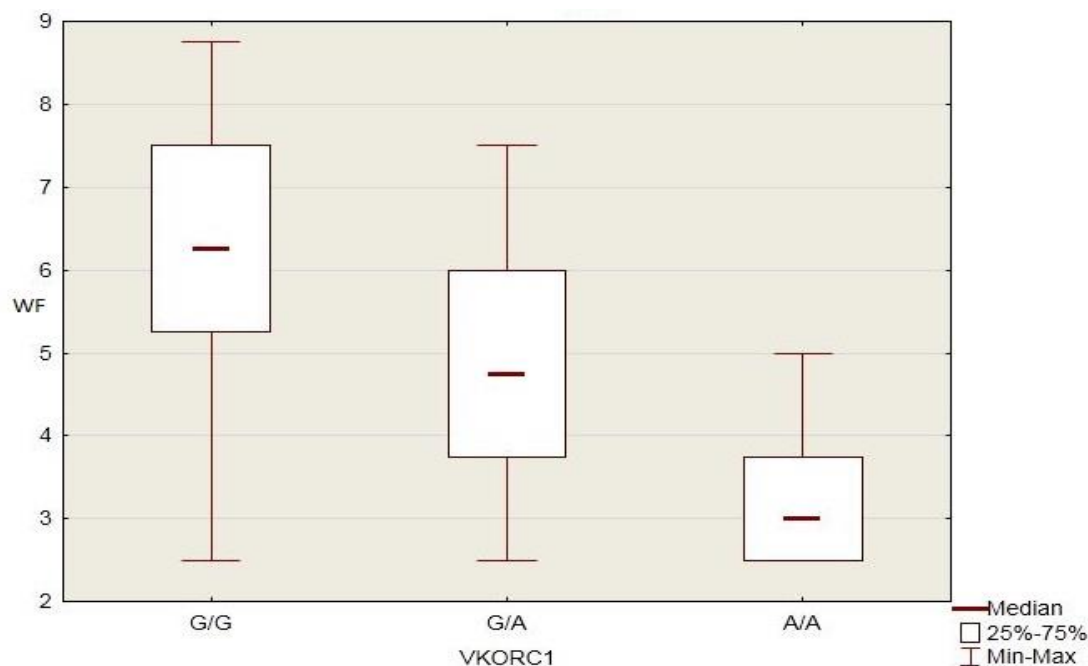


Figure 2. WF doses depending on VKORC1 polymorphism

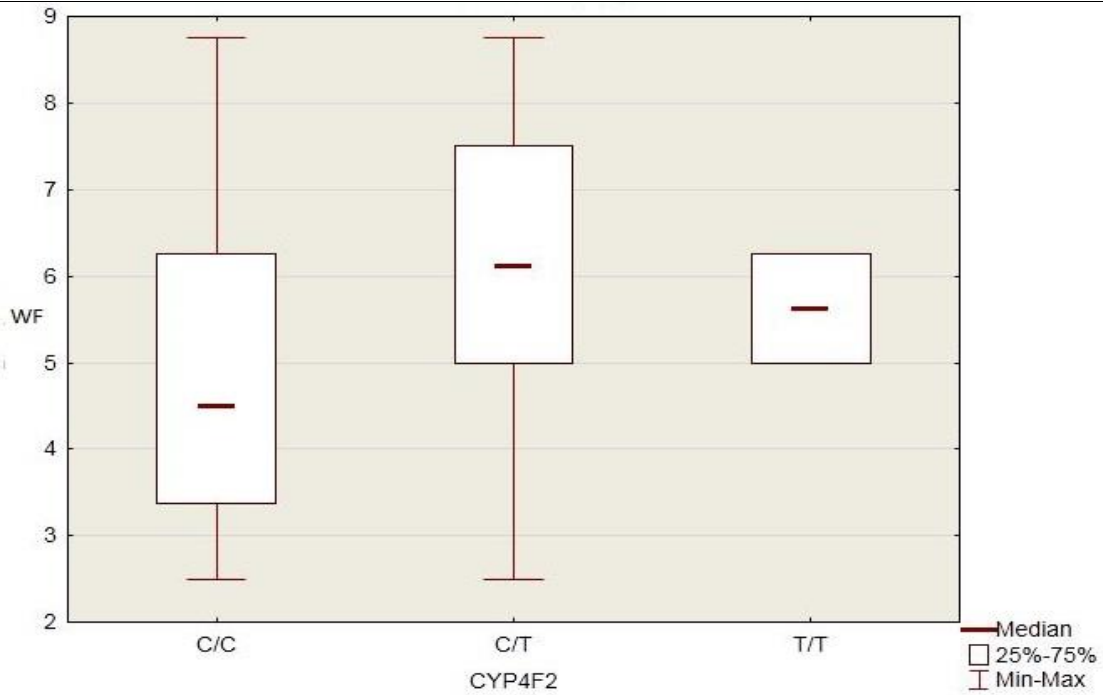


Figure 3. WF doses depending on CYP4F2 polymorphism

To determine the contribution of each polymorphic locus, the odds ratio of entering the group with a daily WF dose greater than or less than median was calculated. It was found out that a significant contribution to the therapeutic dose of WF is provided by the VKORC1 and CYP4F2 genes polymorphisms. The presence of VKORC1 A allele increases the probability of WF dose less than 5 mg by 7.00 times (95% CI 1.9823-24.716; $p < 0.05$), while the CYP4F2 mutant allele T increased the probability of WF dose more than median in 6.263 times (95% CI 1.583-24.780). No statistically significant contributions of the CYP2C9 genes allelic polymorphism to the dosage of WF were observed.

In our study, bleedings occurred significantly more frequently in the group of patients with the VKORC1 gene mutation (Fig. 4): 60% versus 28%, respectively ($\chi^2 = 4.783$; $p < 0.05$). In this regard, we determined the relative risk of hemorrhagic complications in patients with a mutation of the VKORC1 gene. It was found that the relative risk of bleeding is 2.14 (CI 1.081; 4.248; $p < 0.05$), which confirms the significant influence of the genetic factor on the probability of developing of this WF therapy complication. No relationship between bleeding frequency and other genes polymorphisms was found.

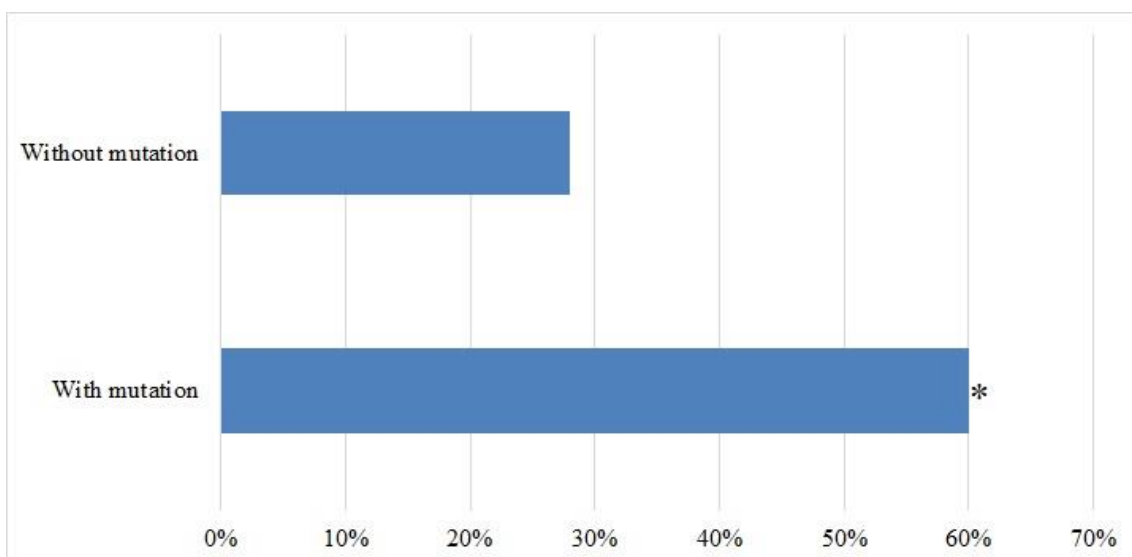


Figure 4. The incidence of bleeding, depending on the mutation of the VKORC1 gene

Note: * – the difference between the groups is probable by the criterion χ^2 .

Discussion. The observed prevalence of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genotypes found in AF patients

living in Zaporizhzhia region was comparable to the results of studies conducted in the European population

[16,20], which indicates the feasibility of taking into account genetic polymorphism in WF dosing.

The obtained data about VKORC1 and CYP4F2 genes are confirmed with the results of scientific researches which have proved the influence of genes polymorphism related to WF and vitamin K metabolism on the frequency of hemorrhagic complications and WF doses [14,15,22]. Thus, the WARFAGEN study found out a correlation between the bleeding frequency and the genetically caused increased WF sensitivity [22]. According to meta-analyses, the VKORC1 and CYP4F2 genes polymorphisms affects significantly on the WF dose: patients with VKORC1 GA and AA genotypes require lower doses of WF, while CYP4F2 C/T and T/T genotypes lead to higher WF doses [14, 15, 22], which was also confirmed in our study. Other studies have found that the allele A of VKORC1 gene is associated with high WF sensitivity and causes the development of excessive hypocoagulation in the first month of treatment, which contributes to the development of hemorrhagic complications, while allele G is associated with low WF sensitivity [23]. Most of the studies indicate the dependence of bleeding and WF dose on CYP2C9 polymorphisms [14,22,23]. In our study, this relationship was not identified; this may be related to the aggregate effect of other factors.

Therefore, it is important to implement pharmacogenetic testing to select the dose of warfarin, having regard to the genes polymorphisms that affect its metabolism, since it will significantly improve the efficiency and reduce the frequency of hemorrhagic complications during anticoagulant therapy.

Conclusions.

1. In AF patients, the prevalence of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genotype frequencies is comparable to the European population.

2. In AF patients, the VKORC1 gene polymorphism was associated with a lower daily dose of warfarin while CYP4F2 gene polymorphism – with a higher dose. No statistically significant contribution of CYP2C9 gene mutations in the warfarin dosage was detected.

3. The presence of the VKORC1 gene mutant allele A in AF patients increases the relative risk of hemorrhagic complications under warfarin therapy by 2.14 times.

Prospects for further study: personalized approach to the WF dosing using pharmacogenetic testing is the next step in our study.

Compliance with Ethics Requirements: „The authors declare no conflict of interest regarding this article“

„The authors declare that all the procedures and experiments of this study respect the ethical standards in the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008(5), as well as the national law“.

References:

1. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J*

Geriatr Cardiol. 2017 Mar; 14(3): 195-203. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011

2. Sankaranarayanan R., Kirkwood G., Visweswariah R., Fox D.J. How does Chronic Atrial Fibrillation Influence Mortality in the Modern Treatment Era? *Curr Cardiol Rev.* 2015 Aug;11(3):190–198. DOI: 10.2174/1573403X10666140902143020

3. Sychov OS, Borodai AO, Borodai ES. Predictors of cardiovascular outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal.* 2016;6:64-75. (in Ukr.).

4. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand J-P, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open.* 2017;7(12):e017157. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017157

5. Tseluyko VI, Opolonskaya NA. The Prevalence of Risk Factors for Thromboembolic and Hemorrhagic Complications among Patients with Atrial Fibrillation. *Medycyna neotlozhnykh sostoyanij.* 2013;7(54):65-69. (in Russ.).

6. Oladirana O, Nwosub I. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019 Apr;9(2):113-120. DOI: 10.1080/20009666.2019.1593781

7. Cowan JC, Wu J, Hall M, Orłowski A, West RM, Gale CP. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2975–2983. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy411>.

8. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and preferences of physicians and patients with Nonvalvular atrial fibrillation who receive Oral anticoagulation therapy for stroke prevention. *Can J Cardiol.* 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023

9. Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, Verenina NK, Vorob'eva NA, Galkina IS, et al. The rapid pace of saturation of warfarin - a predictor of excessive anticoagulation. Modernization algorithm dose adjustment of warfarin. *Aterotromboz.* 2015;1:75-86. (in Russ.).

10. Bader LA, Elewa H. The Impact of Genetic and Non-Genetic Factors on Warfarin Dose Prediction in MENA Region: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168732. DOI: 10.1371/journal.pone.0168732

11. Geoffrey SG, Huntington FW, editors. *Genomic and Precision Medicine: Cardiovascular Disease, Third Edition.* Academic Press; 2017. Chapter 16, Cardiovascular Pharmacogenetics. p.291-307. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-06899-X>

12. Francis Lam YW, Scott SA, editors. *Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities in Therapeutic Implementation, Second Edition.* Academic Press; 2019. Chapter 6, Pharmacogenetics in Cardiovascular Diseases. p. 133-179. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-03878-0>

13. Sychov OS, Borodai ES, Borodai AO. Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice. Ukrainian Journal of Cardiology. 2016;6:64–75 (in Russ).

14. Jorgensen AL, Richard J, Gerald F, Oyee J, Pirmohamed M, Williamson PR. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on Patient Response to Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2012;7(8):e44064. DOI: 10.1371/journal.pone.0044064.

15. Sun X, Yu W-Y, Ma W-L, Huang L-H, Yang G-P. Impact of the CYP4F2 gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. Biomed Rep. 2016 Apr;4(4):498–506. DOI: 10.3892/br.2016.599

16. Ross KA, Bigham AW, Edwards M, Gozdzik A, Suarez-Kurtz G, Parra EJ. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. J Hum Genet. 2010 Sep;55(9):582-9. DOI: 10.1038/jhg.2010.73.

17. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18(11):1609–1678. DOI: 10.1093/europace/euw295

18. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993; 69:236-239. DOI: 10.1055/s-0038-1651587

19. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A

multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. Annals of Internal Medicine. 1993;118(7):511–520. DOI: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005

20. Buzoianu AD, Trifa AP, Mureşanu DF, Crişand S. Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 -1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. J Cell Mol Med. 2012 Dec ;16(12):2919–2924. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x

21. Levkovich NM, Gorovenko NG. Allele frequency distribution of CYP2C9 gene in Ukrainian population. Odeskyi medychnyi zhurnal. 2013;2:23-28. (in Ukr.).

22. Zhang J, Chen Z, Chen C. Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: A systematic review and meta-analysis. Meta Gene. 2016 Jul; 9:197-209. DOI: 10.1016/j.

23. Tomek A, Mařořka V, Kolářová T, Neumann J, Šrámek M, Šarbochová I., et al. The Bleeding Risk during Warfarin Therapy Is Associated with the Number of Variant Alleles of CYP2C9 and VKORC1 Genes. Cardiology. 2013;125:182-191. <https://doi.org/10.1159/000350407>

Address for correspondence:

Mykhailovskyy Yaroslav Maksymovych
Mailing address: 69001, Zaporizhzhya city, Sobornyy avenue,
h. 136, Apt. 136.
Cell phone 097-807-57-58

УДК 617.7 – 089.5 - 03:615.214.24
ГРНТИ 76.29.44

Мynka N.
Anesthesiologist,
post-graduate student of the department of anesthesiology and intensive care,
Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine,
Dnipro, Ukraine

EFFICIENCY AND SAFETY USING OF MODERN A2-AGONISTS IN ANESTHESIA FOR CORNEAL TRANSPLANTATION

Мynka H.B.
Врач анестезиолог,
аспирант кафедры анестезиологии и интенсивной терапии,
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,
г. Днепр, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ А₂-АГОНИСТОВ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ПОСОБИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ РОГОВИЦЫ

Summary. In modern anesthesiology, there is a constant search for new adjuvants for anesthesia in order to improve postoperative comfort, control pain and reduce the number of complications. A2 agonists have pharmacological effects (sympatholytic, anxiolytic, antinociceptive) that contribute to the achievement of the above goals. The study involved 77 patients undergoing corneal transplantation. The patients were divided into 2 groups: control (group K) - 45 people and the main (group D) - 32 people. In both groups, multicomponent anesthesia was used, in group C, sibazone was used for sedation, in group D, dexmedetomidine. The main criteria for assessing the results were: stability of hemodynamics and gas exchange, the amount of opiates consumed, the severity of postoperative pain and the incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV). Both schemes

made it possible to avoid pronounced fluctuations in hemodynamic and gas exchange parameters at all stages of the study. Episodic episodes of hypotension and bradycardia in group D were easily stopped by reducing the rate of drug infusion. When analyzing the quality of pain relief after surgery, it was found that the level of pain on the visual analogue scale (VAS) after waking up in both groups was equal to 0, at the next three stages of the study (2 hours, 6 hours after surgery and on the morning of the next day) the level of pain in group K was significantly higher than in group D. In addition, it was found that in group K the need for narcotic analgesics and the number of episodes of postoperative nausea and vomiting were statistically significantly higher than in group D. The above data allow us to conclude that dexmedetomidine is an effective and safe anesthetic adjuvant for corneal transplantation.

Аннотация. В современной анестезиологии происходит постоянный поиск новых адьювантов анестезиологического пособия с целью повышения послеоперационного комфорта, контроля боли и снижения количества осложнений. A_2 -агонисты обладают фармакологическими эффектами (симпатолитическим, анксиолитическим, антиноцицептивным), способствующими достижению выше поставленных целей. В исследовании приняли участие 77 пациентов, перенесших трансплантацию роговицы. Пациенты были разделены на 2 группы: контрольная (группа К) – 45 человек и основная (группа Д) – 32 человека. В обеих группах была применена многокомпонентная анестезия, в группе К для седации использовали сибазон, в группе Д – дексмететомидин. Основными критериями оценки результатов были приняты: стабильность гемодинамики и газообмена, количество затраченных опиатов, выраженность послеоперационной боли и частота развития послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). Обе схемы позволяли избежать выраженных колебаний показателей гемодинамики и газообмена на всех этапах исследования. Эпизодически возникавшие в группе Д эпизоды гипотонии и брадикардии легко купировались снижением скорости инфузии препарата. При анализе качества обезболивания после операции было установлено, что уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после пробуждения в обеих группах был равен 0, на последующих трех этапах исследования (через 2 часа, 6 часов после операции и на утро следующего дня) уровень боли в группе К был достоверно выше, чем в группе Д. Кроме того, было установлено, что в группе К потребность в наркотических анальгетиках и количество эпизодов послеоперационной тошноты и рвоты было статистически значимо выше, чем в группе Д. Вышеописанные данные позволяют сделать вывод о том, что дексмететомидин является эффективным и безопасным адьювантом анестезии при трансплантации роговицы.

Key words: dexmedetomidine, postoperative pain, corneal transplantation.

Ключевые слова: дексмететомидин, послеоперационная боль, трансплантация роговицы.

Актуальность

Эффективное использование седативных, снотворных и обезболивающих средств является неотъемлемой частью обеспечения комфорта и безопасности пациента во время оперативного вмешательства. Из множества назначаемых препаратов наиболее популярны бензодиазепины, пропофол и наркотические анальгетики. Однако даже эти проверенные временем препараты не идеальны, и современная анестезиология требует более идеального продукта [1].

В настоящее время выделяют адьювантные препараты, введение которых в общепринятые схемы анестезиологического пособия позволяет усилить основной и снизить побочные эффекты анальгетиков и анестетиков. Одними из широко применяемых адьювантов являются агонисты α_2 -адренорецепторов. Из этой группы в нашей стране доступны два препарата: клонидин и дексмететомидин.

Дексмететомидин является мощным и высокоселективным агонистом α_2 -адренорецепторов с симпатолитическими, седативными, амнестическими и обезболивающими свойствами, который был описан как полезное и безопасное дополнение во многих клинических ситуациях. Препарат обеспечивает уникальный «седативный эффект», обезболивание без угнетения дыхания. В настоящее время рассмотренные варианты использования

включают седацию в отделении интенсивной терапии (как для взрослых, так и в педиатрической), седацию в отделении неотложной помощи, применение в регионарной и общей анестезии, нейрохирургии, седацию для педиатрических процедур, оптоволоконной интубации в сознании, кардиохирургии и бариатрической хирургии.

Хотя в настоящее время дексмететомидин широко используется у пациентов хирургических и нехирургических отделений интенсивной терапии, у препарата есть многообещающие перспективы его применения в нейропротекции, кардиопротекции и нефропротекции [2].

Однако необходимо отметить, что препарат может вызывать ряд побочных эффектов. Основным побочным эффектом, отмеченным во многих исследованиях, была гемодинамическая нестабильность в виде брадикардии и гипотензии [3, 4, 5]. Эти изменения, хотя и статистически значимые, хорошо переносились большинством участников исследований. Некоторые исследования показывают, что возникшие кардиальные эффекты могут быть полезны, поскольку снижают гемодинамическую реакцию на стресс, вызванную хирургической травмой [3].

Когда дексмететомидин используется в сочетании с другими анестетиками, седативными средствами и опиоидами, это может синергетически усиливать их эффекты. Следует

проявлять бдительность у пациентов, у которых частота сердечных сокращений снизилась более чем на 30% от исходного уровня, поскольку эти пациенты предрасположены к тяжелой брадикардии, которая может прогрессировать до электрической активности без пульса [6]. Данное осложнение может приобретать значительный клинический вес в офтальмохирургии, так как внутриглазные вмешательства сами по себе способны вызывать брадикардию вследствие развития окуло-кардиального рефлекса.

Таким образом, при наличии многих полезных свойств, дексмедетомидин обладает и рядом побочных эффектов, что обуславливает необходимость в дальнейшем изучении препарата в различных схемах анестезиологического пособия.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность применения α_2 -агонистов в анестезиологическом пособии при трансплантации роговицы.

Материалы и методы

В данном исследовании приняли участие 77 пациентов с различными патологиями переднего отрезка глаза, которым на базе КП «Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница» была выполнена трансплантация роговицы. Пациенты были разделены на 2 группы: контрольная (группа К) – 45 человек и основная (группа Д) – 32 человек. Описание групп представлено в таблице 1.

Таблица 1

Описание групп исследования, (M ± m)

| Показатель | Группа К | Группа Д |
|-----------------------|----------|----------|
| Возраст, лет | 49,9±2,4 | 48,8±2,5 |
| Пол (мужской/женский) | 26/19 | 19/13 |
| Класс по ASA | I-II | I-II |

Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Используемый метод анестезии в группе К - многокомпонентная сбалансированная анестезия по такой методике: премедикация - ондансетрон 4 мг, дексаметазон 4 мг, кеторолак 30 мг внутривенно, сибазон 10 мг, фентанил 0,1 мг внутримышечно за 40 минут до вмешательства. Индукция пропофолом 2-2,5 мг/кг фракционно до достижения клинических симптомов наркоза, фентанил 0,005% 0,1 мг. Интубация трахеи после релаксации на фоне атракуриума безилата 0,3-0,6 мг/кг. Поддержка анестезии: кислородно - севофлурановая смесь FiO₂ 50-55%, севофлуран 1,4-1,8 об.% на выдохе (1-1,5 минимальных альвеолярных концентраций) при потоке не больше 1 л/мин. Показатели BIS (Bispectral index) поддерживались на уровне 30-40, на протяжении оперативного вмешательства использовалось болюсное введение фентанила по 0,1 мг внутривенно при появлении гемодинамических реакций. Всем пациентам была выполнена катетеризация периферической вены, темп интраоперационной инфузии не превышал 3-5 мл/кг/час. В послеоперационном периоде обезболивание осуществлялось плановым введением кеторолака 30 мг внутривенно через 2 часа после вмешательства.

В группе Д в качестве адьюванта использовался дексмедетомидин. Введение препарата осуществлялось по такой схеме: для премедикации вместо сибазона был применен дексмедетомидин в/в струйно в дозе 0,5 мкг/кг в течение 10 минут, затем введение препарата было продолжено во время оперативного вмешательства в поддерживающей дозировке 0,5 мкг/кг/час в виде непрерывной инфузии.

Во время исследования у пациентов определялась основные параметры гемодинамики

(среднее артериальное давление (САД) и частота сердечных сокращений (ЧСС)) и газообмена (сатурация (SpO₂), концентрация кислорода (EtO₂) и углекислого газа (EtCO₂) в выдыхаемом воздухе), количество использованных наркотических анальгетиков (фентанил, мл), а также выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и количество эпизодов возникновения послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР).

Для определения параметров гемодинамики и газообмена у пациентов использовалась следующая аппаратура: монитор пациента Datascope Passport 2 (для определения САД, ЧСС, SpO₂) и наркозно-дыхательная станция Leon (для определения EtO₂ и EtCo₂).

Фиксация результатов осуществлялась на 7 этапах:

1. Накануне оперативного вмешательства;
2. В предоперационной палате;
3. Начало операции;
4. Наиболее травматичный этап вмешательства («открытое небо»);
5. Конец операции;
6. Через 6 часов после операции
7. Утро следующего дня после операции.

Уровень послеоперационной боли оценивался по визуально-аналоговой шкале. Оценка боли по ВАШ выполнялась впервые на операционном столе (сразу после удаления ларингеальной маски и восстановления сознания пациента), в дальнейшем – через 2, 6 часов и на утро следующего дня после операции.

Интерпретация данных по ВАШ:

- 0 баллов — нет боли;
- 1–3 балла — слабая боль;
- 4–6 баллов — умеренная боль;
- 7–9 баллов — сильная боль;
- 10 баллов — нестерпимая боль.

Результаты и их обсуждение

При анализе гемодинамики пациентов контрольной и основной групп было отмечено статистически значимое снижение САД в группе дексмететомидина на этапах 2 ($p=0,022$), 3

($p=0,012$), 5 ($p=0,012$) и 6 ($p=0,038$). Однако возникшая в результате воздействия препарата гипотония была клинически не значимой и не требовала медикаментозной коррекции. Динамика САД в группах представлена на рисунке 1.

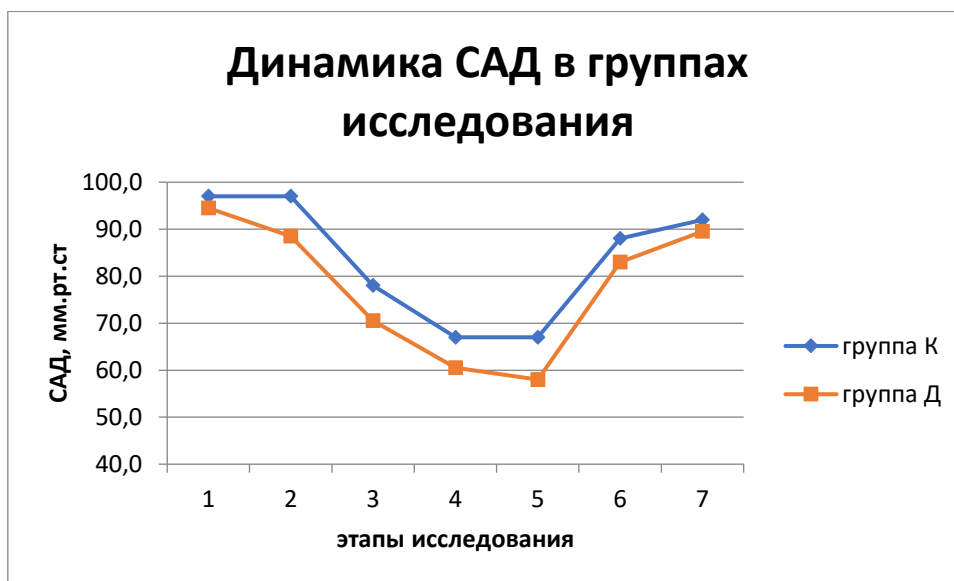


Рис. 1. Динамика САД.

При анализе частоты сердечных сокращений в группе дексмететомидина, умеренная брадикардия (ЧСС от 45 до 48 уд/мин) была выявлена у 3 пациентов на 4 этапе исследования. Все возникшие эпизоды брадикардии были успешно купированы снижением скорости инфузии препарата и не

требовали введения атропина. Не смотря на вышеописанные эпизоды брадикардии при анализе средних показателей в двух группах статистически значимых отличий в динамике ЧСС не выявлено ($p>0,05$). Динамика показателя представлена на рисунке 2.

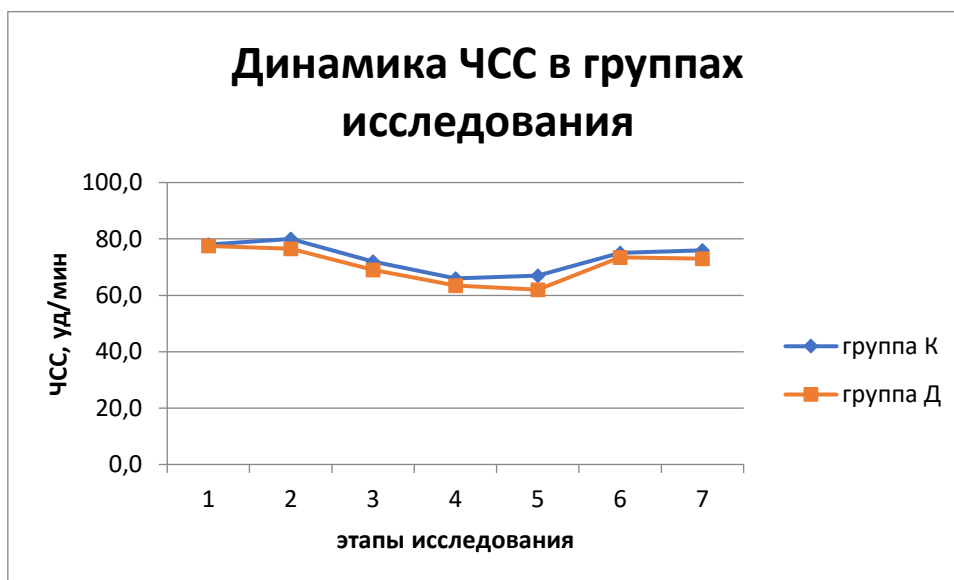


Рис. 2. Динамика ЧСС.

Основные показатели газообмена в группах представлены в таблице 2.

**Динамика основных параметров газообмена в группах исследования,
(M ± m)**

| Показатель/ этап | Начало операции (этап 3) | | Этап «открытого неба» (этап 4) | | Конец операции (этап 5) | |
|---------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| | Группа К | Группа Д | Группа К | Группа Д | Группа К | Группа Д |
| SpO ₂ | 99 (97;100) | 99 (95;100) | 99 (96;100) | 99 (95;100) | 99 (97;100) | 99 (97;100) |
| EtCO ₂ | 32 (22;37) | 26 (20;30) | 33 (21;38) | 27 (21;35) | 39 (30;42) | 30 (20;36) |
| EtO ₂ | 78 (59;83) | 65 (61;68) | 73 (58;83) | 65 (60;68) | 72 (57;83) | 61 (55;70) |

Показатели газообмена в обеих группах соответствовали нормативным.

Уровень боли по ВАШ после экстубации как в группе К (n=45), так и в группе Д (n=32) был равен 0. Обезболивание на данном этапе в обеих группах может считаться удовлетворительным.

Однако уже через 2 часа после окончания операции уровень боли в группе К (n=45) составил 2 (1;4) – Ме (25%;75%), что статистически значимо больше показателя группы Д (n=32) - 1 (1;2) – Ме (25%;75%) (p=0,002 по критерию Манна-Уитни).

Через 6 часов после вмешательства разрыв в показателях уровней боли в группах еще больше увеличился и составил в группе К (n=45) - 6 (4;7) –

Ме (25%;75%), что статистически значимо больше показателя группы Д (n=32) - 3 (2;4) – Ме (25%;75%) (p<0,001 по критерию Манна-Уитни). На данном этапе обезболивание в группе К нельзя считать удовлетворительным, тогда как пациенты группы Д ощущали только слабую боль.

Вышеописанная динамика сохранилась и на следующее утро после операции. Уровень боли по ВАШ был статистически значимо выше в группе К - 3 (1;4) – Ме (25%;75%), тогда как в группе Д - 0 (0;1) – Ме (25%;75%) (p<0,001 по критерию Манна-Уитни).

Динамика уровней боли по ВАШ представлена на рисунке 3.

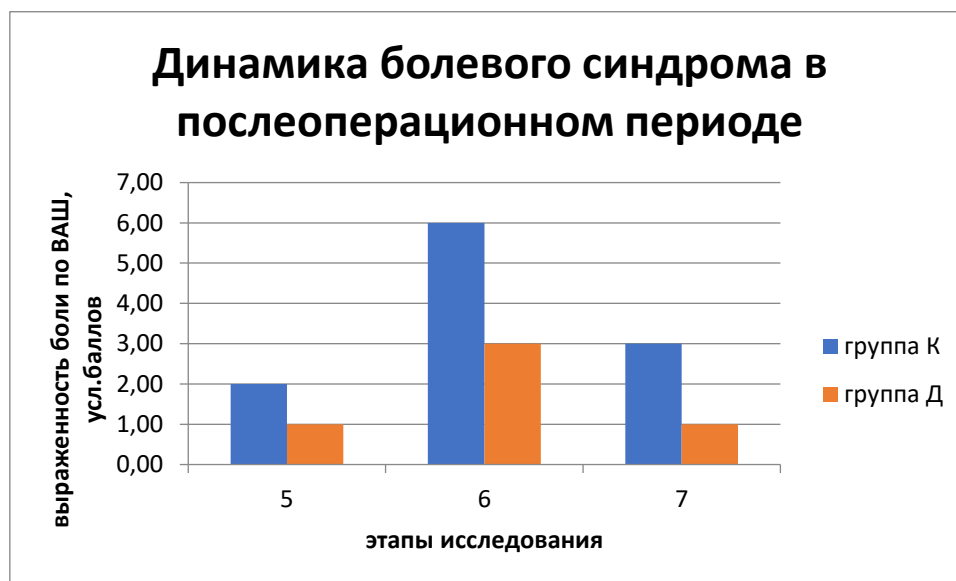


Рис. 3. Динамика болевого синдрома.

Средний уровень потребности в фентаниле (мл) во время оперативного вмешательства в группе К (n=45) составил 5 (4;6) – Ме (25%;75%), что статистически значимо больше показателя группы Д (n=32) - 4 (4;6) – Ме (25%;75%) (p=0,04 по критерию Манна-Уитни).

ПОТР наблюдалась в группе К (n=45) у 15 пациентов, что составило 33%, тогда как в группе Д (n=32) у 4 – 12,5% (p=0,037).

Для статистической обработки результатов были использованы пакет прикладных программ Microsoft Word, Microsoft Excel и Statistica v

6.1 (StatsoftInc., США) (№AGAR909E415822FA). Анализ количественных данных проводили с учетом закона распределения, оцененного по критерию Шапиро-Уилки. В случае нормального распределения использовали среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку (m), критерии Стьюдента для связанных (T) и не связанным (t) выборок, в других случаях - медиану (Me), межквартильный размах (25%; 75%), критерий Манна-Уитни (U). Разницу между сравнимыми величинами считали достоверной при p≤0,050.

Выводы:

1. Применение препарата дексмететомидин при трансплантации роговицы является безопасным и не приводит к выраженным нарушениям гемодинамики и газообмена.

2. Брадикардия при применении дексмететомидина возникает эпизодически и легко купируется снижением скорости инфузии препарата.

3. Включение α_2 -агонистов в схему анестезии при трансплантации роговицы позволяет снизить количество использованных во время операции наркотических анальгетиков.

Применение дексмететомидина при трансплантации роговицы повышает уровень послеоперационного комфорта пациентов за счет снижения выраженности болевого синдрома и уменьшения количества эпизодов послеоперационной тошноты и рвоты, что крайне важно для сохранения хороших результатов после офтальмохирургических вмешательств.

Список литературы

1. Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA. Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care*. 2001 Aug;7(4):221-6. doi: 10.1097/00075198-200108000-00002.

2. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 Jan-Feb;62(1):118-33. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70110-1.

3. Shariffuddin II, Teoh WH, Wahab S, Wang CY. Effect of single-dose dexmedetomidine on postoperative recovery after ambulatory ureteroscopy and ureteric stenting: a double blind randomized controlled study. *BMC Anesthesiol BioMed Central*. 2018;18:3. doi: 10.1186/s12871-017-0464-6.

4. Panchgar V, Shetti AN, Sunitha HB, Dhulkhed VK, Nadkarni AV. The effectiveness of intravenous dexmedetomidine on perioperative hemodynamics, analgesic requirement, and side effects profile in patients undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia. *Anesth Essays Res Wolters Kluwer -- Medknow Publications*. 2017;11:72-77.

5. Sharma K, Kumar M, Gandhi R. Effect of single-dose dexmedetomidine on intraoperative hemodynamics and postoperative recovery during pediatric adenotonsillectomy. *Anesth Essays Res*. 2019;13:63. doi: 10.4103/aer.AER_24_19.

6. Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, Siddaiah H, Kaye RJ, Eng LK, Harbell MW, Lajaunie J, Cornett EM. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2020 Apr 2;24(5):21. doi: 10.1007/s11916-020-00853-z.

*Ситдикова О.Ф.¹, Кабирова² М.Ф.
ФКУЗ МСЧ МВД РФ по РБ МЧ № 1,
Уфа, Россия¹
ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ
Уфа, Россия²*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КУРСАНТОВ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ОБУЧЕНИЯ И ПРОЖИВАНИЯ В КАЗАРМЕ УЮИ МВД РФ.

Введение

Внешние воздействия на организм, которые изменяют психическую и эмоциональную деятельность человека, независимо от их масштаба, выступают своеобразной агрессией в ответ на которую мобилизуются различные защитные и компенсаторные механизмы, направленные на восстановление нормальной взаимосвязи с окружающей средой. Период адаптации к условиям обучения и проживания в казарме у курсантов провоцирует возникновение эмоционального стресса, приводит к дезорганизации деятельности функциональных систем, изменений психического состояния, развития в организме совокупности адапционно-защитных реакций [1, 2].

Показателем степени выраженности адаптационных возможностей организма на воздействие стрессовых факторов является преобладание симпатического возбуждения. Это объясняется активацией гипоталамо-надпочечниковой системы, которая мобилизует жизненно охраняемые ресурсы организма. Но, тонизирование парасимпатического отдела

вегетативной системы характерно для недостаточного уровня адаптации организма к стрессовым факторам [1, 3, 4].

В стоматологической практике необходимость учета границ реактивности организма является необходимым условием лечения и проведения профилактических мероприятий. Чаще всего психоэмоциональное напряжение оценивает врач путем наблюдения за поведением пациента, а также изучая изменения функций органов и систем организма. Скорость и степень развития напряженности в значительной степени определяются индивидуальными психологическими особенностями, в частности уровнем эмоциональной устойчивости, личностной тревожности, как способностей противостоять эмоциогенным воздействиям, индивидуальным отношением к этим воздействиям и ее первичным состоянием [5].

Цель исследования – анализ стоматологической заболеваемости курсантов в период адаптации к условиям обучения и

проживания в казарме, патогенетическое обоснование профилактики и лечения.

Материалы и методы

Для изучения состояния стоматологического здоровья в период адаптации к условиям обучения и проживания в казарме, на базе УЮИ МВД РФ по РБ было обследовано 176 курсантов, средний возраст которых составлял $18,1 \pm 0,15$ лет, что позволяет отнести данную группу к молодой категории населения, которая не внесена в ключевые возрастные группы стоматологического обследования в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6].

Обследование проводили в начале обучения, через 3, 6 и 12 месяцев. Эпидемиологическое стоматологическое обследование проводили по рекомендациям ВОЗ. Оценку распространенности и интенсивности кариеса зубов, состояния гигиены полости рта проводили по индексам: интенсивности кариозного процесса КПУ, который представляет собой сумму количества пораженных кариесом (К), пломбированных (П) и удаленных (У) зубов, гигиены полости рта ОНІ-S (Green-Vermillion, 1964).

Проводили оценку РМА-индекса, который позволяет объективно оценить степень воспаления десен. Наличие воспаления обнаруживали, смазывая десну около всех зубов йодсодержащим раствором: при воспалении они окрашиваются в разные оттенки коричневого цвета. Отсутствие или наличие воспаления в отдельных частях десен оценивали соответственно индексом 0 или 1 у каждого обследованного зуба. Сумму полученных индексов делили на количество обследованных зубов, общий индекс РМА выражали в процентах. Также применялся пародонтальный индекс СРІТN - Community Periodontal Index of Treatment Needs - индекс потребности в лечении заболеваний пародонта. Отмечали такие клинические симптомы, как кровоточивость десен, зубные отложения, глубина кармана. Обследование проводили с помощью специального пародонтального зонда, полученные результаты оценивали следующим образом: 0 баллов - клинически здоровый пародонт; 1 балл - кровоточивость при зондировании; 2 балла - имеется пародонтальный карман глубиной до 3 мм, кровоточивость, поддесневой зубной камень; 3 балла - глубина кармана от 3,5 до 5,5 мм; 4 балла - глубина пародонтального кармана более 6 мм.

Объем необходимых лечебных мероприятий определяли следующим образом: 0 баллов - лечение не требуется; 1 балл - гигиена полости рта нуждается в улучшении (инструктаж по уходу за полостью рта с последующим контролем); 2-3 балла - удаление зубных отложений и гигиена полости рта; 4 балла - комплексное лечение заболеваний пародонта с обязательным использованием хирургических методов.

Выбранная нами методика для исследования уровня тревожности Тейлора позволяет осуществлять количественный анализ результатов быстро и удобно, так как мы получали один числовой показатель, свидетельствующий об уровне тревожности испытуемого.

Анализ и обработка статистических данных проведенных клинических исследований проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica-13 и MS Excel 2010. Статистическая обработка с использованием t-критерия студента с общепринятой в медицине и биологии достоверностью $p=0.005$. определение коэффициента корреляции.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования, уровень распространенности кариеса по индексу КПУ, у курсантов является достаточно высоким и составляет $96,3 \pm 0,74\%$, среди обследованных только $3,7 \pm 0,74\%$ имели здоровые твердые ткани зубов. По результатам полученных данных было выявлено, что $49 \pm 0,38\%$ от количества обследованных имели множественный кариес зубов (5 и более пораженных зубов кариесом).

Показатель индекса интенсивности кариеса зубов в группе исследования составляет $8,87 \pm 0,39$, что соответствует субкомпенсированной форме активности кариозного процесса. В структуре индекса количество кариеса пораженных зубов (К) составляет $4,72 \pm 0,29$ ($53,21 \pm 0,39\%$), показатель пломбированных зубов (П) составляет $3,90 \pm 0,28$ ($43,97 \pm 0,33\%$), а количество удаленных зубов по поводу кариеса (У) составляет $0,25 \pm 0,04$ ($2,82 \pm 0,02\%$), что свидетельствует о высокой степени интенсивности кариозного процесса. Показатель количества пораженных зубов кариесом ($4,72 \pm 0,29$) выше показателя пломбированных зубов ($3,90 \pm 0,28$), а их соотношение К / П 1,2: 1,0 отражает неблагоприятное течение заболевания по количеству нелеченных зубов с кариесом (рис. 1.).

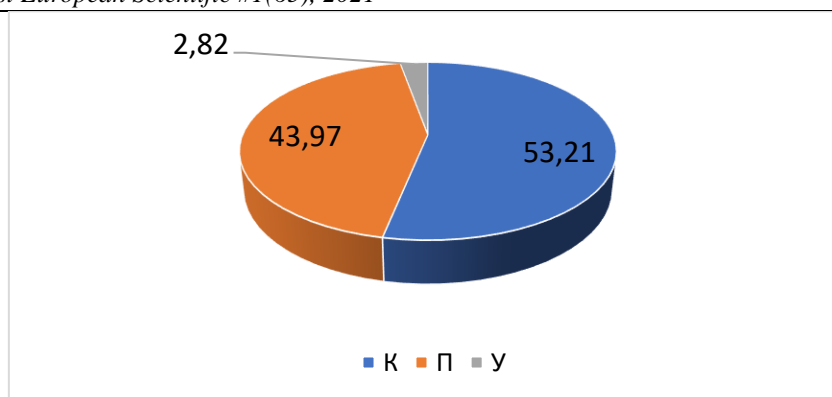


Рисунок 1 - Структура индекса КПУ среди обследованных курсантов, %

Состояние гигиены полости рта на момент начала исследования составляло $1,78 \pm 0,03$ и соответствовало «неудовлетворительному» состоянию гигиены. Критерий оценки «удовлетворительно» имели $40,98 \pm 1,05\%$, что достоверно лучше, по сравнению с результатами через 6 месяцев, когда только $28,33 \pm 1,43\%$ курсантов имело данный показатель ($p < 0,05$). Критерий «удовлетворительной» гигиены при

сравнении спустя 12 месяцев ($35,71 \pm 0,89\%$) не имел статистически значимой разницы ($p < 0,05$).

Достоверное увеличение процента лиц, имеющих «плохое» состояние гигиены полости рта отмечается к 6-му месяцу исследования ($28,23 \pm 1,66\%$), по сравнению с начальными данными ($19,67 \pm 1,64\%$) ($p < 0,05$) и спустя 12 месяцев ($21,42 \pm 1,14\%$) ($p < 0,05$).

Таблица 2

Гигиеническое состояние полости рта у лиц 18-25 лет, $M \pm m$

| Показатель | 3 месяца | 6 месяцев | 12 месяцев |
|--|------------------|--------------------|------------------------|
| Хороший уровень гигиены полости рта, % | $6,55 \pm 1,34$ | $5,0 \pm 1,67^*$ | $6,14 \pm 2,14$ |
| удовлетворительный уровень гигиены полости рта, % | $40,98 \pm 1,05$ | $28,33 \pm 1,43^*$ | $35,71 \pm 0,89^*, **$ |
| неудовлетворительный уровень гигиены полостей рта, % | $32,78 \pm 1,12$ | $38,33 \pm 1,37^*$ | $35,71 \pm 0,89^*$ |
| Плохая гигиена полости рта, % | $19,67 \pm 1,64$ | $28,23 \pm 1,66^*$ | $21,42 \pm 1,14^{**}$ |
| Среднее значение индекса GreenVermillion | $1,78 \pm 0,03$ | $2,02 \pm 0,09$ | $1,91 \pm 0,06$ |

Примечание: * - показатель достоверности разницы с началом исследования ($p < 0,05$); ** - показатель достоверности разницы с исследованием спустя 6 месяцев ($p < 0,05$)

Средний показатель индекса гигиены Green-Vermillion среди обследованных курсантов равен $1,91 \pm 0,06$ и соответствует «неудовлетворительному» уровню гигиены полости рта. В среднем показатель состояния гигиены полости рта на протяжении исследования изменяется, но статистически не значимо по сравнению с началом исследования ($1,78 \pm 0,03$), критическим он становится в период зимней сессии ($2,02 \pm 0,09$) ($p > 0,05$), но общий показатель уровня гигиены полости рта находится в диапазоне критерия «неудовлетворительной» гигиены полости рта, независимо от срока исследования.

Индекс РМА на начало исследования составлял $3,8 \pm 0,04$, спустя 3 месяца он составил $6,3 \pm 0,31$, ($p < 0,05$), спустя 6 - месяцев $8,5 \pm 0,68$, ($p < 0,05$) и через год после начала исследования индекс РМА составлял $7,2 \pm 0,46$ ($p > 0,05$). Средняя величина и индекса СРITN у всех обследованных на начало исследования составила $1,61 \pm 0,35$ балла ($p < 0,05$), спустя 3 месяца она составляла $2,88 \pm 0,21$, ($p < 0,05$), спустя 6 - месяцев $4,34 \pm 0,41$, ($p < 0,05$) и через год после начала исследования - $3,78 \pm 0,28$ ($p > 0,05$).

Обсуждение полученных данных

Важным остается определение основных факторов влияния на развитие кариозного процесса для дальнейшей их корректировки у лиц молодого возраста. Известно, что на развитие кариозного процесса влияет ряд местных и общих факторов [4-7]. К наиболее значимым факторам развития относят: нерациональное питание, нарушение общего состояния организма, наличие вредных привычек, недостаточная гигиена полости рта [3,4].

Коррекция негативного влияния факторов развития стоматологических заболеваний, планирование профилактических программ возможны только в случае изучения основных факторов развития стоматологических заболеваний среди молодежи. Для сохранения стоматологического здоровья важное значение имеет общее состояние организма и образ жизни. Для определения этих факторов были изучены особенности здорового образа курсантов, наличие вредных привычек, стрессов, отношение к спорту, соматические заболевания.

При изучении вредных привычек среди курсантов было установлено, что 31,85% курят, другие 68,14% не имеют данной вредной привычки или бросили курить. Отношение к спорту у

курсантов почти одинаковое, при опросе выявлено: 51,11% постоянно занимается спортом, а 48,88% не занимается вообще либо не систематически.

Обобщая результаты социологического опроса, наличие стрессов, связанных с обучением, личной жизнью, отношениями с окружающими, отметил 38,51% опрошенных. Наличие стресса может влиять на состояние стоматологического здоровья, поскольку под действием нервно-эмоциональной нагрузки меняется метаболизм медиаторов и снижается устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов.

Важным остается фактор стоматологической осведомленности и студенческой молодежи. Субъективная оценка молодежью состояния собственного стоматологического здоровья получена путем ответов на вопросы. Главной стоматологической жалобой у курсантов был кариес, это отметили $60 \pm 0,44\%$. Среди опрошенных, страдающих кариесом зубов, большинство из них отметила апроксимальной кариес - 66% курсантов и кариес жевательной группы зубов - 34% курсантов. На втором месте среди стоматологических жалоб - заболевания тканей пародонта, которые отметили около $20 \pm 0,15\%$. Главной жалобой курсантов, имеющих заболевания пародонта, являлся симптом кровоточивости десен $13,33 \pm 0,48\%$ и гингивит $6,66 \pm 0,25\%$.

Среди других жалоб, беспокоивших курсантов были чувствительность зубов $8,14 \pm 0,06\%$, неэстетичный внешний вид и аномалии прикуса зубов $11,85 \pm 0,09\%$. Курсанты, страдающие гиперестезией эмали и дентина, отмечали: чувствительность к холодному - $54,54 \pm 0,50\%$, к кислому - $18,18 \pm 1,65\%$, сладкому - $9,09 \pm 0,83\%$, горячему - $9,09 \pm 0,83\%$, все раздражители - $9,09 \pm 0,83\%$.

Следует подчеркнуть, что около $60 \pm 0,44\%$ курсантов отметили, что имеют неприятный запах или привкус в полости рта, следовательно к личной гигиене полости рта курсанты относятся внимательно: $70,37 \pm 0,52\%$ чистят полость рта утром и вечером, $23,71 \pm 0,18\%$ только утром, $3,70 \pm 0,03\%$ вообще не чистят и $2,22 \pm 0,02\%$ чистят три раза в день: утром, в обед и вечером. Все курсанты меняют зубную щетку в среднем один раз в три месяца. При этом флосссами пользуются $60 \pm 0,44\%$ курсантов. При этом показатели клинических

исследований, имеют обратную связь и свидетельствуют о недостаточном уровне эффективности индивидуальной профилактики стоматологических заболеваний, так как при определении индекса гигиены полости рта (ОНИ-S) только $5,92 \pm 0,16\%$ имели «хорошее» гигиеническое состояние полости рта.

Ортопедическое лечение в виде коронок (виниров) определено у $10,37 \pm 0,08\%$ курсантов. Дисфункции височно-нижнечелюстного сустава зарегистрировано у $8,14 \pm 0,06\%$ курсантов, в виде щелчка, хруста во время еды, невозможности утром открыть рот. Заболевания слизистой оболочки полости рта выявлено у $4,44 \pm 0,03\%$ курсантов в виде рецидивирующего афтозного стоматита, травмы. Среди опрошенных, отметивших сознательное сильное сжатие или ночной скрежет зубов (бруксизм), установлено, что у $14,81 \pm 0,11\%$, также присуща патологическая стертость бугров жевательной группы зубов и наличие клиновидных дефектов в пришеечной области зубов вследствие афракции. Заболеваниями придаточных пазух (фронтит, гайморит) болело $17,77 \pm 0,13\%$ курсантов.

О собственном состоянии стоматологического здоровья $42,96 \pm 0,32\%$ курсантов отметили, что нуждаются в лечении, $31,85 \pm 0,24\%$ отметили состояние зубов, как удовлетворительное и $25,18 \pm 0,19\%$ заявили о хорошем состоянии зубов. Но, данные клинического обследования свидетельствуют другое, что оценка молодежью состояния стоматологического здоровья несколько завышена.

Основным механизмом стрессорных реакций организма является реализация через гипоталамогипофизарно-надпочечниковую систему, главным конечным продуктом функционирования которой выступает стероидный гормон кортизол. Уровень кортизола отражает комплексную реакцию организма на воздействие однократных и периодически повторяющихся факторов, а также ее индивидуальные различия [2]. Концентрацию кортизола традиционно применяют в качестве индикатора адаптационных реакций, характеризующего силу, длительность и степень воздействия фактора на организм. Содержание кортизола в слюне курсантов на разных этапах (табл. 2) имело статистически значимые различия.

Таблица 2

Динамика показателей концентрации кортизола в слюне у курсантов, n = 176

| Показатель | Начало обучения | 3 месяца | 6 месяцев | 12 месяцев |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Кортизол в слюне, нмоль/л | $26,2 \pm 3,69$ | $27,8 \pm 5,78$ | $31,8 \pm 6,23$ | $19,5 \pm 2,33$ |

В период сессии уровень кортизола значительно увеличивался, причем, в пределах физиологической нормы концентрация кортизола оставалась лишь у 24,8% обследованных курсантов. При этом, и в межсессионный период не превышали норму значения лишь у 43,2% курсантов. После 12 месяцев сначала обучения отмечается существенное снижение концентрации

кортизола в слюне, норму не превышают значения у 67,2% курсантов.

У 35,9% опрошенных курсантов в период сессии по результатам теста Тейлора выявлен высокий уровень эмоциональной неустойчивости, у 49,2% опрошенных курсантов студентов - средний уровень эмоциональной неустойчивости, у 14,9% испытуемых выявлен низкий уровень

эмоциональной неустойчивости. Высокий уровень тревожности и боязни наблюдается у 86,7 % курсантов. У 26,1% из них выявлен высокий уровень неуверенности в себе, что может непосредственно сказываться на уровне ситуативной и личной тревожности. У 34,8 % опрошенных курсантов выявлен средний уровень неуверенности в себе и только 39,1% опрошенных курсантов не имели проблем с самооценкой.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования, социально-гигиенический «портрет» курсанта характеризуется высоким уровнем распространенности кариеса зубов и хронического гингивита на фоне «плохого» уровня гигиены полости рта. На основе анкетирования установлено, что наиболее значимыми факторами оказались низкая медицинская активность, наличие стрессовых ситуаций и нервно-психического напряжения во время учебы УЮИ МВД РФ по РБ. Следовательно, для лечения и профилактики стоматологических заболеваний у курсантов в период адаптации к условиям обучения и проживания в казарме, когда не выявлено преобладание нарушения либо миогенной, либо нейрогенной регуляции может быть рекомендовано использование ультрафиолетового облучения с использованием альвожила в десневые карманы, которые дал прекрасные результаты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств

UDC:616.314.17-008.1-092.12

ГРНТИ: 76.01.11

Литература

1. Агаджанян Н. А. Проблемы адаптации и учение о здоровье: учеб. пособие/ Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. М.: Издво РУДН, 2006. [Agadzhanyan N. A. Problemy adaptacii i uchenie o zdorov'e: ucheb. posobie/ N. A. Agadzhanyan, R. M. Baevskij, A. P. Berseneva. Moscow: Izdvo RUDN, 2006. (In Russ.)]
2. Castillo DM, Sanchez-Beltran MC, Castellanos JE, Sanz I, Mayorda-Fayad I, Sanz M, Lafaurie GI. Detection of specific periodontal microorganisms from bacteriemia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *J. Clin. Periodontol.* 2011;38:418-427.
3. Гажва С.И., Гулуев Р.С. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы). *Обзорение. Стоматология.* 2012;1:13-14. [Gazhva S.I., Guluyev R.S. The prevalence and intensity of inflammatory periodontal diseases (literature review). *Review Dentistry* 2012;1:13-14 (In Russ.)]
4. Keshava PK, Sangeeta NU. Stressing the stress in periodontal disease. *J. Pharm. Biomed. Sci.* 2013;26:345-348.
5. Debnath M. Recent advances in psychoneuroimmunology: Inflammation in psychiatric disorders. *Translat. Neurosci.* 2011;2(2):121-137.
6. Akcali A, Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL, Buduneli N. Periodontal diseases and stress: a brief review. *J. Oral. Rehabil.* 2013;40(1);60-68.
7. Teles, FR, Tele RP, Uzel NG et al. Early microbial succession in redeveloping dental biofilms in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2012;47(1):95-104.

Yarov Yu.Yu.

*Doctor of philosophy,
assistant of the department of dentistry,
Donetsk National Medical University, Ukraine*

Turchenko S.O.

*assistant of the department of dentistry,
Donetsk National Medical University, Ukraine*

Reva O.P.

*student of the department of dentistry,
Donetsk National Medical University, Ukraine*

MODERN VIEWS ON LEADING FACTORS IN THE ORIGIN AND DEVELOPMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS

Яров Ю.Ю.

*Доктор философии,
ассистент кафедры стоматологии,
Донецкий национальный медицинский университет, Украина*

Турченко С.О.

*ассистент кафедры стоматологии,
Донецкий национальный медицинский университет, Украина*

Рева О.П.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРОВІДНІ ЧИННИКИ У ВИНИКНЕННІ ТА РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Summary: The development of generalized periodontitis is preconditioned by two groups of factors – local and general. Local factors include the influence of the microflora of the dental biofilm on the background of changes in the local immunity of the oral cavity, anatomical and topographic features of the oral cavity, masticatory dysfunction due to abnormal jaw development, traumatic occlusion and early tooth loss. Common factors include stress, psycho-emotional stress, ionizing radiation, insufficient alimentary intake of vitamins, macro- and microelements, concomitant pathology of internal organs, endocrine and genetic disorders. In response to prolonged microbial persistence, an inflammatory process develops in the periodontal tissues, which is the complex of microcirculatory, hematological, immunological and connective tissue reactions to damage. Disruption of microcirculation provokes tissue hypoxia, activation of free radical oxidation, disorganization of biofilms with the release of physiologically active substances (prostaglandins, cytokines). The nature and rate of development, intensity and prevalence of the inflammatory process in periodontal tissues are determined by intercellular and intersystem interaction with the participation of different populations of leukocytes and substances produced by them. The leading role in the resorption of alveolar bone belongs to pro-inflammatory cytokines, prostaglandin E2 and the system of regulatory proteins RANKL-RANK-OPG, which determines the pathways of drug correction of alveolar bone remodeling. The level of the corresponding inflammatory reaction to damage is determined by the reactivity of the organism. The issues of clarifying the key mechanisms of the inflammatory process in periodontal tissues depending on the initial state of reactivity of the organism remain relevant, which determines the feasibility of further research.

Анотация: Развитие генерализованного пародонтита обуславливается двумя группами факторов - локальными и общими. К местным факторам относят – влияние микрофлоры дентальной биопленки на фоне изменения состояния местного иммунитета полости рта, анатомо-топографические особенности ротовой полости, нарушения жевательной функции вследствие аномалий развития челюстей, травматической окклюзии и ранней потери зубов. К общим факторам относятся – стресс, психо-эмоциональное напряжение, ионизирующая радиация, недостаточное алиментарное поступление в организм витаминов, макро- и микроэлементов, сопутствующая патология внутренних органов, эндокринные та генетические расстройства. В ответ на длительную микробную персистенцию развивается воспалительный процесс в тканях пародонта, который представляет собой комплекс микроциркуляторных, гематологических, иммунологических и соединительнотканых реакций на повреждение. Нарушение микроциркуляции инициирует тканевую гипоксию, активацию свободнорадикального окисления, дезорганизацию биологических мембран с высвобождением физиологически активных веществ (простагландинов, цитокинов). Характер и скорость развития, интенсивность и распространенность воспалительного процесса в тканях пародонта определяются межклеточным и межсистемным взаимодействием при участии разных популяций лейкоцитов и продуцируемых ими веществ. Ведущая роль в резорбции альвеолярной кости принадлежит провоспалительным цитокинам, простагландину E2 и системы регуляторных белков RANKL-RANK-OPG, что определяет пути медикаментозной коррекции ремоделирования альвеолярной кости. Уровень ответной воспалительной реакции на повреждение определяется реактивностью организма. Актуальными остаются вопросы уточнения ключевых механизмов течения воспалительного процесса в тканях пародонта в зависимости от исходного состояния реактивности организма, что обуславливает целесообразность дальнейших исследований.

Key words: generalized periodontitis, risk factors, nature of inflammation, reactivity of the organism.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, факторы риска, характер воспаления, реактивность организма.

Mass spread, the significant increase in destructive forms at the young age, high percentage of recurrences confirm the fact that among the current problems of modern dentistry, generalized periodontitis (GP) occupies one of the leading places. Numerous data from the literature suggest that the development of generalized periodontitis happens due to two groups of factors – local and general ones. Local factors include the influence of opportunistic and specific periodontopathogenic microflora of the dental biofilm against the changes in the local immunity of the oral cavity, anatomical and topographic features of the oral

cavity (shallow dorsum, anomalies of attachment of bridles of the lips, tongue), masticatory disorders due to traumatic occlusion and early tooth loss, etc. [1]. General factors include emotional stress and chronic psycho-emotional stress, ionizing radiation, insufficient nutritional intake of vitamins, macro-and micronutrients, concomitant pathology of internal organs, endocrine disorders, etc. [2]. At the early stages, the pathological process in the periodontal tissues takes the form of classic acute exudative inflammation with the combination of alteration, exudation and proliferation. No reparation of damaged

tissues and restoration of homeostasis can be observed, as the process acquires signs of chronic inflammation due to prolonged and constant persistence of the harmful factor (periodontopathogenic microflora) and the development in this regard the dysfunction of immune system and corresponding morphological changes in tissues, which ultimately leads to irreversible destruction of the periodontium and alveolar bone [3]. Thus, in cases of periodontitis, inflammation loses its biological feasibility as a protective and adaptive response of the organism, as it loses the ability to destroy and eliminate the damaging factor. In periodontal tissues, complex and multicomponent processes – inflammation and destruction – take place in parallel and continuously. The outcome of the disease is largely determined by the compensatory abilities of the protective mechanisms of the periodontium and the body in the whole.

Most researchers consider the influence of dental biofilm to be of crucial importance in the development of inflammatory changes in the periodontium [4]. This is confirmed by numerous data from clinical, epidemiological, microbiological and immunological studies. According to various authors, 1 mg of plaque contains from 5 to 800 million microorganisms. Modern methods of identifying microflora have made it possible to detect about 500 species of various bacteria from the gingival sulcus only. Along with the bacterial flora in the biofilm there are also representatives of yeast-like fungi, protozoa, viruses. The study of the rate of plaque formation during its maturation (1-9 days) has shown that it is most intensely formed on the first day, on the following days the rate of its deposition is significantly reduced. For the first 3-4 hours, the highest rate of plaque formation can be observed. The convincing proof of the role of dental biofilm in the development of the inflammatory process was the experiment conducted on 11 Chinese students who did not have any dental and periodontal disease [5]. The results of bacteriological studies showed that on the 14th day of the experiment cocci (mainly streptococci) and rods (mainly actinomycetes) dominated in the dental biofilm. Till the end of the experiment, in process of development of gingivitis in plaque the proportion of gram-negative cocci and rods (mainly fusobacteria and capnocytophages) increased. Thus, the studies have shown the significant role of oral hygiene in the development of inflammatory periodontal disease.

Earlier scientists believed that pathological changes in periodontal tissues occurred when the number of dental plaque microorganisms (up to “critical mass”) in the gingival sulcus increased sharply, and the protective mechanisms of the oral cavity and periodontal tissues were no longer able to resist microbial aggression. At the same time any specific activators were not allocated, and all saprophytic and conditionally pathogenic microflora of the dental plaque was considered as the trigger for development of inflammation and destruction of periodontal tissues. Since 1984, the leading scientists in the field of periodontal microbiology S.S Sokransky

and A.D Haffaji (Boston Dental Center, USA), have developed and further confirmed the concept of specific periodontal pathogenic microflora, i.e. specific bacteria of the dental biofilm, which due to the presence of special virulence factors are able to overcome numerous protective barriers and have a detrimental effect on vapor tissues. [6]. Currently, there are from 8 to 12 species of specific periodontal pathogenic bacteria. These are mainly representatives of facultative and obligate anaerobes, such as *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga* spp., *Campilobacter* etc. Most of these microorganisms are permanent commensals of the oral cavity, i.e. found in the dental plaque of people, regardless of whether they have periodontal disease or not, and only a few of them, including *Treponema denticola*, are transient microorganisms that can enter the oral cavity from other related areas (gastrointestinal tract, nasal cavity). The basis for the selection of these microorganisms in the group of potential periodontal pathogens were experimental studies on the model of periodontitis in animals and numerous clinical studies in patients with different variants of periodontitis, confirming the presence of the largest number of bacteria in active inflammation and destruction of periodontal tissues and the highest titer of antibodies to them in gingival and oral fluid and blood serum [7]. We believe that not only the qualitative composition of the biofilm (namely periodontal pathogens) is the cause of inflammatory periodontal disease, but their quantitative relationship with the probiotic microflora is important, which has been confirmed in our study [8]. Thus, the analysis of current literature data emphasizes the role of microbial factors as being a trigger for the development of inflammation and immunopathological reactions in the periodontium. In response to the long-term persistence of periodontopathogenic microflora, in accordance with the general principles of chronic inflammation, the inflammatory process develops in periodontal tissues, which is a complex of microcirculatory, hematological, immunological and connective tissue reactions to damage. Disruption of microcirculation provokes tissue hypoxia, activation of free radical oxidation, disorganization of biological membranes with the release of physiologically active proinflammatory substances (prostaglandins, cytokines), aimed at the destruction of bacterial pathogens.

The importance of lipid peroxidation (LPO) processes in the development of generalized periodontitis has been found out [9]. LPO is normal metabolism, the physiological role of which is to regulate the function of cell membranes, receptors, prostaglandin synthesis [10]. The experimental studies have shown that in animals with spontaneous periodontitis, LPO processes are enhanced, accompanied by hypercoagulation. Data on the pathogenetic role of lipid peroxidation indicate the feasibility of antioxidant therapy aimed at eliminating the destructive effects of LPO products on periodontal

tissues. It is proved that the drug selenium has a positive effect on the clinical course of diseases, blood supply to periodontal tissues and the state of antioxidant protection of oral fluid. In the clinic it has been found out that periodontitis in patients' blood accumulates lipid peroxidation products due to the significant increase of malone dialdehyde with decreasing concentrations of superoxide dismutase and catalase. The results of the study of total antioxidant activity showed that the values of this parameter in the gum tissue in intact periodontitis and generalized periodontitis have significant differences. The hypothetical concept of periodontitis development according to which leukocytes, migrating through gum tissues, focusing on chemotoxic factors (microorganisms, products of their vital activity), cause alteration of own tissues due to intensification of lipid peroxidation processes on their way [11].

One of the mechanisms of damaging action of free radicals is the destruction of phospholipids of cell membranes under the action of activated FLA2, resulting in the release of arachidonic acid, which is a substrate for two main groups of enzymes: cyclooxygenase and lipoxygenase. Cascade metabolism of arachidonic acid leads to the formation of a great number of physiologically active compounds, called eicosanoids in leukocytes, fibroblasts, mast cells, epithelial cells and endothelial cells. Cyclooxygenase leads to the formation of cyclic endoperoxides from arachidonic acid, which are substrates for further conversion to prostaglandins, prostacyclin and thromboxanes. It is shown that the development of periodontitis is accompanied by increased synthesis of prostaglandins [12]. The literature also provides data on the relationship between the severity of the inflammatory process in the periodontium and the increase of arachidonic acid and prostaglandins - PGE2 and PGF2 α in gums, oral and gingival fluids. The increase of PGE2 content in periodontal tissues goes hand in hand with the increase of the amount of ionized calcium, with increased mobilization from the alveolar bone, which leads to bone resorption by stimulating osteoclast function [13].

In the literature there is evidence of the role of biogenic amines in the development of inflammatory phenomena in periodontal tissues. In the experiment it was shown that the consequences of intoxication with biogenic amines were changes in the periodontium of animals, similar to those which are observed in cases of periodontitis in humans. In the clinic, it has been found out that the level of histamine in the blood of patients with generalized periodontitis decreases during remission and increases during exacerbation [14].

Interesting results were obtained by the researchers who conducted a comparative analysis of the prevalence of periodontal lesions among the indigenous people of Armenia and the refugee population, which was considered as a group of people under constant stress. Significantly higher spread of periodontitis was observed in refugees, on average, 20% higher. At the same time, pyorrheal forms of

lesions with pus were observed in the majority of patients [15].

Stress cell damage is nonspecific. One of its important pathogenetic mechanisms is the violation of the permeability of cell membranes due to the activation of LPO. It is proved that the degree of activation of lipid peroxidation in oral fluid in patients with generalized periodontitis, which occurred under conditions of chronic emotional stress, was significantly higher than in patients working under normal conditions. The condition of periodontal tissues in students in the process of their adaptation to new social and living conditions has been studied. It is noted that disease prevention and correction of maladaptation processes in periodontal tissues should be carried out by introducing the system of treatment and prevention measures that take into account the phases of adaptation under the influence of chronic psycho-emotional stressors. The typological features of the organism, which are highly sensitive to neurohumoral factors, play a significant role in the mechanisms of stress damage to periodontal tissues. The experiment studied the biochemical basis of the mechanisms of damage during chronic stress in animals with different types of response to stress, i.e. with different stress resistance. The connection of catabolic processes in periodontal tissues with chronic stress with typological features of the nervous system has been registered. Thus, in animals with the active type, the most significant catabolic processes have been observed (the level of fucose in the periodontal bone tissue was 30% higher compared to the control). In patients with generalized periodontitis of varying severity, working in conditions of chronic emotional stress, scientists revealed activation of general collagenolytic activity, enhancement of free radical oxidation of lipids in periodontal tissues, oral fluid and blood. It has been found out that the degree of metabolic disorders in periodontitis correlates with individual typological features of nervous regulation [16]. These facts indicate a significant role of stress in the development of periodontal pathology.

Considering the possible causes and mechanisms of generalized periodontitis, taking into account modern ideas about inflammation as a dynamic self-regulating system, researchers have shown that the transition of the pathological process to a prolonged chronic course is observed with reduced functional activity of avant-garde antimicrobial protection, neutrophils and macrophages. Neutrophils play a key role in the development of inflammation and destruction of periodontal tissues, as they are the first to respond to chemotactic factors from dental plaque, infiltrate a large number of periodontal tissues and perform their main effector functions - chemotaxis, adhesion, phagocytosis, oxidation. Thus, gingival fluid, which is an inflammatory exudate from periodontal tissues, contains 95-97% of neutrophils, 2-3% of monocytes, 1-2% of lymphocytes. Neutrophils are characterized by high biological activity. The huge microbicidal and cytolytic potential allows them to effectively neutralize and eliminate pathogens. But at

the same time, neutrophils can enhance the destructive processes in periodontal tissues [17]. When they interact with bacteria, many biologically active substances enter the tissues: free radicals, nitric oxide (NO), proteolytic enzymes, including tissue-destructive (elastase, myeloperoxidase, cathepsins B, D, G, etc., matrix metalloproteinases - M, MMP-9), products of arachidonic acid metabolism (eicosanoids - leukotrienes, prostaglandins, etc.), various cytokines [18]. The presence in neutrophils of the transcription factor NF- κ B, which controls the expression of genes encoding the synthesis of many cytokines and chemokines, adhesive proteins, enzymes that regulate cell growth and apoptosis has been proved. Therefore, in the light of modern ideas, neutrophils are considered not only to be effector cells. They are able to have a significant regulatory effect on other blood cells, including immunocompetent, endothelial and connective tissue cells, on various enzyme systems [19].

Cells of monocytic-macrophage series, as well as neutrophils, perform the function of factors of nonspecific resistance (non-immune phagocytosis, secretion of antibacterial products, antibody-independent cytotoxicity), but are actively involved in specific immune responses (transporting of antigens to lymphoid cells, secretion of interleukines and components of complement). Macrophages are the main producers of cytokines that regulate the course of inflammatory and immune reactions in the periodontium [20].

Lymphocytes are the main cells of the immune system that are involved in the fulfilling of the main function of acquired specific (adaptive) immunity: the recognition and elimination of foreign macromolecules, as well as the production and secretion of antibodies (immunoglobulins). In the implementation of the humoral response, the main role is played by B-lymphocytes, which differentiate into antibody producers under the influence of the antigenic stimulus. In this case, B-lymphocytes need the help of T-helpers and antigen-presenting cells. The cellular immune response involves the accumulation in the body of the clone of T lymphocytes that carry specific for this antigen antigen-recognizing receptors and those receptors which are responsible for cellular immune inflammation responses – delayed-type hypersensitivity, in which, in addition to T lymphocytes, macrophages are involved. The result of the effector phase of the immune response is the elimination of antigen with the participation of activated lymphocytes, their products, as well as other cells and mechanisms of nonspecific protection involved by lymphocytes in the specific immune response - phagocytic cells, NK cells, complement system [21].

In patients with generalized periodontitis, immunological reactions develop both in the local immune system of the oral cavity and in the body in the whole [22]. It is proved, that patients with chronic periodontitis have impaired peripheral tolerance mechanisms, manifested by the decrease in the

proportion of Treg regulatory cells in the peripheral blood. This can lead to hypersensitivity of the host immune system and the development of chronic inflammation in response to biofilm antigens, which cannot be solved spontaneously after the elimination of the irritant. Different clinical variants of periodontitis are characterized by ambiguous disorders of immune status [23]. The state of systemic immunity depending on the severity of generalized periodontitis is described. Many authors believe that dysfunction of the immune system in patients with generalized periodontitis is either the consequence of genetic predisposition, or develops against the somatic pathology of internal organs, endocrine disorders, chronic viral, bacterial and fungal infections. Recently, there have been studies in which it has been shown that prolonged chronic inflammatory process in periodontal tissues itself can also lead to the development of immunodeficiency [24]. In addition, there are atypical, “aggressive” forms of periodontitis, for which the failure of immune mechanisms is the main cause of the disease. Thus, in patients with juvenile periodontitis, along with the specific microflora of periodontal pockets, genetically determined disorders of the immune system, mainly associated with DR-locus antigens of the HLA system (Human Leukocyte Antigen) class II are revealed. The detected decrease in the chemotactic activity of neutrophils in patients with juvenile periodontitis is associated with the genetically determined decrease in the number of leukocytes on the surface of specific N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine receptors for chemotactic lipids. The decrease in phagocytic active leukocytes is explained by the polymorphism of Fc-gamma receptors on neutrophils and monocytes / macrophages, which leads to the violation of their binding to the Fc fragment of the immunoglobulin G molecule after opsonization with microorganisms and thus slows down phagocytosis [25]. The predominance of cellular or humoral immunity in response to an infectious or other foreign antigen is determined both by the nature of the antigen and the competitive relationship between the two types of helper T lymphocytes (T-helper inducers, Th). Some of them - Th1 - produce IL-2, TNF and cause the cellular immune response; others -Th2 - produce IL-4, IL-10 and promote the predominance of humoral immune response with the production of specific antibodies. In most cases, the immune system is able to create the type of immune response that is most effective for a given type of pathogen or antigen [26]. It is shown that the indicators of immunological status in patients with chronic periodontitis are characterized by the significant decrease in natural killers (CD16), phagocytic activity of granulocytes and immunoglobulins of classes M and G [27]. Thus, the current level of clinical immunology, advanced methods of immunological research allow to obtain more complete information about the various parameters and components of the immune system and to constantly monitor them during treatment, which is a necessary condition for rational immunocorrection.

Summarizing the above-mentioned information, we can assume that the intercellular and intersystem interaction involving different populations of leukocytes and substances produced by them determines the nature and rate of development, intensity and prevalence of the inflammatory process in periodontal tissues. Complex pathochemical reactions are interconnected by specific mediators of intercellular interactions - cytokines, which for the implementation of their function bind specific receptors that are normal or appear when activating target cells on their membrane. The term "cytokines" combines "growth" factors that regulate the proliferation, differentiation and function of blood cells, including cells of the immune system. Cytokines are products of immunocompetent cells, and at the same time, immunocompetent cells are targets of cytokines. Cytokines are secreted mainly by blood and immune system cells (polymorphonuclear leukocytes, macrophages, lymphocytes) and have autocrine (on the cells that produce them), paracrine (on cells in the microenvironment) and endocrine (on distant cells) effects. In this case, they interact with each other on antagonistic and agonistic principles and form a cytokine network in the body. To perform their function, cytokines bind specific receptors that are normal or appear upon activation of target cells on their membrane [28]. According to the main mechanisms of action, cytokines are divided into: growth factors that control the production of immunocompetent cells (colony-stimulating factors - G-CSF, M-CSF, GM-CSF; transforming growth factor beta - TGF β , etc.); proinflammatory cytokines that provide mobilization and activation of cells involved in inflammation (interleukins - IL-1, IL-6, IL-8, IL-12; tumor necrosis factor alpha - TNF α ; interferons - IFN and INF γ ; factor that inhibits migration - MIF); anti-inflammatory cytokines with the alternative nature of action that limit the development of inflammation (IL-4, IL-10, IL-13, TGF β); cytokines that regulate the cellular and humoral immune response (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, etc., IFN, TGF β); cytokines with their own effector functions (antiviral, cytotoxic) [29]. Cytokines control the process of angiogenesis, regeneration processes, metabolic processes, etc. The action of cytokines may be associated with morphofunctional disorganization of the endothelium and serious microcirculation disorders in a variety of pathological conditions, including inflammation. In recent decades, the role of cytokines in the development of immunological and inflammatory reactions in periodontitis has been studied [30]. Maximum local release of proinflammatory cytokines transforms the protective mechanisms into pathological, uncontrollable, which causes damage to periodontal tissues and bone resorption. A certain complex of cytokines, including IL-1, TNF α , IL-6, etc., determines the course of inflammation in the focus of tissue destruction that occurs in cases of generalized periodontitis. The formation of granulation tissue in the focus of chronic inflammation (periodontal pocket) is the result of the action on its cellular elements of growth factors of

different genetic orientation, which are produced by macrophages, lymphocytes and fibroblasts. The study of the level of various cytokines in the gingival fluid in patients with periodontitis showed significant changes in the composition and titer of cytokines compared with those with intact periodontium. The content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , which is the initiator of the cytokine cascade in periodontal tissues, in patients with periodontitis increases in the gingival fluid 3 times compared with the level of healthy people. The level of anti-inflammatory cytokine IL-4 is significantly reduced, which is an unfavorable sign in the course of chronic periodontitis, as it leads to uncontrolled activation of macrophages and their production of IL-1, TNF α and other cytokines. The expression of IL-6 and IFN is significantly higher in the tissues of patients with inflammatory periodontal disease compared to the tissues of healthy individuals. The content of IL-1 and TNF α in gingival fluid and peripheral blood serum was studied. It was shown that the level of IL-1 in the gingival fluid correlates with the depth of periodontal pockets. In addition, the level of IL-1 in the serum was significantly lower than in the gingival fluid, which indicated the presence of local mechanisms of production of this cytokine and its importance in the pathogenesis of periodontal disease [31].

One of the most significant achievements of recent decades in periodontology can rightly be considered revealing of the mechanism of destruction of the periodontium itself [32]. In the destruction of connective tissue structures of the periodontium the main role is attributed to specific proteases (generalized "collagenases"). There are bacterial proteases produced by periodontal bacteria (for example, collagenases *Porphyromonas gingivalis*) and proteases that are synthesized and secreted by cells of the host, the so-called matrix metalloproteinases (MMP) [33]. Matrix metalloproteinases belong to the family of zinc metalloproteinases, the function of which is associated with the metabolism of the connective tissue matrix in normal and pathological conditions. There are more than 20 members of this family, which on the basis of domain structure and substrate specificity can be divided into 6 subfamilies: collagenase, gelatinase, stromelysin, membrane type MMP, matrilysin, and MMP, which do not belong to the known subgenera. The activity of MMPs in tissues depends on the level of expression of their genes, on the presence of activators (integrins, cytokines, lipopolysaccharide, proteases, etc.) and specific tissue inhibitors. The participation of a number of MMPs in the destruction of periodontal tissues has been found out. It has been shown that endogenous inhibitors in areas of active tissue destruction are insufficient to regulate the increased activity of MMPs [34].

Longitudinal clinical study during the year on the dynamics of the pathological process in periodontal tissues in young people (18-25 years) with different molecular genetic profile allowed to reveal the dependence of clinical manifestations of generalized periodontitis from the individual variant of the genetic profile [35].

Significant interest of researchers is currently occupied by studying the mechanisms of development of the destructive process in the alveolar bone in patients with generalized periodontitis. It has been revealed that the destruction of bone tissue occurs when the remodeling process is inconsistent: either with increased bone resorption (increased osteoclast activity), or with insufficient bone formation (decreased osteoblast activity), or when both processes are disrupted simultaneously. Revealing of factors that determine the development of alveolar bone destruction in patients with GP is of particular interest. It is shown that one of the mechanisms of development of the destruction process is the synthesis of periodontopathogenic bacteria cytokines that stimulate bone resorption. It is known that the endotoxins of gram-negative bacteria - lipopolysaccharides (LPS) are the strongest stimulators of the production of macrophages and fibroblasts of the periodontal ligament of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) and prostaglandin E2 [36]. Thus, lipopolysaccharide *A. actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*, which was injected into the gums of mice, has been shown to enhance the production of IL-1 α and IL-1 β in periodontal tissues and induce bone resorption. The lipopolysaccharide *Prevotella nigrescens* stimulates osteoclastogenesis in vitro by increasing GHG E2 production. Lipopolysaccharide extract *Prevotella intermedia* in vitro inhibits the activity of alkaline phosphatase of osteoblasts dose-dependently and inhibits mineralization (calcium content), as well as induces the production of osteolytic factors - nitric oxide, IL-6, MMP-2, -9. It has also been found out that extracts from cultures of *Prevotella intermedia* and *A. actinomycetemcomitans* in vitro inhibit the activity of alkaline phosphatase of osteoblasts, thereby inhibiting the process of bone formation and stimulate bone resorption [37].

Significant progress in understanding osteoclastogenesis has been made with the discovery of receptors (RANKL-RANK-OPG), which play a key role in the proliferation, differentiation and activation of osteoclasts [38]. It is shown that in patients who addressed for orthodontic treatment with varying degrees of periodontitis against the metabolic syndrome, there is an increase in gum tissue methylation level of the RANKL gene promoter in chronic generalized periodontitis II-III degree compared with initial-I degree, indicating increased resorption RANKL gene [39]. The molecular basis of intercellular interaction can be represented as follows: RANKL (receptor activation of NF-k-ligand) - a transmembrane ligand expressed on the surface of osteoblasts, fibroblasts and activated T lymphocytes. It binds RANK -receptor expressed on hematopoietic progenitor cells of osteoclasts, and induces the process of differentiation and maturation of osteoclasts. With the loss of RAKL expression there is a defect in the early differentiation of T- and B-lymphocytes, which provides the prerequisites for understanding the interaction of processes occurring in bone tissue and the

immune system. RANKL is absolutely necessary for the development of osteoclasts. Increased RANKL expression leads to bone resorption and, consequently, to bone loss. OPG-osteoprotegerin is a glycoprotein that is widely expressed in various tissues, has a strong inhibitory activity of osteoclastogenesis, i.e. is a strong inhibitor of bone resorption. OPG acts for RANKL as an imaginary receptor, blocks the interaction with RANK and thus inhibits the formation of mature osteoclasts, disrupts the process of osteoclastogenesis and bone resorption. The balance between RANKL and OPG actually determines the amount of bone resorbed. It should be emphasized that the regulatory proteins RANKL-RANK-OPG are considered the most important mediators among all other systems in the process of bone remodeling, both in normal and in various osteopathies. The crucial importance of the system of regulatory proteins RANKL-RANK-OPG in the regulation of resorptive activity of osteoclasts, namely in their differentiation from progenitor cells and activation of mature osteoclasts. It has also been shown that lipopolysaccharide of gram-negative bacteria and some proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF) are directly involved in the differentiation and activation of osteoclasts through activation of NF- κ B, thereby enhancing osteoclast-mediated bone resorption. Many works both on the modulation of the RANKL-RANK-OPG signaling pathway and its role in the resorption of the alveolar bone have been published in stomatological editions. It has been shown that the increased RANKL / OPG ratio is associated with the ability to support osteoclast formation and activation. When cells differentiate, the RANKL / OPG ratio decreases. The imbalance of the RANKL-RANK-OPG system leads to serious disorders of bone remodeling. Thus, it has been found out that *A. actinomycetemcomitans* induces the development of experimental periodontitis in mice, causes leukocyte infiltration in periodontal tissues, expression in MMP tissues (MMP-1, -2, -9), RANKL, OPG, cytokines (TNF α , IL-1 β), which leads to increased bone resorption [40]. From the abovementioned facts we can conclude that the significant role in the resorption of alveolar bone belongs to proinflammatory cytokines, prostaglandin E2 and the regulatory protein system RANKL-RANK-OPG, which determines the pathways of drug correction of alveolar bone remodeling.

The process of bone remodeling depends not only on bone resorption, but also on the rate of bone formation and the ability of osteoblasts to form a full-fledged new bone, and this is directly related to the state of bone metabolism and calcium-phosphorus homeostasis. It is known that three main hormones are involved in the maintenance of calcium-phosphorus homeostasis: parathyroid hormone (PTH), calcitonin and the active metabolite of vitamin D - calcitriol [41]. The action of parathyroid hormone is aimed at maintaining and increasing the concentration of calcium in the body. Hypocalcemia stimulates linear increase in PTH, and decrease in calcium to 1.75 mmol / l causes a sharp increase in its secretion. The effect of PTH is achieved by mobilizing calcium from the bones

into the extracellular fluid. With the further increase in the concentration of this hormone, along with demineralization, the destruction of the organic matrix of bone occurs, as evidenced by the increase in the secretion of hydroxyproline in the urine. The mechanism of action of vitamin D₃ is to increase the synthesis of proteins responsible for the transportation of calcium and phosphorus from the intestine. Vitamin D₃ acts as an active bone remodulator. The anabolic effect of the active metabolites of vitamin D₃ on bone tissue is manifested by the increase of its mineralization by increasing the synthesis of osteocalcin, deposition of calcium and phosphorus in the bones. However, osteocalcin increases the proliferation of osteoclasts, reduces collagen synthesis, which results in increased bone resorption. In the kidneys, osteocalcin increases the reabsorption of calcium and phosphorus by activating transport proteins. Calcitonin secretion increases with the increased load on organs and systems (pregnancy, lactation) and aims at reducing the release of components of the mineral and organic matrix of bone tissue, which leads to the decrease in the concentration of calcium and phosphorus in the serum [42].

Magnesium also plays an important role in bone metabolism. Its role is assessed from the standpoint of its unique ability to act as a natural calcium antagonist, thereby regulating the implementation of a variety of vital functions that depend on the presence of calcium ions. It is believed that the optimal ratio of calcium and magnesium is 2:1. Magnesium deficiency reduces the bioavailability of calcium, leads to hypocalcemia, decreased secretion of parathyroid hormone and calcitriol, contributing to the development of osteoporosis. With the excess of magnesium in the diet the decrease in calcium excretion in the urine has been revealed, which may play a role in the development of disorders of the structural and functional state of bone tissue. In addition, excess magnesium accelerates bone metabolism, mainly by stimulating osteoclasts. Many scientific studies, especially by domestic authors, are devoted to the study of osteogenesis disorders in patients with generalized periodontitis and the relationship of these disorders with the state of the skeletal system in the whole. Analysis of these studies suggests common etiological and pathogenetic factors in the development of generalized periodontitis and systemic osteopathy (osteopenia, osteoporosis) [43]. It has been revealed that patients with GP, regardless of the severity, suffer from disorders of metabolism of the main protein of connective tissue - collagen and mineral metabolism. The most vivid changes are observed on the organic basis, as evidenced by increased collagenase activity and deviations in the content of both free and protein-bound hydroxyproline - markers of the catabolic and synthetic phases of collagen metabolism. Among the indicators of mineral metabolism the decrease in calcium levels and alkaline phosphatase activity in the serum should be taken into consideration. The connection between the structural and functional state of periodontal tissues and the skeletal system in people of different ages and genders

has been revealed. It is shown that the decrease in bone mineral density in systemic osteoporosis is accompanied by the progression of dystrophic-resorptive processes in periodontal tissues, destruction of interalveolar bone septa, inconsistency of processes of remodeling of the organic bone matrix [44]. Peculiarities of the clinical course of generalized periodontitis and structural and functional state of periodontitis in systemic disorders of bone metabolism have been studied: in women during pre- and postmenopause, hypoestrogenism, connected with primary amenorrhea and after the operation of ovariectomy, in patients with rheumatoid arthritis who take glucocorticoids, etc. Studies have shown that the basis of destructive processes in the alveolar bone in patients with periodontitis against the systemic osteoporosis is increased bone resorption, which is not compensated by normal bone formation [45].

There is no doubt that the concomitant somatic pathology affects the development of inflammatory periodontal disease. It has been proved that in patients with gluten-associated diseases there are factors that affect the progression of periodontal disease [46]. Significant spread and intensity of periodontal inflammation and severe course of this pathology in patients with impaired thyroid function have been revealed [47]. The relationship between the increase in intensity and generalization of the pathological process in periodontal tissues in young people and the duration of endocrine pathology has been found out [48]. Nasal pathology, which causes difficulty in nasal breathing, has been identified as another risk factor for inflammatory periodontal disease [49].

Thus, the given analysis of the literature shows that, according to modern ideas, the role of trigger for the development of inflammatory-destructive process in periodontal tissues belongs to the microorganisms of the dental biofilm. In response to the prolonged persistence of the microflora, chronic inflammation develops, which is the complex of microcirculatory, hematological, immunological and connective tissue reactions to damage. Disruption of microcirculation provokes tissue hypoxia, activation of free radical processes, disorganization of biofilms with the release of biologically active substances (histamine, serotonin), prostaglandins, cytokines, etc. The level of response to damage is determined by the reactivity of the organism. However, the question of clarifying the key mechanisms of development and course of inflammatory diseases of periodontal tissues in each case is relevant, which determines the feasibility of further research.

References

1. Кananovich Т.Н., Воронина И.Е. Проблема состояния тканей пародонта у лиц пожилого и старческого возраста//Сучасна стоматологія. 2018. №1. С.30-33. [Kananovich T.N., Voronina I.E. Problema sostojanija tkanej parodonta u lic pozhilogo i starchyeskogo vozrasta//Suchasna stomatologija. 2018. (1) 30-33. (In Russ.)]

2. Савельєва Н.М. Роль мікрофлори в ініціації захворювань пародонта//Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. №3(7). С.234-237. [Savel'eva N.M. Rol' mikroflori v iniciacii zahvorjuvan' parodonta//Ukraïns'kij zhurnal medicini, biologii ta sportu. 2018. (3(7)). 234-237. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26693/jmbs03.07.234>
3. Попович І.Ю., Петрушанко Т.О. Можливості лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом//Вісник стоматології.2020. №2(111). С.27-33. [Popovich I.Ju., Petrushanko T.O. Mozhlivosti likuvannja pacientiv iz hronichnim generalizovanim parodontitom//Visnik stomatologii.2020. (2(111)). 27-33. (In Ukrainian)] <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-36-2-27-33>
4. Слин'ко Ю.О., Мішина М.М., Соколова І.І. Склад мікрофлори різних біотопів порожнини рота у осіб із частковою вторинною адентією // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. № 2(18). С. 214-19. [Slin'ko Ju.O., Mishina M.M., Sokolova I.I. Sklad mikroflori ruznih biotopiv porozhnini rota u osib iz chastkovoju vtorinnoju adentiju // Ukraïns'kij zhurnal medicini, biologii ta sportu. 2019. (2(18)). 214-19. (In Ukrainian)] <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.214>
5. Sochalska M., Potempa J. Manipulation of Neutrophils by Porphyromonas gingivalis in the Development of Periodontitis // Front cell infect microbiol. 2017; № 7; 1-15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00197>
6. Sommakia S., Baker O.J. Regulation of inflammation by lipid mediators in oral diseases // Oral Dis. 2017; Vol. 23, Suppl. 5; 576-97. <https://doi.org/10.1111/odi.12544>
7. Yu Y.H., Chasman D.I., Buring J.E., Rose L., Ridker P.M. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal diseases // J. Clin. Periodontol. 2015; Vol. 42, № 1; P. 21-8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12335>
8. Яров Ю.Ю. Микробные ассоциации зубодесневого соединения и пародонтального кармана у пациентов с различным состоянием тканей пародонта//Стоматолог/Stomatologist. 2013.№2(9). С.41-47. [Jarov Ju.Ju. Mikrobnye asociacii zubodesneвого soedinenija i parodontal'nogo karmana u pacientov s razlichnym sostojaniem tkanej parodonta//Stomatolog/Stomatologist. 2013. (2(9)). 41-47. (In Russ.)]
9. Марков А.В. Застосування коензиму Q10 у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит//Сучасна стоматологія. 2017. №2.С.15-17. [Markov A.V. Zastosuvannja koenzimu Q10 u kompleksnomu likuvanni hvorih na generalizovaniy parodontit//Suchasna stomatologija. 2017. (2).15-17. (In Ukrainian)]
10. Ward Peter A., Jeffrey S. Warren, Kent S. Johnson Oxygen radicals, inflammation and tissue injury // Free Radic. Biol. and Med. 2008; -Vol. 5, № 5; 403 - 408. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(88\)90114-1](https://doi.org/10.1016/0891-5849(88)90114-1)
11. Самойленко А.В., Горшкова А.С. Порівняльна характеристика лікування пацієнтів хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі зниження антиоксидантного захисту організму//Сучасна стоматологія.2020.№1.С.52-57. [Samojlenko A.V., Gorshkova A.S. Porivnjal'na harakteristika likuvannja pacientiv hvorih na hronichnij generalizovaniy parodontit na tli znizhennja antioksidantnogo zahistu organizmu//Suchasna stomatologija.2020. (1). 52-57. (In Ukrainian)] <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1-54>
12. Sokolova I.I., Skydan R.V., Skydan M.I. et al. Pathogenetic of experimental gingivitis progression under the influence of lipopolysaccharide//World of medicine and biology.2019;№1(67); 187-190. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-1-67-187>
13. Kirschneck C., Kuchler E.C., Wolf M. et al. Effects of the highly COX-2-selective analgesic NSAID Etoricoxib on human periodontal ligament fibroblasts during compressive orthodontic mechanical strain // Mediators Inflamm. 2019;Vol. 25; 149-56. <https://doi.org/10.1155/2019/2514956>
14. Попова, Н.К. Серотонин и поведение. Новосибирск: Наука. Сибирское отделение. 1978. [Popova, N.K. Serotonin i povedenie. Novosibirsk: Nauka. Sibirskoe otdelenie (In Russ.)]
15. Акопов С. Э., Тороманян Э. Н., Канканян А. П. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний пародонта у лиц, находящихся в условиях постоянного стресса // Стоматология. 2006. Т. 75, № 1. С. 30 - 32. [Akorov S. Je., Toromanjan Je. N., Kankanjan A. P. Kliniko-biohimicheskaja harakteristika zabojevanij parodonta u lic, nahodjashihhsja v uslovijah postojannogo stressa // Stomatologija. 2006. (75(1)). 30 - 32 (In Russ.)]
16. Petrushanko T.A., Chereda V.V., Loban G.A. The relationship between colonization resistance of the oral cavity and individual-typological characteristics of personality: dental aspects//Wiadomosci Lekarskie. 2017. Tom LXX, № 4. С. 754-57.
17. Kantarci A., Van Dyke T. E. Neutrophil-mediated host response to Porphyromonas gingivalis // J. Int. Acad. Periodontol. 2002. ; № 4; 119 - 125.
18. Швыдченко И.Н., Нестерова И.В., Синельникова Е.Ю. Цитокинсекретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов// Иммунология. 2005. -№ 1. С. 31 - 34. [Shvydchenko I. N., Nesterova I.V., Sinel'nikova E.Ju. Citokinsekretirujushhaja funkcija nejtrofil'nyh granulocitov// Immunologija. 2005. -№ 1. S. 31 - 34. (In Russ.)]
19. Нестерова И. В., Колесникова Н.В. Современные представления о роли системы нейтрофильных гранулоцитов // Rus. J. Immunol. 2009; Vol. 4, Suppl. 1.; 22 - 29. [Nesterova I. V., Kolesnikova N.V. Sovremennye predstavlenija o roli sistemy nejtrofil'nyh granulocitov // Rus. J. Immunol. 2009; Vol. 4, Suppl. 1.; 22 - 29. (In Russ.)]
20. Gemelli E. G., Seymour J. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal

disease // *Periodontol.* 2004; Vol. 35; 21 - 41. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6713.2004.003557.x>

21. Шульженко А.Д., Петрушанко Т.О., Микитюк М.В. Клініко-лабораторна ефективність лікування жінок із захворюваннями пародонта на тлі бактеріального вагінозу // *Український стоматологічний альманах.* 2018. №1. С.35-39. [Shul'zhenko A.D., Petrushanko T.O., Mikitjuk M.V. Kliniko-laboratorna efektyvnist' likuvannja zhinok iz zahvorjuvannjami parodonta na tli bakterial'nogo vaginozu // *Ukrain'skij stomatologichnij al'manah.* 2018. №1. S.35-39. (In Ukrainian)]

22. Петрушанко Т.О., Мошель Т.М., Ганчо О.В. и др. Ефективність застосування NBF Gingival Gel у лікуванні пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом // *Запорожський медичний журнал.* 2018. Т.20, №2(107). С.216-220. [Petrushanko T.O., Moshel' T.M., Gancho O.V. i dr. Efektivnist' zastosuvannja NBF Gingival Gel u likuvanni pacientiv iz hronichnim kataral'nim gingivitom // *Zaporozhskij medicinskij zhurnal.* 2018. T.20, (2(107)). С.216-220. (In Ukrainian)] <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.2.125174>

23. Чеснікевич-Гузик М., Юрчинські В., Пелка П., Ушкодження механізмів периферичної толерантності у пацієнтів з хронічним запаленням пародонту // *Імплантологія, пародонтологія, остеологія.* 2019. №4(56). С.14-20. [Chesnikevich-Guzik M., Jurchins'ki V., Pelka P., Ushkodzhennja mehanizmv periferichnoї tolerantnosti u pacientiv z hronichnim zapalennjam parodontu // *Implantologija, parodontologija, osteologija.* 2019. (4(56)). 14-20. (In Ukrainian)]

24. Tkachenko I.M., Zolotukhina O.L., Romanova I.G. et al. Efficiency of local therapy with the use of a new preparation for oral care at periodontitis in the course of hyperpeptic gastritis after tobacco smoke intoxication // *Wiadomosci Lekarskie.* 2018; Nr9;1695-1700.

25. Razzouk S. Regulatory elements and genetic variations in periodontal diseases // *Arch Oral Biol.* 2016; Vol. 72;106-15 <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.015>

26. Yamazaki K., Nakajima T. Antigen specificity and T-cell clonality in periodontal disease // *Periodontol.* 2000. 2004. ;Vol. 35;75 - 100. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6713.2004.003558.x>

27. Шнайдер С.А., Гинжур И.В. Состояние иммунологической реактивности организма у пациенток с генерализованным пародонтитом и генерализованным пародонтитом на фоне рака молочной железы // *Вісник стоматології.* 2019. №2, Т.32. С.33-38. [Shnajder S.A., Ginzhur I.V. Sostojanie immunologicheskoy reaktivnosti organizma u pacientok s generalizovannym parodontitom i generalizovannym parodontitom na fone raka molochnoj zhelezy // *Visnik stomatologii.* 2019. (2(32)) S.33-38.] <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2019-32-2-33-37>

28. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Роль цитокинов и

иммуноглобулинов ротовой жидкости в генезе аутоиммунных заболеваний слизистой оболочки рта // *Stomatology.* 2019. Vol.98. №6. С. 76-82. [

Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Abramova E.S. Rol' citokinov i immunoglobulinov rotovoj zhidkosti v geneze autoimunnyh zabojevanij slizistoj obolochki rta // *Stomatology.* 2019. Vol.98. №6. S. 76-82. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/stomat20199806242>

29. Мащенко И. С., Гударьян А.А. Цитокиновый статус больных генерализованным пародонтитом и его связь с состоянием процессов метаболизма костной ткани // *Укр. стоматологічний альманах.* 2005. № 2. С. 5 - 8. [Mashhenko I. S., Gudar'jan A.A. Citokinovyj status bol'nyh generalizovannym parodontitom i ego svjaz' s sostojaniem processov metabolizma kostnoj tkani // *Ukr. stomatologichnij al'manah.* 2005. (2) 5 - 8]

30. Gemmell E., Seymour G. J. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases // *J. Dent. Res.* 2008; Vol. 77;16 - 26. <https://doi.org/10.1177/00220345980770010101>

31. Leech M.T., Bartold P.M. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2015; №29(2);189-201. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.03.001>

32. Domeij H., Yucel-Lindberg T., Modeer T. Signal pathways involved in the production of MMP-1 and MMP-3 in human gingival fibroblasts // *Eur. J. Oral Sci.* 2002; Vol. 110;302 - 306. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0722.2002.21247.x>

33. Соловьева Н. И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // *Журнал биоорганической химии.* 2008. № 2. С. 217 - 226. [Solov'eva N. I. Matriksnye metalloproteinazy i ih biologicheskie funkcii // *Zhurnal bioorganicheskoy himii.* 2008. (2). 217 - 226.]

34. Pozo P. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients // *J. Periodont. Res.* 2005; Vol. 40;199 - 207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2005.00786.x>

35. Белоклицкая Г.Ф., Горголь К.О. Новый протокол диспансеризации лиц молодого возраста (18-25 лет) с заболеваниями тканей пародонта, основанный на молекулярно-генетическом профиле // *Сучасна стоматологія.* 2020. №1. С.12-18 [Beloklickaja G.F., Gorgol' K.O. Novyj protokol dispanserizacii lic mladogo vozrasta (18-25 let) s zabojevanijami tkanej parodontu, osnovannyj na molekularno-geneticheskom profile // *Suchasna stomatologija.* 2020. (1) 12-18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1->

36. Tsai C.C. Lipid peroxidation a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis // *J. Periodont. Res.* 2005; Vol. 40; 378 - 384. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2005.00818.x>

37. Ma N., Yang D., Okamura H., Teramachi J. et al. Involvement of interleukin-23 induced by *Porphyromonas endodontalis* lipopolysaccharide in osteoclastogenesis // *Mol. Med. Rep.* 2017;

Vol. 15, № 2;559-66.

<https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6041>

38. Денга А.Э., Бубнов В.В., Шнайдер С.А. Метилирование промоторов генов, участвующих в костном метаболизме у пациентов с зубочелюстными аномалиями на фоне хронического пародонтита и метаболического синдрома//*Вісник стоматології*.2019.№4(109), Т.34. С.32-38. [Den'ga A.Je., Bubnov V.V., Shnajder S.A. Metilirovanie promotorov genov, uchastvujushhijh v kostnom metabolizme u pacientov s zubocheljustnymi anomalijami na fone hronicheskogo parodontita i metabolicheskogo sindroma//*Visnik stomatologii*.2019. (4(109)). 32-38 (In Russ.)] <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2019-34-4-25-29>

39. Suda T. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families // *Endocr. Rev.* 2009; Vol. 20;345 - 357. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.3.0367>

40. Choi B.K. Prostaglandin E2 is a main mediator in receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand-dependent osteoclastogenesis induced by *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Treponema socranskii*// *J. Periodontol.* 2005; Vol. 76;813 - 820. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.5.813>

41. Гуменюк М.І., Мазур І.П., Ігнат'єва В.І. и др. Клінічні прояви патологічних процесів у тканинах пародонту й денситометричні показники губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів//*Современная стоматология*.2015.№2. С.16-23. [Gumenjuk M.I., Mazur I.P., Ignat'eva V.I. i dr. Klinichni прояvi patologichnih procesiv u tkaninah parodontu j densitometrični pokazniki gubchastoї rečovini al'veoljarnogo vidrostka ta bugra verhn'oi shhelepi u hvorih na hronichne obstruktivne zahvorjuvannja legeniv//*Sovremennaja stomatologija*.2015.(2). 16-23. (In Ukrainian)]

42. Ткаченко И.М., Павленкова О.В., Павленко С.А., Сидорова А.И. Клинико-лабораторное обоснование использования препарата «Oral Blue» для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II-III степени тяжести// *Врачебные ведомости*. 2018. ТомLXX, №4. С. 885-860. [Tkachenko I.M., Pavlenkova O.V., Pavlenko S.A., Sidorova A.I. Kliniko-laboratornoe obosnovanie ispol'zovanija preparata «Oral Blue» dlja lechenija pacientov s hronicheskim generalizovanim parodontitom II-III stepeni tjazhesti// *Vrachebnye vedomosti*. 2018. (4). 885-860. (In Russ.)]

43. Lu H., Xu M., Wang F., Liu S. Et al. Chronic stress accelerates ligature-

induced periodontitis by suppressing glucocorticoid receptor- α -signaling // *Experimental&Molecular Medicine*. 2016. Vol. 48, N. 3. P. 223-6. <https://doi.org/10.1038/emm.2015.127>

44. Reinhardt R. A. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women // *J. Periodontol.* 2009; Vol. 70, N. 8;823 - 828. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.8.823>

45. Birkenfeld L. Menopause related oral alveolar bone resorption a review of relatively unexplored consequences of estrogen deficiency / *Menopause*. - 2009; Vol. 6, N. 2;129 - 133.

46. Кустрьо Т.В., Антоненко М.Ю., Губська О.Ю. и др. Структура та клініко-рентгенологічні особливості уражень пародонта в пацієнтів із гліутен-асоційованими захворюваннями//*Сучасна стоматологія*.2020.№2.С.40-45. [Kustr'o T.V., Antonenko M.Ju., Gubs'ka O.Ju. i dr. Struktura ta kliniko-rentgenologichni osoblivosti urazhen' parodontu v pacientiv iz gljuten-asocijovanimi zahvorjuvannjami//*Suchasna stomatologija*.2020. (2). 40-45.(In Ukrainian)] <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-2-40>

47. Рагимов Ч.Р., Гусейнова Т.Г., Алиева Л.А. Лечебно-профилактические особенности заболеваний пародонта у больных гипотиреозом//*Сучасна стоматологія*.2020.№1.С.34-39. [Ragimov Ch.R., Gusejnova T.G., Alieva L.A. Lechebno-profilakticheskie osobennosti zabojevanij parodontu u bol'nyh gipotireozom//*Suchasna stomatologija*.2020. (1).34-39. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1-34>

48. Репецька О.М., Рожко М.М., Скрипник Н.В., Ільницька О.М. Поширеність та інтенсивність захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку на тлі первинного гіпотиреозу//*Сучасна стоматологія*.2020.№1.С.42-48. [Repec'ka O.M., Rozhko M.M., Skripnik N.V., Il'nic'ka O.M. Poshirenist' ta intensivnist' zahvorjuvan' tkanin parodontu v osib mladogo viku na tli pervinnogo gipotireozu//*Suchasna stomatologija*.2020.(1).42-48. (In Ukrainian)] <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-1-46>

49. Новицкая И.К., Друм М.Б., Николаева А.В., Шнайдер С.А. Распространенность патологии тканей пародонта у лиц с затрудненным носовым дыханием//*Вісник стоматології*.2020.№2, Т.32. С.25-29. [Novickaja I.K., Drum M.B., Nikolaeva A.V., Shnajder S.A. Rasprostranennost' patologii tkanej parodontu u lic s zatrudnennym nosovym dyhaniem//*Visnik stomatologii*.2020. (2(32)). 25-29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2019-32-2-25-29>

Grigorov S. M.*Doctor of Medical Sciences, Professor
Kharkiv National Medical University
Kharkiv, Ukraine***Khoojik A.K.***Postgraduate Student
Kharkiv National Medical University
Kharkiv, Ukraine***FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF ZYGOMATIC ARCH AND BONE FRACTURES****Григоров С.М.***Доктор медичних наук, професор
Харківський національний медичний університет
м. Харків, Україна***Худик А.К.***Аспірант
Харківський національний медичний університет
м. Харків, Україна***ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ВИЛИЧНОЇ ДУГИ ТА КІСТКИ**

Summary. At zygomatic arch fractures there are aesthetic and functional disturbances connected with configuration distortion of a patient's face, restriction or impossibility of opening mouth and occlusion disturbance. The purpose of the study was a comparative assessment of the features of surgical treatment of zygomatic arch and bone fractures. We observed 15 patients with zygomatic arch and bone fractures. The obtained results showed that left-sided fractures significantly dominated ($\chi^2 = 10.8$; $p < 0.05$) in these patients. They were observed in (80 ± 10.3) % of cases. There was a domestic injury in (87 ± 8.7) % of patients, in (73 ± 11.5) % of patients the zygomatic bone fracture was fresh.

Comparison of the treatment results in patients using the methods of Limberg and Keen showed that using the intraoral method of repositioning according to Keen method showed significantly ($U = 6.0$; $p = 0.01$) smaller displacements of the zygomatic arch after surgery than in the case of using the Limberg hook. The values of the displacement ratios of the fragments before and after surgical treatment differed almost twice ($U = 6.0$; $p = 0.01$), which was a confirmation of the greater efficiency of the Keen method.

Резюме. При переломах виличної дуги виникають естетичні та функціональні порушення, пов'язані зі спотворенням конфігурації обличчя хворого, обмеженням або неможливістю відкриття рота, порушенням прикусу. Метою дослідження була порівняльна оцінка особливостей хірургічного лікування переломів виличної дуги та кістки. Під нашим спостереженням знаходилося 15 хворих з переломом виличної дуги та кістки. Встановлено, що у хворих достовірно ($\chi^2=10,8$; $p<0,05$) переважали лівобічні переломи, які спостерігалися у $(80\pm 10,3)\%$ випадків. У $(87\pm 8,7)\%$ хворих була побутова травма, у $(73\pm 11,5)\%$ хворих перелом виличної кістки був свіжий.

Порівняння результатів лікування хворих методами Лімберга та Кеен показало, що при використанні внутрішньоротового методу репозиції за Кеен одержані достовірно ($U=6,0$; $p=0,01$) менші зміщення відламків виличної дуги після операції, ніж у випадку використання гачка Лімберга. Достовірно ($U=6,0$; $p=0,01$) майже у два рази відрізняються значення співвідношень зміщення відламків до та після хірургічного лікування, що є підтвердженням більшої ефективності саме методу Кеен.

Key words: fracture of zygomatic arch and bone, intraoral and extraoral reposition of fragments.

Ключові слова: перелом виличної дуги та кістки, внутрішньоротова та зовнішньоротова репозиція відламків.

Актуальність теми. Ізольовані переломи виличної дуги є досить частою патологією. У щелепно-лицевої травматології їх питома вага за даними різних авторів становить від 6,5 до 20% [1,2, 3, 4, 5]. Питанням вибору оптимального методу лікування даних переломів приділялася раніше і досі приділяється велика увага, що пов'язано зі складною анатомією цієї ділянки обличчя та частотою трапляння патології [6, 7, 8, 9].

Часте виникнення переломів пов'язане з розташуванням виличної дуги і її значною

крихкістю. Ці переломи в основному розвиваються внаслідок бічних ударів в область дуги під прямим кутом. Як правило, вони є наслідком побутових травм і дорожньо-транспортних подій. Кількість саме таких ушкоджень постійно зростає, що пояснюється ростом побутового та транспортного травматизму, спортивною травмою [10, 11].

Вилична дуга грає важливу роль у формуванні овалу обличчя, відповідає за його гармонійність та естетичні пропорції. При переломах виличної дуги виникають естетичні та

функціональні порушення, пов'язані зі спотворенням конфігурації обличчя хворого (наприклад, може виникати сплюснення середньої зони обличчя), обмеженням або неможливістю відкривання рота, порушенням прикусу [12, 13].

При переломі виличної дуги і западанні її задніх відділів всередину порушується рухливість вінцевого відростка нижньої щелепи і скроневої м'язи, що робить неможливим повний обсяг рухів в суглобі. В окремих випадках бувають утруднені бічні рухи або відсутнє повне змикання зубів. Дана клінічна картина спостерігається у 87-88% випадків ізольованих переломів виличної кістки [14].

Таким чином, значна поширеність переломів виличної дуги та кістки, їх суттєвий вплив на естетичний та функціональний стан хворого, недоліки традиційних підходів до лікування зумовлюють актуальність пошуку індивідуалізованих методів лікування саме таких ушкоджень.

Мета дослідження: порівняльна оцінка особливостей хірургічного лікування переломів виличної дуги та кістки.

Основні методи лікування переломів виличної дуги. В теперішній час існує багато різноманітних методів лікуванні переломів виличної дуги та кістки. Серед них найбільш поширеним методом зовнішньоротової репозиції відламків виличної дуги та кістки є метод Люмберга, запропонований у 1935 році [15]. За цим методом для репозиції перелому використовується однозубий гачок, оригінальної конструкції автора. Маніпуляції виконують через шкіру під виличною кісткою та дугою. Відламок вправляють рухом, протилежним напрямку його зміщення. До недоліків цього методу можна віднести те, що після операції на шкірі хворого в місці введення гачка, залишається післяопераційний рубець (довжиною до 2-3 мм). Окрім того, оскільки в процесі утрочання неможливо контролювати ступень репозиції, можливо викликати зміщені уламків в зворотньому напрямку. При репозиції уламків виличної дуги та кістки гачком Лімберга точка дотику знаходиться на вістрі гачка, тобто наявна мала площа дотику гачка та кістки, що не завжди дозволяє добитися адекватної репозиції відламків.

Метод Gillies, Kilner та Stone (1927) [16] також є зовнішньоротовим методом репозиції відламків. При його виконанні в скроневої ділянці роблять

розріз завдовжки 2 см, відступивши назад від меж волосяного покриву. В рану вводять широкий елеватор (Gillies) або спеціально вигнуті щипці та просувають їх під зміщену виличну кістку або дугу. Спираючись на тугий марлевий тампон, інструментом як важелем проводять репозиції відламків виличної дуги та кістки. Недоліком цього методу є те, що після операції залишається післяопераційний рубець шкіри (довжиною до 2 см). Також інтраопераційно пошкоджується скроневої м'яз, за рахунок чого інколи у хворих розвивалася післяопераційна контрактура.

Метод Keen (1909) [17] - метод внутрішньоротової репозиції відламків. При його виконанні проводять розріз слизової оболонки по перехідній складці верхньої щелепи за вилично-альвеолярним гребенем довжиною до 2-3 см. Через рану водять лопатку Буяльського або шпатель під виличну кістку або дугу, що змістилася. Рухом вгору і назовні переміщують її в правильне анатомічне положення. Ця методика забезпечує найбільш прямий доступ до виличної дуги при її репозиції при переломах. Через безпосередню близькість розрізу до виличної дуги, інструмент можна легко встановити глибоко до переломів, щоб забезпечити репозицію зміщеної виличної дуги. Контроль репозиції проводиться пальпаторно через шкіру за допомогою іншої руки оператора. Недоліком методу є те, що в післяопераційному періоді у хворих залишаються рубцеві зміни і деформації слизової оболонки порожнини рота, які можуть спричинити дискомфорт [18].

Метод Wielage (1928) [18] також є методом внутрішньоротової репозиції відламків. Фактично він є модифікацією попереднього методу. На відміну від методу, запропонованого Keen, розріз проводять по перехідній складці слизової оболонки в ділянці першого та другого молярів на верхній щелепі. Методика репозиції, переваги та недоліки, такі ж самі, що і у методу Keen.

Матеріали і методи. За період з 2018 по 2021 рр. на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії голови та шиї комунального некомерційного підприємства харківської обласної «Обласна клінічна лікарня» м. Харкова знаходилися 15 пацієнтів з травматичним переломом виличної дуги. Серед них було 12 (80±10,3)% чоловіків та 3 (20±10,3)% жінки. Розподіл хворих за віком та статтю наведено у табл.1.

Таблиця 1

Розподіл хворих з переломами виличної дуги за статтю та віком, (%)

| Стать | Вік, роки | | |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 21-35 | 36-55 | 56 і більше |
| Чоловіки (n=12) | 7 (58±14,2) | 3 (25±12,5) | 2 (17±10,8) |
| Жінки (n=3) | 1 (33±27,1) | 2 (67±27,1) | 0 |
| Всього (n=15) | 8 (53±12,9) | 5 (33±12,1) | 2 (14±9,0) |

За даними табл.1 можна зазначити, що достовірна більшість хворих обох статей були у віці 21-55 років, тобто працездатного віку.

За стороною ушкодження достовірно ($\chi^2=10,8$; $p<0,05$) переважали лівобічні переломи, які спостерігалися у 12 (80±10,3)% хворих.

За механізмом одержання всі травми було поділено на дві групи. У 13-ти (87±8,7)% хворих була побутова травма, у двох (13±8,7)% – кримінальна. У 11-ти (73±11,5)% хворих перелом

вилічної кістки був свіжий, у 4-ох (27±11,5)% – застарілий.

У 14 із 15 хворих основною скаргою було обмеження відкривання роту (від 2,5 см до 4,0 см).

Своєчасне звернення за медичною допомогою у випадках переломів кісток середньої зони обличчя у значній мірі визначає естетичний та функціональний результат лікування. У табл.2 наведено розподіл хворих з переломом вилічної кістки за терміном звернення за лікуванням.

Таблиця 2

Розподіл хворих за терміном звернення за лікуванням

| Кількість хворих (n=15) | Термін звернення, доба | | | |
|-------------------------|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 0 | 1-3 | 4-7 | Більше 7 |
| | 2 (13±8,7) | 5 (33±12,1) | 3 (20±10,3) | 5 (34±12,2) |

За даними табл.2 можна зазначити, що однакова кількість хворих звернулася за лікуванням у 1-3 добу та пізніше за 7-му добу після одержання травми.

У 2 (13±8,7)% хворих перелом вилічної кістки був лійним у 12 (80±10,3)% – осколковий, у

одного хворого, якого не оперували, перелом був вже консолидований.

Розподіл хворих за терміном перебування на стаціонарному лікуванні наведено у табл. 3. За даними табл.3 можна зазначити, що достовірна ($\chi^2=10,6$; $p<0,05$) більшість хворих знаходилися на лікуванні більше чотирьох діб.

Таблиця 3

Розподіл хворих за терміном перебування у стаціонарі

| Кількість хворих (n=15) | Кількість ліжко-днів | | |
|-------------------------|----------------------|-------------|-------------|
| | до 3 | 4-7 | Більше 8 |
| | 3 (20±10,3) | 6 (40±12,6) | 6 (40±12,6) |

Всім хворим з переломами вилічної дуги та кістки було виконано стандартні дослідження, які включали: загальний клінічний аналіз крові, сечі, електрокардіографію, рентгенографію або флюорографію органів грудної клітини.

З метою встановлення діагнозу при односторонньому пошкодженні обличчя проводилася конусно-пучкова комп'ютерна томографія (КПКТ). При поєднанні черепно-щелепно-лицьовій травмі (струс головного мозку, черепно-мозкова травма та ін.) виконували мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ).

Для лікування досліджуваних хворих було застосовано два підходи – з використанням гачка Лімберга та метод внутрішньоротової репозиції за Кеєп.

Оброблення результатів дослідження проведено з використанням методів описової статистики та непараметричних критеріїв χ^2 Пірсона та Манна-Уїтні. У випадках значного розкиду показників розраховувалися медіани (Me) та квартилі (25%; 75%).

Результати та їх обговорення. За методами лікування перелому вилічної дуги хворі були поділені на три групи. До першої групи увійшли 9 (60±12,6)% хворих, яким лікування перелому виконано з використанням гачка Лімберга. Другу групу становили 5 (33±12,0)% хворих, яких лікували методом Кеєп.

Один хворий не був оперований, у нього був застарілий консолидований перелом вилічної дуги (більше 30 діб) з мінімальним зміщенням уламків (до 3 мм). Хворому, з метою лікування перелому нижньої щелепи, була виконана маніпуляція «Двощелепне шинування». Хірургічна тактика лікування з приводу застарілого консолидованого перелому правої вилічної дуги хворому не проводилася, у зв'язку з відсутністю скарг та наявності косметичного або функціонального порушення.

До та після хірургічного утручання у всіх хворих визначалася величина зміщення відламків кістки (табл. 4). Щоб оцінити ефективність хірургічного утручання нами було запропоновано розрахувати співвідношення зміщень до та після операції.

Таблиця 4

Середні значення зміщення відламків вилічної дуги до та після лікування

| Метод лікування | Зміщення до операції, мм | Зміщення після операції, мм | Співвідношення зміщень до та після операції |
|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|---|
| З гачком Лімберга (n=9) | 9,9 (9,0; 10,4) | 1,3 (1,2; 2,6) | 6,2 (4,0; 8,3) |
| Методом Кеєп (n=5) | 9,6 (9,1; 10) | 0,8 (0,4; 0,9)* U=6,0; p=0,01 | 11,4 (10,9; 24,8)* U=6,0; p=0,01 |

Примітка: * - відмінності у значеннях показника між першого. Та другою групами достовірним за критерієм Манна-Уїтні.

За даними табл. 4 можна зазначити, що до операції не виявлено відмінностей між групами за величиною зміщення відламків, достовірні відмінності виявлено за показниками зміщення після операції. Також виявлено достовірні відмінності у значеннях співвідношення зміщень. При використанні внутрішньоротового методу репозиції за Кеєн одержані достовірно менші зміщення відламків після операції, ніж у випадку використання гачка Лімберга. Достовірно відрізняються значення співвідношень зміщення відламків до та після хірургічного лікування. Цей показник між групами відрізняється майже у двічі, що є підтвердженням більшої ефективності саме методу Кеєн при переломах виличної дуги.

Для підтвердження ефективності саме методу Кеєн при переломах виличної дуги наведемо клінічний приклад.

Хвора Н., 47 років поступила до відділення зі скаргами на обмеження відкривання рота (до 2,5 см), порушення конфігурації обличчя з лівого боку, на болі та припухлість в ділянці лівої виличної ділянки, наявність западання м'яких тканин (симптом ямки) в ділянці лівої виличної дуги. Зі слів хворої, травму отримала в результаті побиття за два дні до надходження до стаціонару. Хворій була проведена КПКТ, за результатами якої було встановлено діагноз: травматичний уламковий перелом лівої дуги та кістки зі зміщенням уламків (рис. 1).

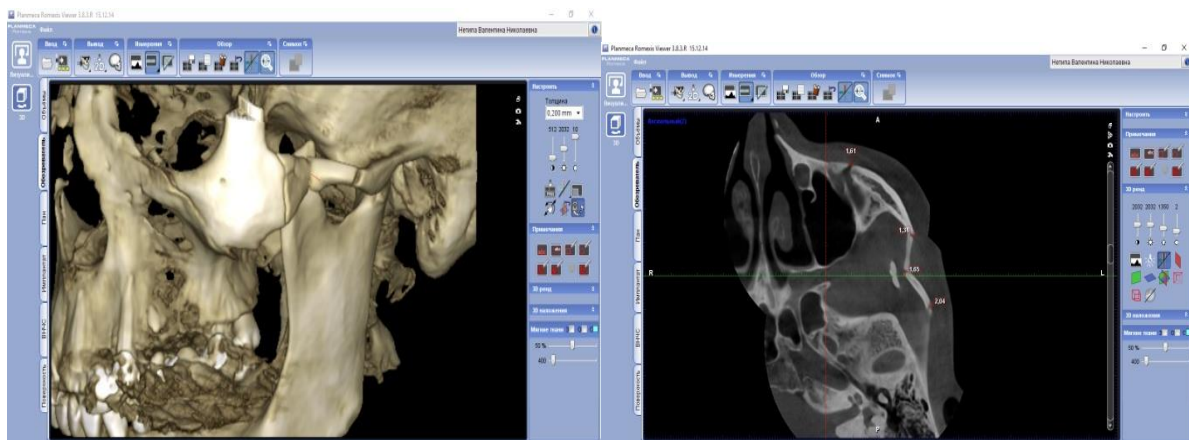


Рис. 1. КПКТ хворої Н. в режимі 3Д реконструкції та в аксіальній проекції.

За даними КПКТ у хворій виявлено уламковий перелом лівої виличної дуги та кістки з формуванням 2-ох уламків (V-подібний перелом), зі зміщенням уламків досередини до 9,6 мм.

Хворій було запропоновано оперативне лікування внутрішньоротовим доступом по Кеєн.

За описаною раніше методикою, в умовах загального знеболення, хворій проведена репозиція відламків лівої виличної дуги та кістки за допомогою лопатки Буяльського (рис.2).

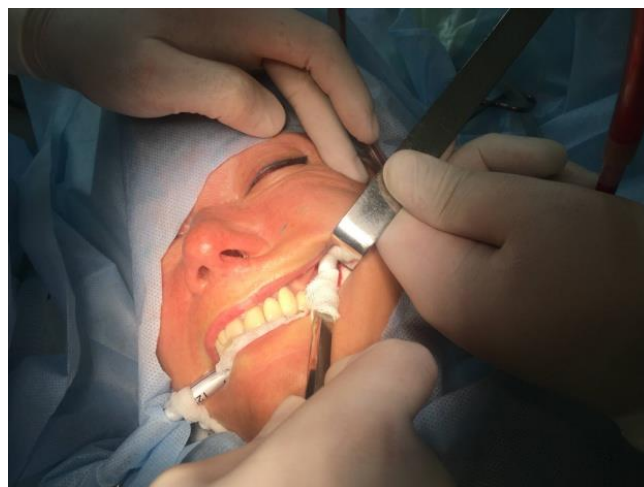


Рис.2. Інтраопераційне фото пацієнтки Н. під час репозиції відламків лівих виличної дуги та кістки за допомогою лопатки Буяльського.

Після репозиції, пальпаторно, із порожнини рота виконано оцінку якості репозиції відламків. На

рану на слизовій оболонці було накладено 2 шви (рисунок 16).



Рис.3. Фото післяопераційної рани в порожнині рота у хворой Н.

Зняття швів проводилося на 10 добу з моменту операції. В післяопераційному періоді протягом 3 діб хворій була призначена антибактеріальна терапія, рекомендована гігієна порожнини рота (полоскання розчинами антисептиків). На другий

день після операції хворій була проведена контрольна КПКТ, за даними якої встановлено повне усунення зміщення уламків виличної дуги та кістки (рис.4).

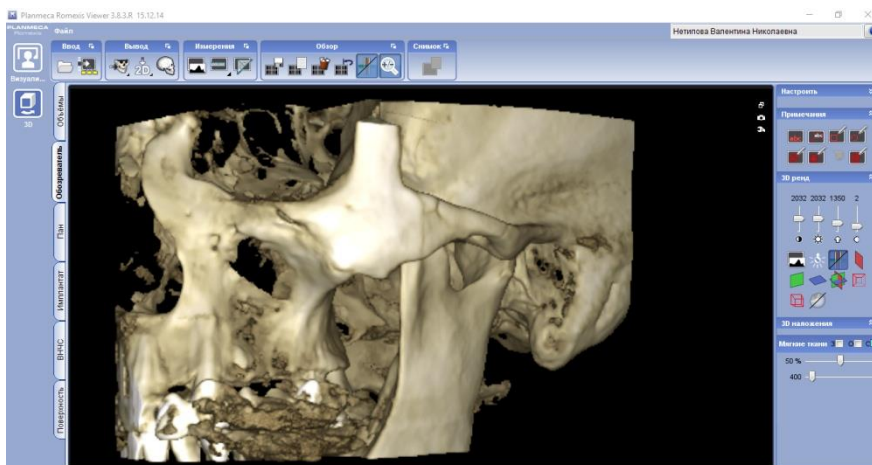


Рис.4. Контрольна КПКТ хворой. Зміщення уламків повністю усунуто.

Післяопераційний період у хворой проходив без ускладнень. Наступного дня після операції у хворой відкривання рота було до 5,5 см. Після спадання післяопераційного набряку у хворой відновилося відкривання рота у повному обсязі. Спостереження за хворою протягом півроку після операції не виявило ніяких ускладнень.

Висновки:

1. За результатами проведеного дослідження встановлено, що достовірна більшість хворих з переломом виличної дуги обох статей була працездатного віку. У хворих достовірно ($\chi^2=10,8$; $p<0,05$) переважали лівобічні переломи, які спостерігалися у $(80\pm 10,3)\%$ випадків. У $(87\pm 8,7)\%$ хворих була побутова травма, у $(73\pm 11,5)\%$ хворих перелом виличної кістки був свіжий.

2. Порівняння результатів лікування хворих методами Лімберга та Кеєн дозволили виявити переваги останнього. Встановлено, що при використанні внутрішньоротового методу

репозиції за Кеєн одержані достовірно ($U=6,0$; $p=0,01$) менші зміщення відламків виличної дуги після операції, ніж у випадку використання гачка Лімберга. Достовірно ($U=6,0$; $p=0,01$) майже у два рази відрізняються значення співвідношень зміщення відламків до та після хірургічного лікування, що є підтвердженням більшої ефективності саме методу Кеєн при переломах виличної дуги.

Перспективою подальших досліджень є розроблення індивідуалізованого методу лікування переломів середньої зони обличчя з урахуванням їх анатомічних особливостей.

Література:

1. Johner, J. P., Wiedemeier, D., Hingsammer, L., Gander, T., Blumer, M., & Wagner, M. E. (2020). Improved results in closed reduction of zygomatic arch fractures by the use of intraoperative cone-beam

computed tomography imaging. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(3), 414-422.

2. Челюстно-лицевая хирургия и хирургическая стоматология: в 2 книгах. Книга 1: учебник / А.А. Тимофеев. – К.: ВСИ «Медицина», 2020. – 992 с. стр. 788

3. Kim, J., Kim, S., Chung, S., & Chung, Y. K. (2014). Zygomatic arch fracture: a new classification and treatment algorithm with epidemiologic analysis. *The Journal of craniofacial surgery*, 25(4), 1389–1392.

4. Swanson, E., Vercler, C., Yaremchuk, M. J., & Gordon, C. R. (2012). Modified Gillies approach for zygomatic arch fracture reduction in the setting of bicoronal exposure. *The Journal of craniofacial surgery*, 23(3), 859–862.

5. Orabona, G. D., Abbate, V., Maglito, F., Committeri, U., Improta, G., Bonavolontà, P., Reccia, A., Somma, T., Iaconetta, G., & Califano, L. (2019). Postoperative Management of Zygomatic Arch Fractures: In-House Rapid Prototyping System for the Manufacture of Protective Facial Shields. *The Journal of craniofacial surgery*, 30(7), 2057–2060. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000005930>

6. Giudice, A., Cristofaro, M. G., De Cicco, D., Barca, I., Orabona, G. D. A., & Califano, L. (2020). Percutaneous Reduction of Isolated Zygomatic Arch Fractures: A 5-Year Experience. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(6), 973-978.

7. Devakumari, S., Dominic, N., Vijhayapriya, T., Dinesh, D. S., & Devameena, S. (2021). Modified Temporal Incision for the Management of Zygomatic Arch fractures—A Retrospective Study for 7 Years. *Craniofacial Trauma & Reconstruction*, 1943387521989550.

8. Bergeron, J. M., & Raggio, B. S. (2020). Zygomatic Arch Fracture. *StatPearls* [Internet].

9. Ab Rahman, R., Ghazali, N. M., Ab Rahman, N., Pohchi, A., & Abd Razak, N. H. (2020). Outcome of Different Treatment Modalities of Fracture Zygoma. *Journal of Craniofacial Surgery*, 31(4), 1056-1062.

10. Ungari, C., Filiaci, F., Riccardi, E., Rinna, C., & Iannetti, G. (2012). Etiology and incidence of zygomatic fracture: a retrospective study related to a series of 642 patients. *European review for medical and pharmacological sciences*, 16(11), 1559–1562.

11. Viozzi C. F. (2017). Maxillofacial and Mandibular Fractures in Sports. *Clinics in sports medicine*, 36(2), 355–368. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2016.11.007>

12. Adam, A. A., Zhi, L., Bing, L. Z., & Zhong Xing, W. U. (2012). Evaluation of treatment of zygomatic bone and zygomatic arch fractures: a retrospective study of 10 years. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 11(2), 171–176. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0294-x>

13. Mermod, M., Zweifel, D., Hoarau, R., & Broome, M. (2014). Isolated bilateral zygomatic arch fracture: an unusual pattern. *The Journal of craniofacial surgery*, 25(3), 1111–1112. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000741>

14. Orringer J.S., Barcelona V., Buchman S.R. Reasons for removal of rigid internal fixation devices in craniofacial surgery, *J. Cranofac. Surg.*, 1998 Jan; 9(1): 40-4

15. Лимберг А. А. О специальном крючке для вправления отломков скуловой дуги. - Вестник хирургии. 1937, с. 133-134, 194-197

16. Wielage, M. F. (1928). New method in reducing fracture of the zygomatic arch. *The Journal of the American Dental Association* (1922), 15(7), 1228-1230.

17. Keen, W. W. (1909). *Surgery, Its Principles and Practice: Vascular; gynecology; anesthesia; X-rays; operative & plastic; infections; legal pathologic relations; hospital organization* (Vol. 5). Saunders.

18. Gillies, H. D., Kilner, T. P., & Stone, D. (1927). Fractures of the Malar-zygomatic compound: With a description of a new X-ray position. *British Journal of Surgery*, 14(56), 651-656.

Abdurakhmonov Zh.N., Sharipova O.A., Esakhanov Sh.N., Melieva G.A. Samarkand State Medical Institute, Uzbekistan

FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID IN CONDITIONS OF IODINE DEFICIENCY IN CHILDREN WITH DISORDERS OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM

Abstract. A study was carried out to study the functional state of the thyroid gland in children with syndrome vegetative dysfunction (SVD) under conditions of iodine deficiency and to find out the significance of the obtained parameters in the manifestation of various clinical forms of the disease. The study included 120 children aged 11-15 years and 25 healthy children of the same age. The surveyed were divided into 2 groups: the 1st group included 65 children with SVD against the background of iodine deficiency (main group), the 2nd group included 55 patients with SVD who had no signs of iodine deficiency (control group).

It was revealed that patients with decreased thyroid function, in contrast to patients with normal, one had a more severe course and marked clinical symptoms of the disease. According to ECG data, deeper violations of the function of automatism and conduction functions were revealed, according to Echocardiography (EchoCG) data, a decrease in motor activity of the left ventricular myocardium. Cardiointervalography (CIG) showed that in patients with impaired thyroid functional state there was a vagotonic type of initial vegetative tone IVT, vegetative reactivity was reduced, and vegetative provision was clearly insufficient.

Keywords: thyroid gland; vegetative dysfunction syndrome; initial vegetative tone, iodine deficiency.

Disorders of the autonomic nervous system has a large share in the structure of childhood diseases. The prevalence of this pathology in the general pediatric population, according to various authors, ranges from 28.7 to 82% [4,5,6,7,8.]. The manifestations of the syndrome of vegetative dysfunctions (SVD) in 33.3% of children persist in subsequent periods of life, and in 17-20% of cases progress, transforming into other diseases of the cardiovascular system [10].

Hormonal imbalances play a significant role in the development of SVD, especially during puberty as a result of thyroid problems and unfavorable environmental conditions.

The thyroid gland is one of the most important organs of human internal secretion. The lack of thyroid hormones significantly slows down the growth and mental development of the child's body.

In recent years, there has been an increase in the number of thyroid diseases. Most often, thyroid diseases are caused by iodine deficiency, which belongs to essential microelements [9].

The close connection between the nervous and endocrine systems is recognized by most researchers [2,4]. So, according to AM Wein [5], a decrease in thyroid gland secretion entails disturbances in the endocrine-vegetative balance. A decrease in thyroxine secretion is a factor contributing to the occurrence of vegetative disorders of a generalized nature.

In general, the above data indicate the need to study SVD in children with iodine deficiency in a broader aspect.

Objectives of the study: To study the functional state of the thyroid gland in children with SVD under conditions of iodine deficiency and to find out the significance of the obtained parameters in the manifestation of various clinical forms of the disease.

Materials and methods. 120 sick children aged 11-15 years and 25 healthy children of the same age were examined. The examined patients were divided into 2 groups: the 1st group included 65 children with SVD against the background of iodine deficiency (main group), the 2nd group included 55 patients with SVD who did not show signs of iodine deficiency (control group). To confirm the diagnoses of SVD and iodine deficiency, a complex of anamnestic, clinical, laboratory, instrumental (ECG, CIG) diagnostic criteria was used.

When diagnosing SVD, the classification of N.A. Belokon was used. (1987).

General clinical examination of sick children was carried out in the children's department of the clinic №1 SamStateMI.

The functional state of the cardiovascular system was assessed using ECG and EchoCG research methods. ECG recording was carried out on a three-channel Geolink electrocardiograph, EchoCG - on an Interscan-256 device from Hormann using a linear and convex transducer 5.5-7.5 MHz.

First of all, the degree of thyroid enlargement was assessed. According to the WHO goiter size classification, it was found out that in 8 (12.3%)

patients, thyroid enlargement corresponded to 0, in 23 (35.4%) - 1st, degree in 34 (52.3%) - 2nd degrees, i.e. the majority of patients had thyroid hyperplasia. In 33 (50.8%) patients, the thyroid gland consistency was soft-elastic, in 21 (32.3%) - dense, in 3 (4.6%) - nodular.

Results and its discussion. The study of the hormonal status showed that in 39 (60%) patients there was a normal, in 26 (40%) - a decreased functional activity of the thyroid gland (Table 1), which made it possible to divide these patients into two subgroups, respectively. Thus, the T₃ level in the 1st subgroup was 3.6 ± 0.2 nmol / l ($P > 0.1$), which did not differ significantly from the indicators of healthy children, in the 2nd subgroup there was a significant decrease in this indicator to 1.88 ± 0.05 nmol / l ($P < 0.001$). The content of T₄ in the blood serum of children of the 1st subgroup also practically did not differ from the standards and amounted to 148.1 ± 4.7 nmol / l ($P > 0.1$), in the 2nd subgroup this indicator was significantly reduced - 110.7 ± 2.34 nmol / l ($P < 0.001$). At the same time, there was a significant increase in TSH level in both subgroups, respectively: 4.14 ± 0.30 mIU / l ($P < 0.001$) and 5.5 ± 0.22 mIU / l ($P < 0.001$), which indicates compensatory increase in the activity of the pituitary gland in response to the low concentration of iodine in the body and, perhaps, is the reason for the normal functioning of the gland under these conditions in patients of the 1st subgroup.

Consequently, the results of the study of the functional state of the thyroid gland in children with SVD showed its statistically significant decrease in it in patients of the 2nd subgroup, who, turned out, to have a more significant degree of iodine deficiency. The functional activity of the thyroid gland in patients of the 1st group is normal, however, with a tendency to decrease. At the same time, in both groups there was an increase in the TSH level, to a greater extent in those examined with a reduced thyroid function. A reliably significant increase in the TSH content in patients with normal thyroid function indicates the intense functioning of the organ under conditions of iodine deficiency and, probably, under certain conditions, such a state of the organ can lead to a hypothyroid state. This fact indicates that in SVD children with iodine deficiency, there is a disturbance of the hormonal balance of the thyroid gland, which reduces the adaptive capabilities of children.

Since the main reason for changes in the thyroid gland in our studies is iodine deficiency, we considered it necessary to study the data on the level of iodine in the body of our patients. One of the most reliable indicators showing the level of iodine intake into the body is the daily excretion of iodine in the urine. It was revealed that the daily excretion of iodine in the urine in healthy children is 162.2 ± 15.6 mkg / l. In patients with SVD of the 1st subgroup, this indicator was 82.5 ± 3.9 mkg / l ($P < 0.001$), which corresponds to mild iodine deficiency, in the 2nd subgroup - 37.8 ± 3.9 mkg / l ($P < 0.001$), which indicates the moderate severity of iodine deficiency (Table 1.).

Table 1.

Daily excretion of iodine, the content of thyroid hormones and TSH in the blood in sick children with SVD

| № | Indicators | Healthy children n=25 | 1st subgroup n=39 | 2nd subgroup n=26 |
|----|--|--------------------------|----------------------|----------------------|
| 1. | TTT, mIUl | 2,01±0,1 | 4,14±0,30 P<0,001 | 5,5±0,13 P<0,001 |
| 2. | T ₃ , nmol/l | 4,05±0,1 | 3,6±0,2 P>0,1 | 1,88±0,05 P<0,001 |
| 3. | T ₄ , nmol/l | 154,5±3,6 | 148,1±4,7 P>0,1 | 110,7±2,34 P<0,001 |
| 4. | Daily excretion of iodine in urine, mk/l | 162,2±15,6 | 82,5±9,9 P<0,001 | 37,8±6,8 P<0,001 |

Note: R - significance of the difference between healthy and children with SVD.

After studying the functional state of the thyroid gland and identifying two categories of patients with SVD against the background of iodine deficiency, it is of interest to study the features of clinical, instrumental parameters, as well as the functional state of the vegetative nervous system in these patients.

Thus, we noted a more severe permanent course of SVD in patients with decreased thyroid function. Signs

of vagotonia were observed more often in them (Table 2.), sympathicotonia was noted in only 1 (3.9%) patient, 7 (26.9%) patients were eutonic. Among patients with normal thyroid function, vagotonics and eutonics were approximately the same, respectively: 14 (35.9%) and 16 (41.0%), a smaller proportion made children with a sympathicotonic type of initial autonomic tone (IAT) (9 (23.1 %)).

Table 2.

Distribution of patients in the main group, taking into account IVT

| Group | IVT | | |
|--------------|------------|-----------------|------------|
| | Eitonia | Sympathicotonia | Vagotonia |
| 1st subgroup | 16 (41,0%) | 9 (23,1%) | 14 (35,9%) |
| 2nd subgroup | 7 (26,9%) | 1 (3,9%) | 18 (69,2%) |

Clinical manifestations also had their own characteristics in patients of both subgroups. Children from the 2nd subgroup had a more severe, permanent course of SVD. Complaints and symptoms of vagotonia were more marked in comparison with patients of the 1st subgroup. For example, syncope condition occurred 2 times more common in children with reduced thyroid function: we noted crises in 7 (17.9%) patients of the 1st subgroup and in 10 (38.5%) patients in the 2nd subgroup; fainting in 6 (15.4%) patients of the 1st and 9 (34.6%) patients of the 2nd subgroup. Moreover, in the 1st subgroup, vasovagal syncope was observed, in the 2nd: in 4 (13.8%) patients, vagal syncope and in 5 (17.2%) - vasovagal type of syncope.

When comparing ECG indicators in patients with SVD with normal and decreased thyroid function, the following was established. In patients of group 1, ECG features can be considered as frequent (35 (89.7%)) detection of respiratory arrhythmia with a tendency to tachyarrhythmia in 14 (35.9%), bradyarrhythmia in 12 (30.8%) patients, supraventricular extrasystole was detected in 2 (5.1%), ventricular - in 3 (7.7%) examined patients. Incomplete right bundle branch block was recorded in 3 (7.7%), supraventricular crest syndrome in 5 (12.8%), intra-atrial conduction disorders in 4 (10.3%), metabolic changes in the ventricular and atrial myocardium in 17 (43.6%) of patients in this group.

In children with decreased functional activity of the thyroid gland, ECG revealed such conditions as respiratory arrhythmia in all patients, with tachyarrhythmias in 7 (26.9%), bradyarrhythmias in 15 (57.7%) children, sick sinus syndrome (SSS) in 4 (15.4%), blockade: of the right bundle branch - in 6 (23.1%), of anterior - in 2 (7.7%) and of posterior

branches of the left bundle branch - in 1 (3.8%) patient, intra-atrial conduction disturbances in 7 (26.9%), including intra-atrial blockade in 3 (11.5%) patients, grade I-A-V blockade in 2 (7.7%). We observed the syndrome of premature ventricular excitation (CLC - syndrome) in 1 (3.8%), WRW - syndrome - in 2 (7.7%) patients with decreased thyroid function.

As follows from the above data, profound changes in ECG indicators (SSSU, blockade, extrasystole, WRW syndrome) were more often recorded in patients with decreased functional activity of the thyroid gland, which indicates a significant effect of this organ on such heart functions as automatism and excitability.

Echocardiography showed disturbance of the systolic function of the left ventricle in the main group, and these changes were unequal. During the echocardiography study, we noted reliably high values of the main indicators reflecting the systolic function of the left ventricle: Vc - 19.1 ± 1.18 ml (P < 0.001), Vd - 86.9 ± 5.11 ml (P > 0, 1), SV - 67.8 ± 3.33 ml (P < 0.001), PI - 0.78 ± 0.03 (P < 0.001) in 10 (25.6%) patients with normal thyroid function, as well as in 5 (19.2%) with reduced function. In 12 (46.2%) patients with thyroid dysfunction, hypokinesia of the walls was revealed, and, on the contrary, a tendency to a decrease in left ventricular systolic function: Vc - 29.0 ± 1.25 ml (P > 0.1), Vd - 65, 9 ± 3.06 ml (P > 0.1), SV - 36.9 ± 2.13 ml (P < 0.01), PI - 0.56 ± 0.03 (P > 0.1).

Summarizing the results of echocardiography - examination, we can conclude that in a number of patients with reduced thyroid function there is a significant change in the main indicators characterizing the systolic function of the left ventricle. A more vivid reflection of the influence of the functional state of the

thyroid gland in this study can be considered hypokinesia of the walls of the left ventricle in almost half of the patients in this subgroup.

We carried out a comparative assessment of CIG indices in patients of the main group, depending on the activity of the thyroid gland. Based on the definition of SII, we divided the patients into the studied subgroups according to the type of IVT (Table 2.).

When assessing the vegetative reactivity in the groups, it turned out that the rhythm of the functioning of the vegetative nervous system in patients of the 1st subgroup (SVD with normal thyroid function) is characterized by the eutonic type of IVT, and the indicators Mo, AMo did not differ significantly from those in healthy children ($P > 0.1$). This is probably due to the fact that most of the patients have eutonic and sympatricotonic types of IVT, and patients with

vagotonia did not have such marked disorders of the vegetative status as vagotonics of the 2nd group. ΔX and SI2 in patients with SVD and normal thyroid function significantly differ from the standards ($P < 0.05$, $P < 0.001$), which suggests some, most likely, compensatory stress of the adaptive processes. However, VR in this subgroup is normal, which, apparently, is also explained by the patients contingent here.

In patients with decreased thyroid function, according to cardiointervalography (CIG), the IVT type can be characterized as vagotonic, and the value of the SI2 / SI1 ratio indicates an asympatricotonic type of autonomic reactivity in them. Almost all the CIG indices determined in this group significantly differed from the indices of the healthy group ($P < 0.001$) (Table 3).

Table 3.

CIG indices in patients with SVD, depending on the functional state of the thyroid gland

| Group | Mo, c | AMo, % | ΔX , c | SI ₁ , y.e. | SI ₂ , y.e. | SI ₂ / SI ₁ |
|------------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Healthy (n=25) | 0,79±0,02 | 23,0±1,2 | 0,25±0,02 | 58,2±2,7 | 63,1±3,9 | 1,08±0,4 |
| 1st group (n=39) | 0,84±0,02 P>0,1 | 20,3±1,2 P>0,1 | 0,18±0,02 P<0,05 | 67,1±4,4 P>0,1 | 90,2±5,8 P<0,001 | 1,3±0,5 P>0,1 |
| 2nd group (n=26) | 0,92±0,02 P<0,001 | 17,1±1,1 P<0,01 | 0,38±0,02 P<0,001 | 24,5±2,7 P<0,001 | 21,2±2,1 P<0,001 | 0,87±0,3 P>0,1 |

P - reliability of indicators in relation to the group of healthy persons

Summarizing the results of CIG, we can conclude that the vagotonic type of IVT and weak vegetative reactivity in patients with SVD and decreased thyroid function compared with patients having a normal thyroid state.

Conclusion. Thus, there are certain differences in clinical manifestations and instrumental parameters in sick children with SVD on the background of iodine deficiency, but with different functional activity of the thyroid gland. In patients with reduced function, in contrast to patients with normal, a more severe course and marked clinical symptoms of the disease were noted. According to ECG data, deeper disturbances of the function of automatism and conduction were revealed, according to EchoCG data, a decrease in motor activity of the left ventricular myocardium. CIG showed that in patients with impaired thyroid functional state there was a vagotonic type of IVT, vegetative reactivity was reduced, and autonomic support was clearly insufficient.

References.

1. Afonina N.A. The incidence of respiratory diseases among children as a medical and social problem (literature review). // Russian medical and biological bulletin named after Academician I.P. Pavlova. 2010.- No. 4. - S.157-162.
2. Adamova Ya. G. Morphological features of various pathologies of the thyroid gland in the population living in a technogenically polluted region / Ya. G. Adamova, AN Chumachenko // Archives of pathology. - 2007. - No. 2. - S. 24-28.
3. Baranov AA, Sharkov SM, Yatsyk SP Reproductive health of children of the Russian

Federation: problems and solutions // Ros. Pediatrician. magazine. - 2010. - No. 1. - S. 4-7.

4. Borisova T.P., Abaturov A.E. Clinical manifestations and correction of autonomic dysfunction in children and adolescents // Zdorov'e rebenka. 2018; 13 (6): 588-594

5. Autonomic disorders: clinical picture, diagnosis, treatment / Ed. A.M. Veina. - M., 2009

6. Diagnostics and treatment of hypertensive type autonomic dysfunction syndrome / V.V. Skvortsov, A.V. Tumarenko, E.M. Skvortsova, V.V. Odintsov // Therapist.- 2012.- №1. - S. 17-22.

7. Litovchenko M.O. Psychological features of children with vegetative-vascular dystonia / M.O. Litovchenko, N.V. Filippova, Yu.B. Baryl'nik // Bulletin of Medical Internet Conferences. - 2015. - T. 5. - No. 5. S. 698-702.

8. Maidannyk VG, Smijan OI, Bynda TP, Savelieva-Kulyk NO, authors. Majdannyyk VG, editor. Kliniko-patogenetychna harakterystyka vegetatyvnyh dysfunkcij ta i'h likuvannja u ditej [Clinical and pathogenetic characteristics of autonomic dysfunctions and their treatment in children].

Sumy: SumDU; 2013.173 p. (in Ukrainian).

9. Platonova N.M. Iodine Deficiency: Current State of the Problem / Clinical Experimental Thyroidology. 2005. No. 1 - C.12-20.

10. Tarakanova T.D., Lebedenko A.A., Boyko A.Yu., Ivanova O.E., Gorshova E.I. Neuroadaptive correction of autonomic and cardiovascular disorders in children with acute pneumonia // Bulletin of the East Siberian Scientific Center Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2007. No. 3 (55). S. 116-117.

#1(65), 2021 часть 1
Восточно Европейский научный журнал
(Москва, Россия)
Журнал зарегистрирован и издается в России
В журнале публикуются статьи по всем
научным направлениям.
Журнал издается на русском, английском,
польском и немецком языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого
месяца.

Периодичность: 12 номеров в год.

Формат - A4, цветная печать

Все статьи рецензируются

Каждый автор получает одну бесплатную
печатную копию журнала

Бесплатный доступ к электронной версии
журнала.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet
Warszawski)

#1(65), 2021 part 1
Eastern European Scientific Journal
(Moscow, Russia)
The journal is registered and published in Russia
The journal publishes articles on all scientific areas.
The journal is published in Russian, English,
Polish and German.

Articles are accepted till the 30th day of each
month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the
journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet
Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki)
Peter Clarkwood(University College London)
Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»
125040, г. Москва, Россия
проспект Ленинградский, дом 1,
помещение 8Н, КОМ. 1
«Восточно Европейский Научный Журнал»
Электронная почта: info@eesa-journal.com,
<https://eesa-journal.com/>

Reprezentacja czasopisma naukowego w krajach afrykańskich.

Republika Angoli.
ADAMSMAT_SU_LDA,
Sede: Rio Longa_ prédio Z11 Quarteirão Z,
N*23, Município: BELAS, província: LUANDA
E_mail: Adamsmat@mail.ru
Contribuinte n* 5417331007
Tel:+244-929527658

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki)
Peter Clarkwood(University College London)
Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed by Logika + LLC
125040, Moscow, Russia
Leningradsky prospect, building 1,
8N, flat. 1
"East European Scientific Journal"
Email: info@eesa-journal.com,
<https://eesa-journal.com/>

Representation of a scientific journal in African countries:

Republic of Angola
ADAMSMAT_SU_LDA,
Sede: Rio Longa_ prédio Z11 Quarteirão Z,
N*23, Município: BELAS, província: LUANDA
E_mail: Adamsmat@mail.ru
Contribuinte n* 5417331007
Tel:+244-929527658