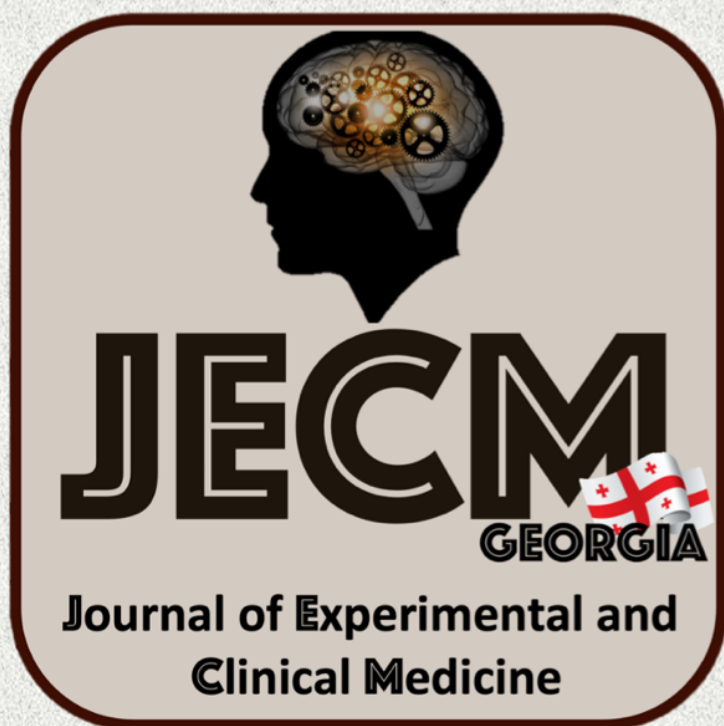


2023 • 3

ექსპერიმენტული და კლინიკური
მედიცინა

EXPERIMENTAL AND CLINICAL
MEDICINE
GEORGIA



Print-ISSN 1512-0392

E-ISSN 2667-9736

მთავარი რედაქტორების გვერდი *Page of Editors-in-chief*



ნინო ჯავახიშვილი - მთავარი რედაქტორი 1999-2012 წლებში

გამოჩენილი ქართველი მეცნიერი და საზოგადო მოღვაწე. დიდი ანატომი. საქართველოში კლინიკური მორფოლოგიის ფუძემდებელი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის კურსდამთავრებული (1935). მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (1941). მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი (1949), პროფესორი (1953), საქართველოს მეცნიერებათა დამსახურებული მოღვაწე (1965), საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი (1979). საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტის დირექტორი (1959-2006), საპატიო დირექტორი (2006-2012). ჯილდოები: ღირსების ორდენი, ლენინის ორდენი, შრომის წითელი დროშის ორდენი, ხალხთა მეგობრობის ორდენი, საპატიო ნიშნის ორდენი. 300-მდე სამეცნიერო ნაშრომის, 9 მონოგრაფიის ავტორი.

Nino Javakhishvili - Editor-in-Chief in 1999-2012

Prominent Georgian scientist and public figure. Great anatomy. Founder of clinical morphology in Georgia. Graduate of Tbilisi State Medical Institute (1935). Candidate of Medical Sciences (1941). Doctor of Medical Sciences (1949), Professor (1953), Honored Worker of Science of Georgia (1965), Academician of the Georgian Academy of Sciences (1979). Director of the Institute of Experimental Morphology of the Georgian Academy of Sciences (1959-2006), Honorary Director (2006-2012). Awards: Order of Honor, Order of Lenin, Order of the Red Banner of Labor, Order of Friendship of Peoples, Order of Merit. Author of about 300 scientific works, 9 monographs.



ბორის კორსანტია - მთავარი რედაქტორი 2013-2020 წლებში

გამოჩენილი ქართველი მეცნიერი, იმუნოლოგი. საქართველოში ვირუსოლოგიის ერთ-ერთი ფუძემდებელი. ვიტებსკის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის კურსდამთავრებული (1964). ლენინგრადის ექსპერიმენტული მედიცინის ინსტიტუტის ასპირანტი (1964-1967), მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (1967), ლენინგრადის სსრკ ჯანდაცვის სამინისტროს გრიპის ინსტიტუტის დოქტორანტი (1972-1975), მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი (1975), პროფესორი (1980), მედიცინის და ბიოლოგიურ მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი. საქართველოს ექიმთა პოსტდიპლომური განათლების ასოციაციის დამფუძნებელი, ვიცე-პრეზიდენტი, კონფერენციების სამეცნიერო დირექტორი. 290 სამეცნიერო ნაშრომის და 5 მონოგრაფიის ავტორი.

Boris Korsantia - Editor-in-Chief in 2013-2020

Prominent Immunologist, one of the founders of Virology in Georgia. Graduate of Vitebsk State Medical Institute (1964). Postgraduate student at the Leningrad Institute of Experimental Medicine (1964-1967), Candidate of Medical Sciences (1967), PhD student at the Leningrad Institute of Influenza of the Ministry of Health of the USSR (1972-1975), Doctor of Medical Sciences (1975), Professor (1980), Academician of Academy of Medicine and Biology. Founder, Vice President and Scientific Director of the Georgian Postgraduate Medical Association. Author of 290 scientific works and 5 monographs.



ნატო კორსანტია - მთავარი რედაქტორი 2021 წლიდან

ექიმი დერმატოვენეროლოგი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის, კანისა და ვენერიულ სნეულებათა დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კურსდამთავრებული (2001). საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის ასპირანტი იმუნოლოგიასა და ალერგოლოგიაში (2001-2003), თსსუ დერმატო-ვენეროლოგიის რეზიდენტი (2002-2005). მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (2003). 50-ზე მეტი სამეცნიერო ნაშრომის ავტორი.

Nato Korsantia - Editor-in-Chief since 2021

Doctor Dermatovenerologist. Associate Professor, Department of Dermato-venereology, Tbilisi State Medical University. Graduate of Tbilisi State Medical University (2001). Postgraduate student in Immunology and Allergology at the Institute of Biotechnology of the Georgian Academy of Sciences, Resident of TSMU Dermato-Venereology (2002-2005). Candidate of Medical Sciences (2003). Author of more than 50 scientific works.

ნინო ჯავახიშვილის სახელობის
სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი

ექსპერიმენტული და კლინიკური
მედიცინა

NINO JAVAKHISHVILI
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

EXPERIMENTAL AND CLINICAL
MEDICINE

№3

ჟურნალი ინდექსირებულია შემდეგ საერთაშორისო ინდექსაციის ბაზებში:

The journal is indexed in the following international indexing databases:

Google Scholar, Crossref, DRJI, Cosmos, WorldCat



ჟურნალში გამოქვეყნებულ სტატიებს მინიჭებული აქვთ
Articles published in the journal are assigned a

DOI

სადისერტაციო საბჭოების მიერ ჟურნალი ჩართულია სამეცნიერო გამოცემების ნუსხაში,
სადაც რეკომენდებულია სადისერტაციო ნაშრომების ფრაგმენტების გამოქვეყნება

BY THE DISSERTATION COUNCILS JOURNAL IS INCLUDED IN A LIST OF SCIENTIFIC EDITIONS
RECOMMENDED FOR PUBLISHING OF THE DISSERTATION FRAGMENTS

მთავარი რედაქტორი:

ასოც. პროფესორი
ნათო კორსანტია

ბამომცემელი:

პროფესორი
ჯ.სილაგაძე

დამფუძნებელი:

შპს „ინტერფარმი+“

EDITOR-IN-CHIEF:

ASSOCIATE PROFESSOR
NATO KORSANTIA

PUBLISHER:

PROFESSOR
J.SILAGADZE

FOUNDER:

LTD “INTERPHARM+”

სარედაქციო კოლეგია: ნინო კორსანტია, ნათო კორსანტია, ჯ.სილაგაძე, რ.შაქარიშვილი, მ.ხუბუტია

EDITORIAL BOARD: NINO KORSANTIA, NATO KORSANTIA, J.SILAGADZE, R.SHAKARISHVILI, M.KHUBUTIA

სარედაქციო საბჭო:

ო.აბრაჰამოვიჩი (უკრაინა), ა.ბაკურიძე, გ.ბეკაია, ლ.გოგიაშვილი, ი.გოდოვანეცი (უკრაინა), **ს.დალაქიშვილი**, დ.დელისტრათი (აშშ), ალ.თელია, ი.იორდანოვი (ბულგარეთი), ზ.კაციტაძე, ი.კვაჭაძე, დ.კორძაია, ა.ლარინი (უკრაინა), ნ.ლომიძე, პ.ლუნკენჰაიმერი (გერმანია), თ.მაჭავარიანი, ნ.მითაგვარია, დ.მიქელაძე, ი.სლეგაკი (სლოვაკეთი), ნ.ყიფუშიძე (აშშ), ი.ფანსულაია, ვ.შადლინსკი (აზერბაიჯანი)

EDITORIAL COUNCIL:

O.ABRAHAMOVYCH (Ukraine), A.BAKURIDZE, G.BEKAIA, L.GOGIASHVILI, Y.HODOVANETS (Ukraine), **S.DALAKISHVILI**, D.DELISTRATY (USA), AL.TELIA, Y.YORDANOV (Bulgaria), Z.KATSITADZE, I.KVACHADZE, D.KORDZAIA, A.LARIN (Ukraine), N.LOMIDZE, P.LUNKENHEIMER (Germany), T.MACHAVARIANI, N.MITAGVARIA, D.MIKELADZE, J.SLEZAK (Slovakia), N.KIPSHIDZE (USA), I.PANTSULAIA, V.SHADLINSKI (Azerbaijan)

მთავარი რედაქტორი:	EDITOR-IN-CHIEF:
nkorsantia@yahoo.com (995) 599530376	
რედაქცია:	EDITORIAL OFFICE:
0161, თბილისი, კოსტავას 67 (995) 597927171	67, Kostava str., Tbilisi, Georgia, 0171 (995) 597927171

სარჩევი / CONTENT

<i>კონსტანტინე ხარაბაძე, დავით კობეშვიძე, ზაზა ბოხუა</i>	7
მენოპაუზალური ჰორმონალური თერაპიის (მ.ჰ.თ.) ძირითადი ასპექტები	
<i>მარინა ნიკოლაიშვილი, სოფო ნიკოლაენკო, ანი ყაფლიანიშვილი, ანდრია ჭეიშვილი, ანდრია ჩლაიძე, დემეტრე ბენაშვილი, ლუკა ათანელიშვილი, სალომე გორჯელაძე, სალომე ონიანი, მარიამ მანგოშვილი</i>	13
ეკო-ტოქსიკოლოგიური სტრესფაქტორების გავლენა მდინარე მტკვრის სანაპირო ზოლზე	
<i>IRINA ANDRONIKASHVILI, GAIANE SIMONIA, DIANA LABARTKAVA, NATO PANTSULAIA</i> . .	16
CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE AND URINARY SODIUM EXCRETION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME	
<i>მიხეილ გოგებაშვილი, გარი გრებენჩუკი, ერემა თულაშვილი, ნაზი ივანიშვილი, სოფიო კალმახელიძე, მარიამ შუბითიძე</i>	22
წყალტუბოს მინერალურ-რადონული წყლების გამოყენების უსაფრთხოების კვლევა	
<i>ეთერ კილურაძე, თამუნა გოგოლაძე, თამარ ალიბეგაშვილი</i>	26
პირველადი HPV ტესტირება, როგორც საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ალტერნატიული სტრატეგია	
<i>მარიამ ლულუნიშვილი, ეკა კვარაცხელია, თინათინ ტყემალაძე, სანდრო სურმავა, მია გაგუა, ეკა მაისურაძე, ელენე აბზიანიძე</i>	34
შერჩეული ციტოკინების დნმ-ის მეთილირების პროფილი კისტური ფიბროზის დროს	
<i>NAILE JIKHASHVILI, NINO SHARASHENIDZE, IRAKLI KHUNDADZE</i>	39
THE DEVELOPMENT OF SENSORINEURAL HEARING LOSS IN PATIENTS WITH COVID-19: A CASES REPORT AND REVIEW	
<i>დავით ჩხიკვიშვილი, ირაკლი ჩხიკვიშვილი, ნუნუ გოგია, მანანა ესაიაშვილი</i>	43
ციტრუსის ეთერზეთების ანტიკანცეროგენული პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების დაყოფა მაღალი წნევის სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით	
<i>თინათინ გორგილაძე, ეკატერინე მუჯირი</i>	47
არაფორმირებულ მუდმივ კბილებში ტრავმული პულპიტების დროს ბიოაქტიური მასალის „ბიოდენტინის“ გამოყენება	
<i>ნიკოლოზ ბუაძე, ავთანდილ კუტუბიძე, მერაბ ბუაძე</i>	52
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილის არავარაუკომული სისხლდენების ენდოსკოპიური მეთოდებით მკურნალობა ბავშვებში	
<i>მარიამ გოგოტიშვილი, თინათინ გორგილაძე, მზია ბაქრაძე, ფრიდონ ჯაფარიძე</i>	61
რბილი ქსოვილების მოცულობის როლი პერი-იმპლანტიტების განვითარებაში	
<i>ნინო ლეკვეიშვილი, მარინა ყუფარაძე, ია ავალიანი, ანზორ მელია, ზაზა ბერიშვილი, გივი გორგაძე, ვიორგი ჟორჟოლიანი</i>	64
ვარიკოზული ვენების თრომბოზით და ტროფიკული წყლულებით გართულებული გენეტიკური თრომბოზოფილია - კლინიკური შემთხვევის აღწერა	

GVANTSA ARVELADZE, TEIMURAZ MIKELADZE, SARINA BAKHTIARIAN, MARIKA AREVADZE 70
THE NECESSITY OF CONDUCTING AUTISM DIAGNOSTIC OBSERVATIONS SCHEDULE AN ADOS TEST IN CHILDREN WITH LANGUAGE AND COMMUNICATION PROBLEMS FOR EARLY DETECTION OF THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS

NATO KORSANTIA, ALEXANDER KATSITADZE, NINO KORSANTIA, LELA BERIDZE, TEA KATSITADZE 77
PEMPHIGUS VULGARIS, CURRENT STATUS AND PROSPECTS

ბესიკ ჯაფარიძე, ნინო ხოტივაძე, ზაზა ბოხუა, ლანა ეზიშვილი 86
საკვერცხის ორსულობის დიაგნოსტიკა: კლინიკური შემთხვევის აღწერა

ლიანა ჯაში, რუსუდან კვანჭახაძე, ქეთევან დუნდუა, თამარ პეშკოვა, ლელა ბერიძე, კობა ქაშაშიძე, ეთერ მარგალიტაძე 90
ჩვევების ცვლილებების გავლენა გართულებების პროგრესირებაზე კოვიდ 19 პანდემიის დროს სოციალური იზოლაციის პირობებში 65 წლამდე ასაკის შაქრიანი დიაბეტით პაციენტებში აჭარის რეგიონში

აკაკი ბურკაძე, თეიმურაზ სილაგაძე, თამარ ყანდაშვილი 96
დეპრესიის დიაგნოსტიკა გალიზიანბული ნაწლავის სინდრომის დროს

თამარ ებანოიძე, გიორგი დურგლიშვილი, ლელა ბერიძე, ნინო გრძელიძე 99
ქრონიკული ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის მკურნალობა (კლინიკური შემთხვევა)

ნატო გორგაძე, ჯუმბერ უნჯიაძე, მანანა გიორგობიანი, ვერა ბაზიარი, ხათუნა ლომაური, დავით კოჭელეტი 101
დედის სისხლში ტყვიის დაბალი შემცველობის გავლენა ნაყოფზე ანტენატალურ და ინტრანატალურ პერიოდში

MARINA NIKOLAISVILI, ZAQARIA NANOBASHVILI, NODAR MITAGVARIA, GVANTSA CHKADUA, IRINA BILANISHVILI, EKA NOZADZE, GOGI JIKIA, TEA MUSELIANI, KHATUNA DONDOLADZE 112
EFFECTS OF INHALATION OF LOW DOSES OF RADON IN THE KRUSHINSKY-MOLODKINA RAT STRAIN AND STUDY OF VARIOUS BEHAVIORAL CHARACTERISTICS



კონსტანტინე ხარაბაძე, დავით კობეშავიძე, ზაზა ბოხუა
მენოპაუზალური ჰორმონალური თერაპიის (მ.ჰ.თ.) ძირითადი ასპექტები
 თსსუ მეანობა-გინეკოლოგიის და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტი;
 შ.პ.ს. „იმედის კლინიკა“; თბილისი; საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.01>

KONSTANTINE KHARABADZE, DAVID KOBESHAVIDZE, ZAZA BOKHUA
GENERAL ASPECTS OF MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY (M.H.T.)

TSMU Department of Obstetrics and Gynecology and Reproductive health;
 LTD „Imedi Clinic“; Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Different aspects of M.H.T. are discussed. This type of replacement therapy intended for treatment of menopausal complains as well as for prevention of cardiovascular disorders and osteoporosis. Prescription of M.H.T. based on accurate assessment of benefits/risks ratio. Low, effective dose of hormones ($\text{E} - 0,5\text{mg/drospirenone} - 0,25\text{mg}$) is recommended in continuous regime, for peroral administration.

Keywords: Menopausal hormonal therapy (M.H.T.), Drospirenone, Endometrium, menopause

რეპროდუქციული სისტემის ინვოლუციური ცვლილებების ფონზე მიმდინარე მენოპაუზალური პერიოდი, როგორც წესი, ხასიათდება: ა) სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული სუბიექტური ჩივილებით; ბ) რიგი პათოლოგიების (გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, ოსტეოპოროზი და სხვ.) განვითარების რისკის მკვეთრი მომატებით.

მენოპაუზალური ჰორმონალური თერაპია (მ.ჰ.თ.), როგორც ჩანაცვლებითი თერაპიის გამოხატულება, მსგავს სიტუაციებში გვევლინება, როგორც ჩივილების კუპირების, ასევე სხვადასხვა პათოლოგიების განვითარების რისკის შემცირების ეფექტურ საშუალებად. ასე მაგალითად, მ.ჰ.თ. განიხილება, როგორც გულ-სისხლძარღვთა დაავადების პროფილაქტიკის მძლავრი საშუალება [12]. თუმცა მ.ჰ.თ. არ წარმოადგენს პანაცეას. WHI (Women's Health Initiative)-ის მონაცემებით, მ.ჰ.თ. უნდა განიხილებოდეს, როგორც ნებისმიერი სხვა მედიკამენტოზური თერაპიის სახეობა, რომლის დანიშვნაც ემყარება სარგებელს და რისკებს შორის ბალანსის მკაცრ შეფასებას.

ამჟამად ჩამოყალიბებულია მოსაზრება, რომ მ.ჰ.თ. უნდა დაიწყოს 60 წლამდე ასაკში, როდესაც პოსტმენოპაუზის ხანგრძლივობა 10 წელზე ნაკლებია. ამ დროს მ.ჰ.თ.-ის სარგებელი/რისკი შეფარდება განსაკუთრებით კეთილსაიმედოა ვაზომოტორული სიმპტომების კუპირების და ოსტეოპოროზის პროფილაქტიკის თვალსაზრისით [20].

ერთ-ერთ ყველაზე უფრო ხშირ გართულებას, რომელიც ასოცირებულია მ.ჰ.თ.-სთან, წარმოადგენს ვენოზური თრომბოემბოლია (ვ.თ.ე.) [4].

დიდ ინტერესს იწვევს მ.ჰ.თ.-ის სხვადასხვა შემადგენლობის (ესტროგენებით მონოთერაპია, კომბინირებული ესტროგენ-პროგესტაგენები), მიღების ფორმის (პერორალური, ტრანსდერმული), მიღების რეჟიმის (ციკლურ და უწყვეტ რეჟიმში) გავლენა ვ.თ.ე.-ის განვითარებაზე.

დიდ ბრიტანეთში ჩატარებული კომპლექსური გამოკვლევით დადგინდა, რომ: ა) ესტრადიოლის პერორალური მიღება ხასიათდებოდა ვ.თ.ე.-ის განვითარების ნაკლები რისკით კონიუგირებულ ესტროგენებთან (მანსთა თანაფარდობა – შ.თ. – 0,85; 95% სარწმუნო ინტერვალი 0,76-0,95) და კომბინირებულ ესტროგენ-გესტაგენურ პრეპარატებთან შედარებით (შ.თ. – 0,83; 95% სარწმუნო ინტერვალი 0,76-0,91); ბ) ესტროგენების ტრანსდერმალური მიღება არ იწვევდა ვ.თ.ე.-ის რისკის მომატებას (შ.თ. – 0,93; 95% სარწმუნო ინტერვალი 0,87-1,01) [24]. ტრანსდერმალური მიღების უპირატესობა სავარაუდოდ უკავშირდება ღვიძლიდან პირველადი პასაჟის არარსებობას. [21].

ასევე მეტად მნიშვნელოვანია კომბინირებული ორალური ესტროგენ-პროგესტაგენების ჰეტეროგენული შემადგენლობის ასოციაციური კავშირი ვ.თ.ე.-ის რისკთან. ეს უკანასკნელი ემყარება პროგესტაგენული კომპონენტის თავისებურებებს. ასე მაგალითად, სხვადასხვა

მონაცემებით, ვ.თ.ე.-ის ყველაზე მაღალი რისკი აღინიშნებოდა კონიუგირებული ესტროგენის და მედროქსიპროგესტერონ აცეტატის (მ.პ.ა.) თანაარსებობისას (შ.თ. – 2,10; 95% სარწმუნო ინტერვალი 1,92-2,31) [29]. ეს უნდა აიხსნას მ.პ.ა.-ის ანდროგენული და გლუკოკორტიკოიდული გავლენებით. ამავე დროს, ესტრადიოლისა და დიდროგესტერონის კომბინაცია ხასიათდებოდა ვ.თ.ე.-ის რისკის ნაკლები ზრდით (შ.თ. – 1,18; 95% სარწმუნო ინტერვალი 0,98-1,42) [24]. რიგ კვლევებში [5,11] ნაწარმოებია სხვადასხვა დასახელების გესტაგენური კომპონენტების შესწავლა მათი ვ.თ.ე.-ის რისკთან ასოცირების კუთხით (მ.პ.ა., დიდროგესტერონი, ნორეტისტერონ აცეტატი, ნორგესტრელი, ლევონორგესტრელი, დროსპირენონი). დადგინდა, რომ მათგან დროსპირენონი ხასიათდება მაქსიმალური უსაფრთხოებით. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს სპირონოლაქტონისგან წარმოებულს, ხასიათდება ანტიანდროგენული, ანტიმინერალო-კორტიკოიდული აქტივობით, რაც მნიშვნელოვანია მეტაბოლური დარღვევების საპროფილაქტიკოდ და თრომბოზული რისკების შესამცირებლად [15]. შესაბამისად, შემუშავდა ოპტიმალური კომბინაცია (ესტრადიოლი – 1მგ/დროსპირენონი – 2მგ), უწყვეტ რეჟიმში მისაღებად [11].

ვ.თ.ე.-ის განვითარების რისკ-ფაქტორებს (განსაკუთრებით მ.პ.თ.-ის ჩატარებისას) წარმოადგენს: ა) ასაკი > 60წ., ბ) მაღალი BMI (გაცხიმოვნება); გ) თანდაყოლილი და შეძენილი თრომბოზილია (V ფაქტორის პოლიმორფიზმი) (შ.თ. – 3,4; 95% სარწმუნო ინტერვალი 2,0-5,8) [26]. ტრანსდერმალური მიღებისას ვ.თ.ე.-ის რისკის მატება არ აღინიშნებოდა (შ.თ. – 1,2; 95% სარწმუნო ინტერვალი 0,8-1,7).

ქალთა პოპულაციაში და სამედიცინო საზოგადოებაში გავრცელებულია ცრუ წარმოდგენა, რომ მ.პ.თ. ზრდის სარძევე ჯირკვლის კიბოს (ს.ჯ.კ.) განვითარების რისკს. ეს დიდწილად გამოწვეულია WHI-ის გამოკვლევების მონაცემთა არასწორი ინტერპრეტაციით [22]. ამ მასშტაბური გამოკვლევის ნაკლს წარმოადგენს მაღალ ასაკობრივ ჯგუფში მიღებული შედეგების ექსტრაპოლაცია ქალთა პოპულაციაზე, რომლებიც იწყებენ მ.პ.თ.-ს ადრეულ მენოპაუზალურ პერიოდში. მეორე სერიოზულ მომენტს ის წარმოადგენს, რომ გაცხიმოვნება (BMI>30კგ/მ2) აღინიშნებოდა ქალთა კონტინგენტის 34,1%-ს.

ამგვარად, სხენებულ უმნიშვნელოვანეს კვლევაში სახეზეა ს.ჯ.კ.-ს 2 საკვანძო რისკ-ფაქტორი: მაღალი ასაკი და მეტაბოლური ხასიათის დარღვევები გამოკვლეულ ქალთა მნიშვნელოვან ნაწილში. შესაბამისად, ამ რისკ-ფაქტორების არსებობის ფონზე მიღებული შედეგები (ს.ჯ.კ., როგორც მ.პ.თ.-ის სპეციფიური გართულება) ვერ იქნება სარწმუნო.

რისკ-ფაქტორების არარსებობის შემთხვევაში კი გვაქვს სრულიად განსხვავებული რეალობა. კერძოდ, ქალებში, რომლებიც იტარებდნენ კონიუგირებული ესტროგენებით მონოთერაპიას საშუალოდ 7,2 წლის განმავლობაში, ს.ჯ.კ.-ს განვითარების რისკი მცირდებოდა [17]. ს.ჯ.კ.-ს შემცირების ტენდენცია ნარჩუნდებოდა საშუალოდ 13,2 წლის განმავლობაში.

ფინელი მკვლევარების მონაცემებით აღინიშნება ს.ჯ.კ.-ს მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობის შემცირება, როგორც ესტროგენებით მონოთერაპიის, ასევე კომბინირებული მ.პ.თ.-ის გამოყენებისას, მკურნალობის ხანგრძლივობის მიუხედავად [8].

ჭარბი ცხიმოვანი ქსოვილის (როგორც ს.ჯ.კ.-ს განვითარების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორის) გამოხატვის მოდიფიკაციებია: ა) ცხიმის პათოლოგიური გადანაწილება ნორმალური BMI-ის დროს (ვისცერალური გაცხიმოვნება); ბ) მენოპაუზაში ძვლოვანი და კუნთოვანი მასის შემცირების ფონზე შეფარდებითი გაცხიმოვნების ჩამოყალიბება (ნორმალური BMI-ის ფონზე); გ) აბსოლუტური გაცხიმოვნების შემთხვევების სიხშირის მკვეთრი მატება მენოპაუზალური ასაკის ქალებში მთელი მსოფლიოს მასშტაბით. ამ კონტინგენტში ს.ჯ.კ.-ს და კარდიომეტაბოლური რისკების შესამცირებლად (მ.პ.თ.-ის დანყებამდე) უპირველეს ყოვლისა საჭიროა წონის შემცირება და ფიზიკური აქტივობის გაზრდა [23].

მ.პ.თ. წარმოადგენს მენოპაუზალური დარღვევების მკურნალობის ყველაზე ეფექტურ მეთოდს. მისმა ხანგრძლივობამ შეიძლება გასტანოს რამდენიმე წლიდან 7-10 წლამდე [9].

დადგენილია მ.პ.თ.-ის პროფილაქტიკური გავლენა ცენტრალური/ვისცერალური გაცხიმოვნების ფორმირებაზე, რაც თავის მხრივ უკავშირდება არამხოლოდ ვ.თ.ე.-ის და ს.ჯ.კ.-ს რისკის მატებას, არამედ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებას და სიკვდილიანობას [13].

მენოპაუზალურ პერიოდში ესტროგენებით თერაპიის ფონზე მცირდება აბდომინალური ცხიმოვანი მასის დაგროვება. ეს იწვევს საერთო ცხიმოვანი მასის შემცირებას; ინსულინისადმი მგრძობელობა უმჯობესდება და მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის განვითარების სიხშირე მცირდება [3]. დადგენილია, რომ პაციენტები მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტით უფრო მიდრეკილნი არიან გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისკენ.

European Menopause and Andropause Society (EMAS)-ის რეკომენდაციებში აღნიშნულია [30]:
 ა) მენოპაუზალურ პერიოდში ირღვევა ინსულინის სეკრეცია და ინსულინისადმი მგრძობელობა; აგრეთვე იზრდება მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის განვითარების რისკი. ბ) მ.ჰ.თ.-ს ახასიათებს კეთილსაიმედო ზემოქმედება გლუკოზის მეტაბოლიზმზე, რამაც შეიძლება გადაავადოს დაავადების დაწყება. გ) ქალებს, მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტით, ენიშნებათ მ.ჰ.თ. გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების არსებული რისკების გათვალისწინებით. მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დაბალი რისკის თანაარსებობისას ინიშნება პერორალური პრეპარატები. მე-2 ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დროს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების უკვე არსებული რისკ-ფაქტორების შემთხვევაში (როგორცაა გაცხიმოვნება) უმჯობესია დაინიშნოს 17β – ესტრადიოლი ტრანსდერმალურად.

EMAS-ის ექსპერტები გვთავაზობენ ნეიტრალური მოქმედების პროგესტაგენების გამოყენებას, ისეთების როგორცაა პროგესტერონი და დიდროგესტერონი [30]. დროსპირენონი ასევე მიეკუთვნება მეტაბოლურად ნეიტრალურ პროგესტაგენებს; ამასთან ერთად ახასიათებს გარკვეული უპირატესობები გლუკოზო-ინსულინურ ცვლაზე ზემოქმედების თვალსაზრისით, თავისი ანტიანდროგენული და ანტიმინერალოკორტიკოიდული მოქმედების წყალობით [25].

ამჟამად დიდ მნიშვნელობას იძენს დიფერენცირებული მიდგომა მ.ჰ.თ.-ის დანიშვნისას, რაც გულისხმობს პრეპარატის შემადგენლობის, დოზების, ჰორმონალური კომპონენტების შეყვანის გზების და მათი დანიშვნის რეჟიმის ინდივიდუალურ შერჩევას.

მე-4 თავის პროგესტინი-დროსპირენონი, რომელიც წარმოადგენს 17α – სპირონოლაქტონის წარმოებულს, მაქსიმალურად ახლოს დგას ნატურალურ პროგესტერონთან. აღნიშნული პროგესტინის ანტიანდროგენული და ანტიმინერალოკორტიკოიდული ეფექტების გამო შერჩეული კომბინაცია E2-1მგ/დროსპირენონი – 2მგ. კეთილსაიმედოდ მოქმედებს TA-ს მაჩვენებლებზე, ლიპიდურ პროფილზე, ნახშირწყლოვან/ინსულინურ ცვლაზე და სხეულის კომპოზიციურ შემადგენლობაზე (ვისცერალური გაცხიმოვნების განვითარების პროფილაქტიკა), მათ შორის მეტაბოლური სინდრომის მქონე ქალებში [19].

დროსპირენონის უპირატეს როლზე მეტყველებს ერთ-ერთი გამოკვლევის მონაცემები, რომელშიც ადარებდნენ ჰორმონების 2 კომბინაციის გამოყენების შედეგებს (E2 – 1მგ/დროსპირენონი – 2მგ და E2 – 1მგ/დიდროგესტერონი – 5მგ). ორივე კომბინაციას იყენებდნენ 6 თვის განმავლობაში პოსტმენოპაუზალური ასაკის ქალებში მეტაბოლური სინდრომით [6]. მკურნალობის შემდეგ ორივე ჯგუფში აღინიშნა უზმომე გლუკოზის დონის შემცირება ($P < 0,05$), თუმცა მხოლოდ დროსპირენონის შემცველი პრეპარატის მიღების ფონზე შეინიშნებოდა ისეთი პარამეტრების სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება, როგორცაა: მუცლის გარშემოწერილობა, ტრიგლიცერიდების დონე, HOMA-ინდექსი, ანთების მარკერი – IL-6 ($P < 0,05$).

მ.ჰ.თ.-ის ხანგრძლივობასთან დაკავშირებით სპეციალისტების რეკომენდაცია გულისხმობს ჰორმონალური პრეპარატის მინიმალური დოზით მიღების შენარჩუნებას, რაც უზრუნველყოფს სიმპტომების ადეკვატურ კუპირებას. პრაქტიკულ ჭრილში ეს გულისხმობს დაბალდოზირებულიდან მიკროდოზირებულ პრეპარატებზე გადასვლას, რაც თავიდან აგვაცილებს მკურნალობის უეცარ შეწყვეტასთან დაკავშირებულ რისკებს.

ლოგიკურ ინტერესს იწვევს მ.ჰ.თ.-ის ზემოქმედება ენდომეტრიუმზე, მისი მდგომარეობის და ზოგადი სომატური სტატუსის გათვალისწინებით.

ცნობილია, რომ პოსტმენოპაუზალურ პერიოდში მომატებულია ენდომეტრიუმის პათოლოგიის (განსაკუთრებით ენდომეტრიუმის კიბოს) განვითარების რისკი საშვილოსნოს და საკვერცხეების ინვოლუციური ცვლილებების ფონზე [1]. ენდომეტრიუმის კიბოს შემთხვევების თითქმის 60% ვლინდება პოსტმენოპაუზალურ პერიოდში. ამასთან, დაავადების პიკი ემთხვევა 55-69 წლების შუალედს [2]. პოსტმენოპაუზაში ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების მძლავრ რისკ-

ფაქტორებს წარმოადგენს: გაცხიმოვნება, ნახშირწყლოვანი ცვლის მოშლა, ტამოქსიფენის მიღება, გვიანი მენოპაუზა [10].

დადგენილია, რომ სისხლოვანი გამონადენის მქონე ქალებს პოსტმენოპაუზალურ პერიოდში აღენიშნებათ ენდომეტრიუმის კიბოს განვითარების უფრო დაბალი რისკი, როდესაც ისინი იტარებენ ჰორმონალურ თერაპიას [7].

აგრეთვე ცნობილია, რომ ესტროგენ-გესტაგენების მიღება უწყვეტ რეჟიმში ასოცირებულია კიბოს განვითარების შემცირებულ რისკთან ციკლურ რეჟიმთან შედარებით [28].

საერთაშორისო კლინიკური რეკომენდაციებით მიზანშეწონილია მ.ჰ.თ.-ის დაბალი, ეფექტური დოზის გამოყენება [27]. კომბინირებული პრეპარატების მიღების უწყვეტი და არა ციკლური რეჟიმი უზრუნველყოფს ენდომეტრიუმის საუკეთესო დაცვას.

ერთ-ერთი საუკეთესო, თანამედროვე ჰორმონალური პრეპარატი შეიცავს დროსპირენონის და 17β - ესტრადიოლის კომბინაციას. პრეპარატი წარმოადგენილია შემდეგი დოზებით: \exists - 0,5მგ/დროსპირენონი - 0,25მგ და \exists - 1მგ/დროსპირენონი - 2მგ. იგი მიიღება პერორალურად, უწყვეტ რეჟიმში, დღეში 1-ჯერ.

სხვადასხვა მკვლევარების მიერ ჩატარებული რანდომიზირებულ კვლევებში (Genazzani A.R., [16], Gerlinger C. [18]) ფასდებოდა პრეპარატის უმცირესი ეფექტური დოზის (\exists - 0,5მგ/დროსპირენონი - 0,25მგ) გავლენა პაციენტის სხვადასხვა პარამეტრზე. მიღებულ იქნა შემდეგი შედეგები: ა) მიღწეულ იქნა არსებული ვაზომოტორული სიმპტომატიკის კუპირება; ბ) ექსკოპიური და ჰისტოლოგიური კვლევით არ იქნა რეგისტრირებული ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია/კიბო; გ) 3-თვიანი მკურნალობის შემდეგ საშვილოსნოდან სისხლოვანი გამონადენის უპირატესი არარსებობა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

ამგვარად, დადგენილ იქნა [15,14], რომ: ა) მ.ჰ.თ.-ის უმცირეს დოზებს განეკუთვნება დროსპირენონი - 0,25მგ და \exists - 0,5მგ; ბ) ხსენებული კომბინაცია არის ზედმინევენით უსაფრთხო და ხასიათდება ენდომეტრიუმზე მინიმალური ნეგატიური გავლენით. ამასთან, იგი უზრუნველყოფს ვაზომოტორული სიმპტომების კუპირებას.

შედეგები:

- 1) მ.ჰ.თ.-ის დანიშვნა თითოეულ კონკრეტულ შემთხვევაში უნდა ითვალისწინებდეს სარგებელი/რისკის ბალანსის დაცვას.
- 2) მ.ჰ.თ.-თვის დამახასიათებელ სპეციფიურ გართულებებს მიეკუთვნება: ვენური თრომბოემბოლიზმი და სარძევე ჯირკვლის კიბო.
- 3) ვენური თრომბოემბოლიზმის და სარძევე ჯირკვლის კიბოს განვითარების ცნობილ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: ასაკი > 60წ; მაღალი BMI (გაცხიმოვნება); მეტაბოლური სინდრომი; თანდაყოლილი და შეძენილი თრომბოფილია (V ფაქტორის პოლიმორფიზმი).
- 4) მ.ჰ.თ.-ის კეთილსაიმედო გავლენა უპირველეს ყოვლისა გულისხმობს გულსისხლძარღვთა დაავადებების და ოსტეოპოროზის პროფილაქტიკას.
- 5) მ.ჰ.თ.-ის დანიშვნისას გათვალისწინებულ უნდა იქნას შემდეგი მომენტები: კომპოზიცია (სუფთა ესტროგენი; ესტროგენ-გესტაგენი); მიღების გზები (ტრანსდერმალური; პერორალური); მიღების რეჟიმი (ციკლური რეჟიმი; უწყვეტი რეჟიმი).
- 6) მ.ჰ.თ.-ის საუკეთესო, თანამედროვე კომბინაციას წარმოადგენს \exists - 0,5მგ/დროსპირენონი - 0,25მგ. იგი მიიღება პერორალურად, უწყვეტ რეჟიმში, დღეში 1-ჯერ.

დადგენილია, რომ ამგვარი დაბალი, ეფექტური დოზების გამოყენება უზრუნველყოფს ენდომეტრიუმის საუკეთესო დაცვას ვაზომოტორული სიმპტომების მაქსიმალური კუპირების ფონზე.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Adamyan L.V., Melnikova N.S., et al. Pathology of the endometrium in the elderly and senile age (screening study). Archive of Pathology. 2013; 75(6): 32-8. (In Russian).
2. Aksel E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. Oncogynecologia. 2015; (1): 4-13. (In Russian).

3. Baber R.J., Panay N., et al. JMS Writing Group. 2016 JMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109-50.
4. Canonico M., Oger E., et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115(7): 840-5.
5. Canonico M., Fournier A., et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(2): 340-5.
6. Caprio M., Zennaro M.C., et al. Potential role of progestogens in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with mineralocorticoid receptor. *Climacteric*. 2008; 11(3): 258-64.
7. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women 2020. *Climacteric*. 2020; Apr 1:1-7.
8. Chlebowski R.T., Anderson G.L., et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010; 304(15): 1684-92.
9. Chlebowski R.T., Luo J., et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer*. 2019; 125(2): 205-12.
10. Colombo N., Preti E., et al. ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(6):33-8.
11. Dinger J. Bardenheuer K., et al. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016; 19(4): 349-56.
12. Gambacciani M., Cagnacci A., et al. Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions. *Climacteric*. 2019; 22(3): 303-6.
13. Gass M.L., Maki P.M., et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause*. 2015; 22(7): 685-6.
14. Gerlinger C., Gude K., et al. Recommendation for the collection and analysis of endometrial biopsies for hormone therapies. *Climacteric*. 2012; 15: 52-8.
15. Gerlinger C., Gude K., et al. 0,5 vs. 1,0mg estradiol in combination with drospirenone for the treatment of hot flushes. *Climacteric*. 2015; 18(4): 512-7.
16. Grigoryan O.R. Efficacy and safety of the use of ultra-low doses of drospirenone and 17 β - estradiol in postmenopausal women. Meta-analysis. *Medical Advice*. 2018; (7): 126-32.
17. Hodis H.N., Sarrel P.M. Menopausal hormone therapy and breast cancer: What is the evidence from randomized trials? *Climacteric*. 2018; 21(6): 521-8.
18. Hunter M.S. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol. Health*. 1992; 7: 45-54.
19. Joseph J.J., Echouffo Tcheugui J.B., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 7(17): e009890.
20. Menopauzal'naya gormonoterapiya I sokhranenie zdorov'ya zhenshchin v zreloom vozraste. Klinicheskie rekomendatsii (protocol lecheniya). Pis'mo Ministerstva zdorovookhraneniya Rossiiskoi Feretatsii ot 2 Oktobor 2015. N15-4/10/2-5804. (In Russian).
21. Renoux C., Dell'Aniello S., et al. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(5): 979-86.
22. Rossouw J.E., Anderson G.I. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3): 321-33.
23. Rubin R. Postmenopausal women with a „normal” BMI might be overweight or even obese. *JAMA*. 2018; 319(12): 1185-7.
24. Schindler A.E., Campagnoli C., et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008; 61(1-2): 171-80.
25. Sloprien R., Wender-Ozegowska E., et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018; 117: 6-10.

26. Straczek C., Oger E., et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005; 112(22): 3495-500.
27. Sturdee D.W., Pines A.: International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011; 14: 302-20.
28. Trabert B., Wentzensen N., et al. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? *Int. J. Cancer*. 2013; 132(2): 417-26.
29. Vinogradova Y., Coupland C., et al. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q-Research and CPRD databases. *BMJ*. 2019; 364: K4810.
30. Wright A.K., Kontopanteliz E., et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019; 139(24): 2742-53.

КОНСТАНТИН ХАРАБАДЗЕ, ДАВИД КОБЕШАВИДЗЕ, ЗАЗА БОХУА

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (М.Г.Т.)

Департамент акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья ТГМУ; О.О.О. „Клиника Имени“, Тбилиси, Грузия

РЕЗЮМЕ

Обсуждаются разные аспекты М.Г.Т. Этот вид заместительной гормональной терапии предназначен для купирования субъективных жалоб, а также для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза. Назначение М.Г.Т. базируется на точном определении отношения пользы/риска. Предлагаются низкие, эффективные дозы гормонов (Э - 0,5мг/дроспиренон - 0,25мг) в непрерывном режиме, для перорального приёма.

კონსტანტინე ხარაბაძე, დავით კობეშავიძე, ზაზა ბოხუა

მენოპაუზალური ჰორმონალური თერაპიის (მ.ჰ.თ.) ძირითადი ასპექტები

ოსსუ მეანობა-გინეკოლოგიის და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის დეპარტამენტი;
შ.პ.ს. „იმედის კლინიკა“; თბილისი; საქართველო

რეზიუმე

განხილულია მ.ჰ.თ.-ის სხვადასხვა ასპექტები. ჩანაცვლებითი ჰორმონალური თერაპიის ეს სახეობა იწვევს სუბიექტური ჩივილების კუპირებას, აგრეთვე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების და ოსტეოპოროზის პროფილაქტიკას. ცალკეულ შემთხვევებში მ.ჰ.თ.-ს დანიშვნა ეყრდნობა სარგებელი/რისკის შეფარდების ზუსტ შეფასებას. რეკომენდებულია ჰორმონების დაბალი, ეფექტური დოზები (Э - 0,5მგ/დროსპირენონი - 0,25მგ) უწყვეტ რეჟიმში, პერორალური მიღების გზით.



მარინა ნიკოლაიშვილი, სოფო ნიკოლაენკო, ანი ყაფლიანიშვილი, ანდრია ჭეიშვილი,
ანდრია ჩლაიძე, დემეტრე ბენაშვილი, ლუკა ათანელიშვილი, სალომე გორჯელაძე,
სალომე ონიანი, მარიამ მანგოშვილი

ეკო-ტოქსიკოლოგიური სტრესფაქტორების გავლენა მდინარე მტკვრის სანაპირო ზოლზე

ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; 61-ე საჯარო სკოლა

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.02>

MARINA NIKOLAISHVILI, SOFO NIKOLAENKO, ANI KAFLIANISHVILI, ANDRIA CHEISHVILI,
ANDRIA CHLAIDZE, DEMETRE BENASHVILI, LUKA ATANELISHVILI, SALOME GORJELADZE,
SALOME ONIANI, MARIAM MANGOSHVILI

THE IMPACT OF ECO-TOXICOLOGICAL STRESS FACTORS ON THE MTKVARI RIVER COAST

Beritashvili Experimental Biomedicine Center; 61 public school

SUMMARY

This work will allow students to share information, pose a problem and try to solve it, all of which will help them consolidate knowledge and develop practical skills. They will become participants of the experiment, they will be involved in the process of planning, conducting and analyzing the results of the experiment. After the obtained results, a presentation will be organized in 61 public schools and a conference at the Beritashvili Experimental Biomedicine Center, and the children will report on the tests they conducted not only to their peers, but also to scientists, and together with them they will analyze the obtained results.

Keywords: Mtkvari, organic substance, ecological, toxicological stress

თბილისის დაარსება და საქართველოს დედაქალაქად აღიარება უდავოდ იყო განპირობებული იმითაც, რომ ამიერკავკასიის უდიდესი მდინარე ქალაქის ფარგლებში – მეტეხის ციხის მახლობლად – ქმნის მოხერხებულ პირობებს სავაჭრო და ფორტიფიკაციური თვალსაზრისით. საუკუნეების განმავლობაში მტკვარი ამარაგებდა თბილისის წყლით, ასრულებდა განწმენდ ფუნქციებს, იყო სატრანსპორტო არტერიაც და ენერჯის წყაროც – უამრავი წისქვილი, სახერხი და სხვა წარმოება იყო განლაგებული მის სანაპიროზე. ორთაჭალას ბალები ამარაგებდნენ თბილისს ბოსტნეულითა და ხილით.

დღესაც კი, მიუხედავად იმისა, რომ მტკვრის ნაპირები ბეტონის კედლებით ამოვაშენეთ და სატრანსპორტო მაგისტრალეებში მოვამწყვდიეთ, ჩვენი დედამდინარე გადამწყვეტ ფაქტორს წარმოადგენს თბილისის არაჩვეულებრივი ლანდშაფტის ფორმირებაში. იგი ქალაქის კომპოზიციური ღერძია და ტრადიციულად ჩამოყალიბებულია, თბილისის ვიწრო ქუჩების პარალელურად ქმნის ფართო პანორამას და შორეულ პერსპექტივებს.

ჩვენ მტკვარს უამრავი პრობლემა დაუგროვდა, ყოველ შემთხვევაში დღეს ძალიან ბევრი ინერება მისი დაბინძურების შესახებ. ამიტომ გადავწყვიტეთ შეგვესწავლა ის დამაბინძურებლები, რომლებიც ასე ანადგურებს, ჩვენ დედა მდინარეს.

ძირითადი კვლევა. წყლის ობიექტის დაბინძურების ძირითადი წერტილოვანი წყაროებია: სასოფლო-სამეურნეო ფართობებიდან, საყოფაცხოვრებო და სამრეწველო ნარჩენების პოლიგონებიდან ჩამონადენი წყლები და კომუნალური კანალიზაციები. ამ გზით წყლის ობიექტებში ხვდება დიდი ოდენობით ბიოგენური ნივთიერებები, რომლებიც წყალმცენარეების აქტიურ ზრდას (ეუტროფიკაციას) იწვევს, რასაც წყალში ჟანგბადის გამოლევა და წყლის ეკოსისტემის რღვევა შეიძლება მოჰყვეს. ისეთი დამაბინძურებლები, როგორცაა საყოფაცხოვრებო ნახშირი, საწარმოო და წვიმის ჩამდინარე წყლები, მოქმედებენ წყლის როგორც ქიმიურ, ასევე, ბაქტერიოლოგიურ შემადგენლობაზე. ქიმიური ნივთიერებები, რომლებიც წყალსატევებში გროვდება იწვევს ეკოლოგიურ ცვლილებებს, მაგრამ წყალს გააჩნია განუწყვეტელი თვითგანწმენდის უნარი. ჭეშმარიტი თვითგანწმენდის პროცესები საკმაოდ რთულია და მოიცავს რამდენიმე საფეხურს (ორგანული და არაორგანული მკვრივი ნივთიერებების სედიმენტაცია, ტუტე-მუყავე რეაქციები,

უანგვა-აღდგენითი პროცესები, აბსორბცია, პრეციპიტაცია და სხვ.). მაგრამ ბუნებრივი წყალსატევი არ შეიძლება განიხილებოდეს როგორც დაბინძურების უსასრულო დამაგრებელი, რადგან დამაბინძურებელი ნივთიერებების მოცულობის ზრდა ინვეს დინამიური დიფუზიისა და თვითგანმენდის პროცესების შეწყვეტას. საყოფაცხოვრებო ნახშირი წყლები ინვეს წყალსატევის ფეკალურ დაბინძურებას, ასეთ გარემოში მრავლადაა პათოგენური მიკროორგანიზმები, რომლებიც წარმოადგენენ ინფექციური სნეულებების გავრცელების წყაროს. ამ პრობლემის თავიდან აცილების მიზნით, აქტუალურად ჩავთვალეთ შეგვესწავლა მდინარე მტკვარი ქალაქ თბილისში სანაპიროს ქუჩაზე: ეკო-ტოქსიკოლოგიური მდგომარეობა და მასზე ანთროპოგენული ფაქტორების გავლენა.

როგორც ცნობილია, ქალაქის სანარმოო და საყოფაცხოვრებო წყლებს გამწმენდი ნაგებობები არ გააჩნია, რის გამოც ნახშირი წყლები თითქმის გაუმწმენდავი ჩაედინება მდ.მტკვარში, რის შედეგადაც, შესაძლებელია დაქვეითდეს ან დაიკარგოს მდინარის თვითგანმენდის უნარი, დაჩქარდეს ევტროფიკაციის პროცესები. დაბინძურებულ მდინარეებში კი შესაძლებელია შეიცვალოს ჰიდრობიონტთა შემადგენლობა, მათი მრავალფეროვნების შემცირების ხარჯზე, მოხდეს ორგანული და ტოქსიკური ნივთიერებების გამოყოფა, რომლებიც კვებითი ჯაჭვის გზით ზეგავლენას მოახდენს ეკოლოგიური პირამიდის ყველა ტროფიკული დონის ორგანიზმზე.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, წყლის დაბინძურებას მთელ რიგ შემთხვევებში მივყევართ არასასურველ შედეგებამდე. ამის გათვალისწინებით, გადავწყვიტეთ შეგვესწავლა მდინარე მტკვრის მინერალიზაცია, ქალაქების გეოგრაფიული და სოციალურ-ეკონომიკური პირობების გათვალისწინებით. მდინარე გამოიყენება სარეკრეაციო მიზნებისათვის, სათევზე მეურნეობისათვის, სარწყავად, სამრეწველო და ელექტროენერჯის წარმოების მიზნით. მისი დაბინძურება ხდება საყოფაცხოვრებო-საკანალიზაციო, სამრეწველო წყლების საშუალებით. მდინარის ეკოლოგიურ მდგომარეობაზე გავლენას ახდენს აგრეთვე, ნაგავსაყრელები, რომლებიც პოლიგონებადაა გადაქცეული, ამას ემატება პოლიეთილენის პარკები, რომლებიც მდინარის სანაპიროს მთლიანად გასდევს და სანაპიროს ყველა ხესა და ბუჩქზეა მიმაგრებული.

(ბიოორგანული და ორგანული ნივთიერებები)

სიჩქის ნომერი	mg/l								უანგვადობა მგ 0/ლ
	სუნი	შეფერილობა	გამჭერვალობა	NH ⁺ ₄ ამონიუმი	NO ⁻ ₂ ნიტრიტები	NO ⁻ ₃ ნიტრატები	PO ³⁻ ₄ ფოსფატები	მუდმივი	
#1	0	10	7.8	0.05	0.00	4.41	0.01	3.52	5.50
#3	0	10	7.9	0.05	0.00	4.41	0.01	3.52	5.50
#4	0	10	7.8	0.05	0.00	4.41	0.01	3.52	5.50
#5	0	20	7.6	0.04	0.00	4.20	0.02	3.90	6.80
#6	0	20	7.8	0.05	0.00	4.20	0.02	3,26	6.20
#7	0	20	7.9	0.12	0.00	4.87	0.01	5.47	9,2
#8	0	20	7,9	0.04	0.00	6.30	0.01	4.54	7.70
#9	0	20	7.9	0.04	0.00	5.04	0.01	5.47	8.80
#10	0	20	7.9	0.05	0.00	5.46	0.012	5.22	8.30
#11	0	20	7.9	0.04	0.00	5.88	0.01	6.34	9.80
#12	0	20	7.9	0.10	0.00	6.30	0.021	7.26	11.60

დასკვნა. ამრიგად ჩვენი დედა მდინარე დაბინძურებულია ამონიუმით, ნიტრატებით და ფოსფატებით მძიმე ლითონებით დაბინძურებული არ არის. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ მდინარეში დაბინძურებული კოლექტორებიდან ჩაედინება ფეკალიები, რაც აბინძურებს მდინარეს. ჩამონადენი წყლებისა და ფსკერული ნალექებისათვის ბაქტერიოლოგიური დაბინძურების ნორმები არ არსებობს. როგორც წესი, ნაკლები დაბინძურება შეიმჩნევა მდინარეთა სათავეებსა და

დინების ზედა წელში, ხოლო დინების მიმართულებით დაბინძურება მატულობს. 2021 წლიდან 2022 წლის ჩათვლით კანონზომიერად მიმდინარეობდა აუზის ძირითადი მდინარეების ორგანული პარამეტრებით NO₃ და PO₄-ით დაბინძურების გაზრდა, რაც შემაშფოთებელია.

წყლის სინჯების აღებას ვანარმოებთ ქ.თბილისში მდინარე მტკვრის სანაპირო ზოლში, სანაპიროს ქუჩაზე, 61-ე საჯარო სკოლის X კლასის ბავშვებთან ერთად, რათა დაგვედგინა ამ მიდამოებში არსებული ანთროპოგენური დატვირთვების გავლენა და მასში მიმდინარე თვითგანმწმენდის პროცესების თავისებურებანი. ყოველივე ამის საკუთარი თვალის დასაჯერებლად ანალიზების აღება და შემდეგ მისი გაანალიზება ჩვენს მომავალ თაობას აღუძრავს სურვილს, თავისი ქვეყნის ეკოლოგიის გადასარჩენად მხარში ამოუდგეს მეცნიერებს და მათთან ერთად იბრძოლოს მის გასაუმჯობესებლად და ზოგიერთ შემთხვევაში გადასარჩენადაც კი, ვინაიდან ადამიანების მიერ მიმდინარე ეკოლოგიური დაბინძურება ბუმერანგით დაატყდება მომავალ თაობას და ხშირ შემთხვევებში შეიძლება კატასტროფებამდეც კი მიიყვანოს (როგორცაა თვითგანმწმენდის პროცესის შემცირება და ბოლოს შეჩერება). ამიტომ მათი ვალია ისწავლონ მეცნიერ-ხელმძღვანელსა და თანახელმძღვანელთან ერთად და მიიღონ მონაწილეობა საკუთარი ეკოლოგიური მდგომარეობის გასაუმჯობესებლად.

ეს სამუშაო მოსწავლეებს საშუალებას მისცემს გაიზიარონ მოცემული ინფორმაცია, დასვან პრობლემა და შეეცადონ მის გადაჭრას. ყოველივე ეს მათ დაეხმარება ცოდნის განმტკიცებასა და პრაქტიკული უნარ-ჩვევების გამომუშავებაში. ისინი ექსპერიმენტის თანამონაწილეები გახდებიან, ჩაერთვებიან ექსპერიმენტის დაგეგმვის, ჩატარებისა და შედეგების ანალიზის პროცესში. მიღებული შედეგების შემდეგ მოენცობა პრეზენტაცია 61-ე საჯარო სკოლაში და კონფერენცია ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში და ბავშვები მოახსენებენ მათ მიერ ჩატარებულ ცდებს არამარტო თანატოლებს, არამედ მეცნიერებსაც და მათთან ერთად გაანალიზებენ მიღებულ შედეგებს.



გამოყენებული ლიტერატურა:

1. აფხაზაშვილი ი., ქართული საბჭოთა ენციკლოპედია, ტ.7, თბილისი, 1984; 186-187.
2. ბრეგვაძე გ., ტრაპაიძე ვ. ჯიქია ზ. „წყლის რესურსების ინსტიტუციონალური ასპექტები“, „საქართველოს გეოგრაფია“ თსუ, #2, თბილისი, 85-87.
3. კერესელიძე დ., ალავერდაშვილი მ., ცინცაძე თ., ტრაპაიძე ვ., ბრეგვაძე გ. რა მოხდა 2015 წლის 13 ივნისს მდ. ვერის წყალშემკრებ აუზში. // თბილისი, 2015, 40 გვ.
4. მარუაშვილი ლ, საქართველოს ფიზიკური გეოგრაფია. საქართველოს სსრ ბუნებრივი პირობების ზოგადი დახასიათება და რეგიონული აღწერილობა, გამომცემლობა ცოდნა, თბილისი, 1964, გვ. 63
5. საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენცია „ეკოლოგიის თანამედროვე პრობლემები“ შრომები, ISSN 1512-1976, ტ. 7, თბილისი-თელავი, საქართველო, 26-28 სექტემბერი, 2020.
6. საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ჰიდრომეტეოროლოგიის ინსტიტუტის შრომები, 2016; ტ.123.
7. ურუშაძე თ, ლორია ვ, „ეკოლოგიური სამართალი“ თსუ, 1996.
8. ხარაძე კ, „გლდანი — ისტორიულ-გეოგრაფიული ნარკვევი“, თბილისი, 1997.

მარინა ნიკოლაიშვილი, სოფო ნიკოლაენკო, ანი ყაფლიანიშვილი, ანდრია ჭეიშვილი, ანდრია ჩლაიძე, დემეტრე ბენაშვილი, ლუკა ათანელიშვილი, სალომე გორჯელაძე, სალომე ონიანი, მარიამ მანვოშვილი

ეკო-ტოქსიკოლოგიური სტრესფაქტორების გავლენა მდინარე მტკვრის სანაპირო ზოლზე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; 61-ე საჯარო სკოლა

რეზიუმე

ეს სამუშაო მოსწავლეებს საშუალებას მისცემს გაიზიარონ მოცემული ინფორმაცია, დასვან პრობლემა და შეეცადონ მის გადაჭრას. ყოველივე ეს მათ დაეხმარება ცოდნის განმტკიცებასა და პრაქტიკული უნარ-ჩვევების გამომუშავებაში. ისინი ექსპერიმენტის თანამონაწილეები გახდებიან, ჩაერთვებიან ექსპერიმენტის დაგეგმვის, ჩატარებისა და შედეგების ანალიზის პროცესში. მიღებული შედეგების შემდეგ მოენცობა პრეზენტაცია 61-ე საჯარო სკოლაში და კონფერენცია ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრში და ბავშვები მოახსენებენ მათ მიერ ჩატარებულ ცდებს არამართო თანატოლებს, არამედ მეცნიერებსაც და მათთან ერთად გაანალიზებენ მიღებულ შედეგებს.



IRINA ANDRONIKASHVILI, GAIANE SIMONIA, DIANA LABARTKAVA, NATO PANTSULAIA
CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE AND URINARY SODIUM EXCRETION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Tbilisi State Medical University, V. Bakhtashvili Institute of Medical Biotechnology, Department of Geriatrics, Tbilisi, Georgia

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.03>

ირინა ანდრონიკაშვილი, გაიანე სიმონია, დიანა ლაბარტკავა, ნატო ფანცულაია
არტერიული წნევის და ნატრიუმის ექსკრეციის ცირკადული რიტმი მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებში

ოსსუ ვ. ბახუტაშვილის სახ. სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, გერიატრიის დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზია ცნობილია როგორც ყველაზე მძიმე, მკურნალობის მიმართ რეზისტენტული და ფატალური გართულებების მაღალი სიხშირის მქონე ფორმა. ამ ტიპის ჰიპერტენზია უფრო ხშირია მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებში. გაუკუღმართებული ცირკადული რიტმი ე.წ. „non-dippers“ („არამყვინთავები“) ფენომენი სავარაუდოდ წარმოადგენს კარდიოვასკულური ავადობისა და სიკვდილობის მნიშვნელოვან რისკის ფაქტორს. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არტერიული წნევის ცირკადულ რიტმს, მარილმგრძობიარე ჰიპერტენზიას და მეტაბოლურ სინდრომს შორის ურთიერთკავშირის დადგენა. ჩვენ შევისწავლეთ ესენციური ჰიპერტენზიის I სტადიის (JNC VIII), საშუალო ასაკის 92 ეთნიკურად ქართველი პაციენტი. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ანთროპომეტრია, არტერიული წნევის მონიტორინგი და განესაზღვრა შარდში ნატრიუმის 24 საათიანი ექსკრეცია. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა მარილმგრძობიარობის ტესტი. არტერიული წნევის ცირკადული რიტმი შესწავლილ იქნა წნევის 24 საათიანი მონიტორინგის საფუძველზე. ნატრიუმის თირკმლებით გამოყოფის ცირკადული რიტმი შეფასდა დღის და ღამის ნატრიურების შედარებით და მათი თანაფარდობის გამოთვლით. მეტაბოლური სინდრომის დიაგნოზი დაისვა დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის (IDF9) რეკომენდაციების საფუძველზე. ჩვენმა შედეგებმა გამოავლინა ეთნიკურად ქართველ ჰიპერტენზიით დაავადებულებში სუტრის მარილის მოხმარების მაღალი მაჩვენებელი. ასევე აღმოჩნდა, რომ მარილმგრძობიარე

ჰიპერტენზია ასოცირებულია არტერიული წნევის „არამყვინთავ“ ტიპთან და უფრო ხშირია მეტაბოლური სინდრომის მქონე პაციენტებში. ვვარაუდობთ, რომ ნატრიუმის შეზღუდვამ შეიძლება ნაწილობრივ აღადგინოს არტერიული წნევის ნორმალური ცირკადული რიტმი. ნატრიუმის მიღების შემცირება შეიძლება იყოს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი კომპონენტი არტერიული წნევის შესამცირებლად პაციენტებში მეტაბოლური სინდრომის რისკ-ფაქტორებით.

Introduction. The metabolic syndrome is characterized by the simultaneous occurrence of metabolic abnormalities including obesity, glucose intolerance, dyslipidemia, and hypertension that result in a marked increase in cardiovascular morbidity and mortality [9]. High blood pressure is a classical feature of the metabolic syndrome (MS), and it has been reported that the metabolic syndrome is present in up to one third of hypertensive patients [17]. The majority of these hypertensive patients suffer from salt-sensitive hypertension. Salt-sensitive essential hypertension is a subset of hypertension characterized by significant blood pressure response to change in dietary salt intake [13]. Cardiovascular events occur more frequently in sodium-sensitive patients with essential hypertension. This type of hypertension is none as most severe, treatment resistance course, with high incidence of fatal complications. Recently, sodium sensitivity was shown to be a cardiovascular risk factor independently of other classic factors [1]. Salt sensitivity of blood pressure, like hypertension, is more prevalent among metabolic syndrome patients [15].

The circadian system is the major regulator of almost every aspect of human health and metabolism. Like other physiological parameters, arterial pressure is characterized by certain circadian rhythm: in healthy subjects blood pressure decreases by 10-20% at night [11]. Substantial part of hypertensive patients does not show normal nighttime decrease in arterial pressure (so called “non-dippers”). Lack of nocturnal decline in blood pressure, in the form of nocturnal hypertension or ‘non-dipping’, carries a significant risk of cardiovascular morbidity and mortality which largely exceeds that of office-based hypertension [18]. Moreover, epidemiological data reveal a robust morning increase in adverse CV events, including stroke [14], myocardial infarction, serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death [8,16]. Morning hypertension is elevated in metabolic syndrome patients, probably because of an indirect effect of altered sleep architecture [7]. The prevalence of non-dipping varies between patient populations but is estimated to occur in approximately 50% of hypertensives and more than 80% in at risk salt-sensitive hypertensives [19]. Similar inverted circadian rhythm in “non-dipper” hypertensives was shown regarding renal sodium excretion [4]. Although underlying mechanisms are poorly understood, there is a strong concordance between salt-sensitivity, inverted circadian rhythms of blood pressure and sodium excretion in salt-sensitive hypertensive subjects. Since insulin resistance is thought to be the underlying mechanism for the metabolic syndrome, it is likely that individuals with the metabolic syndrome are more sensitive to a dietary sodium intervention. However, the association between the metabolic syndrome and salt-sensitivity of BP has not been well established [2].

According to some authors, the blood pressure failed to fall during the night in patients with sodium-sensitive hypertension and that sodium restriction shifted the circadian rhythm of the blood pressure from nondipper to dipper in patients with sodium-sensitive hypertension[20]. Some studies confirm that non-dipping hypertension has been associated with insulin resistance, obesity, the Metabolic Syndrome and type 2 diabetes [10] and the presence of the metabolic syndrome may predict the prevalence of a non-dipping (or even inverse dipping) blood pressure phenotype [12].

Thus, the metabolic syndrome is characterized by the aggregation of several risk factors for cardiovascular diseases and type II diabetes. Along with glucose intolerance and dyslipidemias, hypertension and central obesity are important components of the metabolic syndrome. Both hypertension and obesity are associated with salt sensitivity of blood pressure [5,22]. However, the number of human studies reporting the correlation between the metabolic syndrome and the salt sensitivity of blood pressure is still small.

The aim of the study was to determine the relationship between the circadian rhythm of blood pressure, salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome.

Methods. The study enrolled a total of 92 ethnically Georgian middle-aged (38-62 year old) patients of stage I essential hypertension (JNC VIII). 54 of them were females and 38 males. The administration of any antihypertensive drugs was discontinued at least 2 weeks before the study. Patients were excluded if they had a history of cardiac disease, stroke, hepatic disease, renal disease or diabetes mellitus. No patient showed any evidence of a detectable secondary cause for hypertension. Anthropometry, blood pressure monitoring, and 24-hour urinary sodium excretion were performed. All subjects were volunteers (signed informed consent form) and non-smokers. They were tested for salt-sensitivity: during the first week subjects were on high sodium diet (200 mmol/d per 70 kg) both by adding 100 mmol directly to the food and by administering 100 mmol in capsules ingested 3 times daily with meals. Next week subjects were placed on a low-salt diet aimed at a maximum intake of 40 mmol sodium per day. Compliance with the diet was confirmed by measurement of 24-hour urinary sodium excretion during the last 2 days of both weeks (24-h urinary sodium excretion was used to determine actual levels of salt intake and compliance with sodium diets). Salt sensitivity was assessed by the difference of mean arterial pressure (MAP) on high (200 mmol/day) vs. low (40 mmol/day) salt diet. Salt-sensitivity was considered when difference between MAP exceeded 3 mm Hg.

Blood pressure circadian rhythm was assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with 1-hour intervals. Daytime (from 8:00 AM until 23:00 PM) and night time (from 23:00 PM till 8 AM) mean MAP ratio will be estimated.

Circadian rhythm of renal sodium excretion was assessed by comparison of daytime (from 8:00 AM until 23:00 PM) and nocturnal (from 23:00 PM up to 8:00 AM) natriuresis and calculating their ratio.

MS was classified as recommended by the International Diabetes Federation - IDF9, characterized by abdominal waist circumference ≥ 90 cm in men and ≥ 80 cm in women (at least two of the following criteria was considered for MS: triglycerides ≥ 150 mg/dl, HDL-cholesterol < 40 for men < 50 for women, systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mm Hg, and fasting glucose ≥ 100 mg/dl). The presence of diabetes mellitus did not exclude the diagnosis of MS. The association of three or more abnormal factors confirmed the diagnosis of MS.

Data obtained are presented as mean \pm SEM. The effect of dietary Na intake on measured variables was determined by Student's *t* test and ANOVA. Correlation coefficient was calculated using Pearson method. $P < 0.05$ was considered significant.

Results and discussion. Our results have shown that virtually all hypertensive patients consumed very high amount of sodium chloride in excess of 300 mmol sodium. Therefore, we skipped high-salt diet and placed hypertensive subjects on one-week low-salt diet to determine the salt sensitivity.

Salt sensitivity (when difference between MAP exceeded 3 mm Hg) was detected in 57 (62%) of hypertensive patients. MS was detected in 33 (36%) of all hypertensive patients. 25 (76%) of them were salt-sensitive.

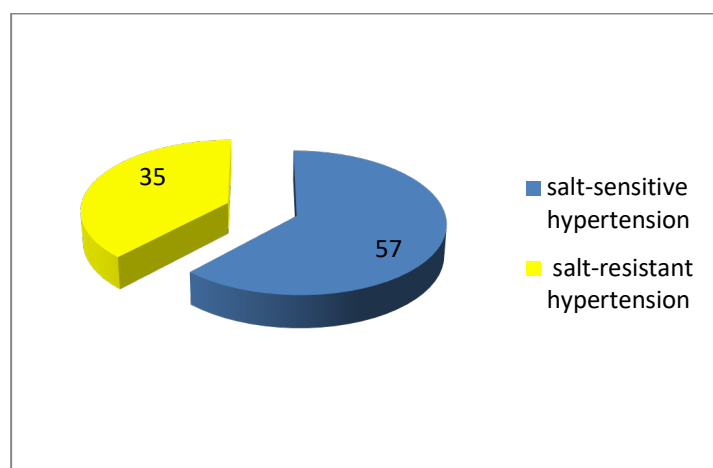


Fig.1. Salt sensitivity in hypertensive patients

Our study, as well as some other studies, confirms that salt sensitive hypertension is more prevalent among metabolic syndrome patients [15].

We found that the blood pressure failed to fall during the nighttime in SS patients with essential hypertension. The prevalence of a non-dipper pattern of 24-hour ABP was significantly higher in SS patients than in SR patients. In the high salt diet stage—the nocturnal declines in both SBP and DBP were detected only in the salt-resistant group ($P < 0.01$). During the high salt diet, in salt sensitive hypertension, we found elevation of MAP ($P < 0.05$). The night-time elevation of MAP in the MS group was significantly higher than that in the non-MS group ($P < 0.01$). Salt restriction produced greater BP lowering in MS. In this group both the systolic and diastolic blood pressures failed to fall during night-time under a high-sodium diet but not under a low sodium diet. (Tab.1)

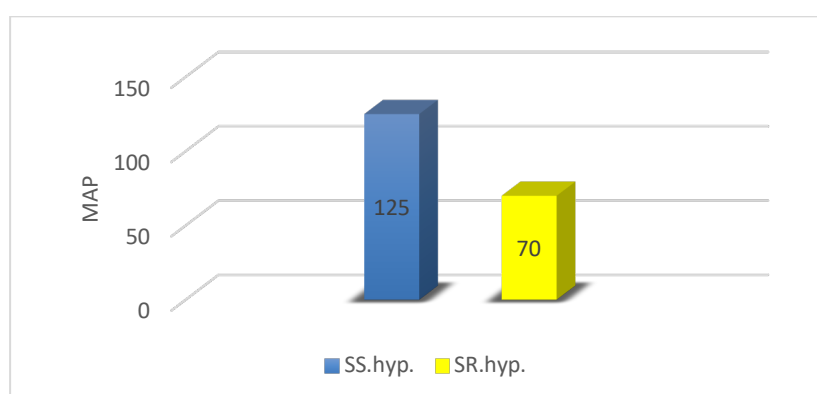


Fig.2. Nocturnal declines of MAP in the high salt diet stage

	High salt diet stage		Low salt diet stage	
	SS. hyp. non MS n=32	SS. hyp. MS n=25	SS. hyp. non MS n=32	SS. hyp. MS n=25
Daytime				
SBP mm Hg	149±9	156±8	138±8	147±7
DBP mm Hg	93±6	96±6	89±4	92±5
Nighttime				
SBP mm Hg	145±11	154±9	134±11	140±6
DBP mm Hg	94±5	95±5	86±6	89±4

Tab.1. The effect of salt intake on the circadian rhythm of blood pressure in SS hypertensives with and without metabolic syndrome

Like some other authors [15], we can assume that during sodium restriction the normal circadian pattern of blood pressure was partially restored, suggesting that the non-dipping phenomenon observed in metabolic syndrome patients is partly caused by increased salt sensitivity of blood pressure.

It has been known that in healthy people, sodium excretion reaches a maximum during the day and a minimum at night during sleep [3]. According to our results in non-dipper hypertensives, placed on the high salt diet, urinary sodium excretion was significantly higher than in dippers, with top levels in MS group ($P < 0.001$). This difference was not significant after salt restriction. ($p > 0.05$). Therefore, we can assume that patients with sodium sensitive type of hypertension exhibited the lack of nocturnal fall in blood pressure with enhanced natriuresis during night, and in patients with salt-sensitive BP, the circadian rhythms of both BP and urinary sodium excretion were all disturbed. The obtained results coincide with the data of some other studies [6].

On the basis of our research, we can suggest that metabolic syndrome enhances blood pressure response to sodium intake and metabolic syndrome has been more frequently associated with nocturnal non-dipping of blood pressure compared to patients without the syndrome. Salt restriction restored these rhythms from non-dipper to dipper patterns. Normalization of blood pressure circadian profile might be a novel therapeutic goal in the treatment of resistant forms of essential hypertension. Reduction in sodium

intake could be particularly important component in reducing blood pressure in patients with multiple risk factors for metabolic syndrome.

Conclusions:

1. Prevalence of salt-sensitive hypertension associated with high sodium intake has been detected in Georgian hypertensive subjects.
2. Our findings showed high incidence of salt-sensitive hypertension among patients with metabolic syndrome.
3. Salt-sensitive hypertension is associated with non-dipping pattern of BP (the circadian rhythms of both BP and urinary sodium excretion were all disturbed) and is more common in MS. Salt restriction produced greater BP lowering in patients with MS. Sodium restriction can partially restore the normal circadian pattern of blood pressure. Reduction in sodium intake could be especially important component in reducing blood pressure in patients with risk factors for metabolic syndrome.

References:

1. Bihorac A, Tezcan H, Ozener C, Oktay A, Akoglu E. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension; *Am J Hypertens*. 2000; 13(8):864-72.
2. Chen J, Gu D, Huang J, Rao DC, Jaquish CE, Hixson JE, Chen CS, Chen J, Lu F, Hu D, Rice T, Kelly TN, Hamm LL, Whelton PK, He J, GenSalt Collaborative Research Group; Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study; *Lancet*. 2009; 7; 373 (9666):829-35;
3. Centonza L, Giovanna C, Chianca R, Busca G, Golin R, Zanchetti A, Stella A. Short-term analysis of the relationship between blood pressure and urinary sodium excretion in normotensive subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2000; 98:495-500.
4. Darr R., Bursztyn M., Pamporaki C., Peitzsch M., Siegert G., Bornstein S. R., Eisenhofer G. Dipping in Ambulatory Blood Pressure Monitoring Correlates With Overnight Urinary Excretion of Catecholamines and Sodium. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2016; 1-6.
5. Ertuglu LA, Elijovich F, Laffer CL, Kirabo A. Salt-Sensitivity of Blood Pressure and Insulin Resistance. *Front Physiol*. 2021 Dec 13;12:793924.
6. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, Yoshida A, Kimura G. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy *Kidney Int*. 2004; 65(2):621-5.
7. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. *Am J Hypertens*. 2014; 27:1235-42.
8. Goldberg RJ, et al. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*.1990; 66(2):140-144.
9. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M: Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. *Diabetes Care* 2005; 28:2588-2589.
10. Hassan MO, Jaju D, Albarwani S, Al-Yahyaee S, Al-Hadabi S, Lopez-Alvarenga JC, Rizvi SG, Comuzzie AG, Bayoumi RA. Non-dipping blood pressure in the metabolic syndrome among Arabs of the Oman family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Oct;15(10):2445-53.
11. Kimura G., Dohi Y., Fukuda M. Salt-sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: the keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertension Res*. 2010.33:515-520.
12. Lemmer B, Oster H, The Role of Circadian Rhythms in the Hypertension of Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome; *Curr Hypertens Rep*. 2018 May 5;20(5):43
13. Luft FC, Weinberger MH. Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:612S-7S.
14. Manfredini R, et al. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol Int*. 2005; 22(3):417-453.

15. MLG Correia, Metabolic syndrome and blood pressure: the salty connection *Journal of Human Hypertension*, 2007; 21:427–430.
16. Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2018 Jun 1;128(6):2157-2167.
17. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E: Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:1817-1822;
18. Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Med* 2007; 8:668–80.
19. Solocinski K., Gumz M. L. Development of hypertension – clinical impact of dysregulation of circadian rhythms and implications for treatment. *ChronoPhysiology and Therapy* 2015; 5:27–35.
20. Uzu, Takashia; Kimura, Genjirob; Yamauchi, Atsushic; Kanasaki, Masamia; Isshiki, Keijia; Araki, Shin-ichia; Sugimoto, Toshiroa; Nishio, Yoshihikoa; Maegawa, Hiroshia; Koya, Daisuked; Haneda, Masakazue; Kashiwagi, Atsunoria; Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension; *Journal of Hypertension* 2006; 24(8):1627-1632.
21. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome; *Nutrition Journal* 2008; 7:10
22. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M, Watanabe T, Otsuki M, Felder RA, Jose PA, Sanada H. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(1):77-82.

IRINA ANDRONIKASHVILI, GAIANE SIMONIA, DIANA LABARTKAVA, NATO PANTSULAIA
**CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE AND URINARY SODIUM EXCRETION IN PATIENTS
 WITH METABOLIC SYNDROME**

Tbilisi State Medical University, V. Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology, Department of Geriatrics, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Salt-sensitive hypertension is known as most severe, treatment resistance course, with high incidence of fatal complications. This type of hypertension is more prevalent among metabolic syndrome (MS) patients. Inverted circadian rhythm so called “non-dipper” pattern carries a significant risk of cardiovascular morbidity and mortality. The aim of the study was to determine the relationship between the circadian rhythm of blood pressure, salt-sensitive hypertension and MS. We investigated 92 ethnically Georgian middle-aged patients of stage I essential hypertension (JNC VIII). Anthropometry, blood pressure monitoring, and 24 hr urinary sodium excretion were performed. All subjects were tested for salt-sensitivity. Blood pressure circadian rhythm was assessed by 24 hr ambulatory blood pressure monitoring with 1-hour intervals. Circadian rhythm of renal sodium excretion was assessed by comparison of daytime and nocturnal natriuresis and calculating their ratio. MS was classified as recommended by the International Diabetes Federation - IDF9. Our results have shown that virtually all hypertensive patients of Georgian ethnicity consumed very high amount of sodium chloride. The study revealed high incidence of salt-sensitive hypertension among patients with metabolic syndrome. High salt intake attenuated the circadian rhythm of blood pressure in SS patients; salt-sensitive hypertension is associate with non-dipping pattern of BP and is more common MS. Based on our research we assume that sodium restriction can partially re-establish the normal circadian pattern of blood pressure. Reduction in sodium intake could be an especially important component in reducing blood pressure in patients with risk factors for metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome; salt-sensitivity of blood pressure; salt-sensitive hypertension, circadian rhythm, renal sodium excretion.



მიხეილ გოგებაშვილი¹, გარი გრებენჩუკი¹, ერემია თულაშვილი²,
ნაზი ივანიშვილი¹, სოფიო კალმახელიძე³, მარიამ შუბითიძე¹

წყალტუბოს მინერალურ-რადონული წყლების გამოყენების უსაფრთხოების კვლევა

¹ი.ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის რადიაციული უსაფრთხოების პრობლემათა ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო ²ი.ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო;

³ი.ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ნეიროტოქსიკოლოგიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.04>

MIKHEIL GOGEBASHVILI¹, GARY GREBENCHUK¹, EREMIYA TULASHVILI²,
NAZI IVANISHVILI¹, SOFIO KALMAKHELIDZE³, MARIAM SHUBITIDZE¹

STUDY OF THE SAFETY OF USING MINERAL-RADON WATERS OF TSKALTUBO

¹I. Beritashvili Experimental Biomedicine Center Radiation Safety Problems Laboratory, Tbilisi, Georgia;

²I. Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia; ³I. Beritashvili Experimental Biomedicine Center Neurotoxicology Laboratory, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

Concentration of Radon in Tskaltubo geothermal waters equals to 40-100 Bq/l, and when inhaled, this number does not exceed 37 Bq/m³. Inhaled concentration is characterized by minimal radioactive parameters and is irrelevant to the characteristic parameters listed in the classification, what indicates that the healing properties of Tskaltubo mineral waters cannot be attributed only to the Radon concentration. During inhalation therapy, radiation exposure is formed by various salt ions and gas of mineral water, in conditions of high humidity and temperature. Furthermore, the activation of physiological-biochemical processes (Hormesis) not only dependents on the dose of radon absorbed by the body, but is the result of different complex factors joint action that require further research.

Keywords: Radon, gamma-irradiation, hormesis, Tskaltubo

საზოგადოების განვითარების თანამედროვე ეტაპზე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება რადიაციული უსაფრთხოების საკითხებს. აღნიშნული გარემოება საინტერესოა იმის გამო, რომ მედიცინის თერაპიულ და დიაგნოსტიკურ სფეროებში ყოველწლიურად ფართოვდება ისეთი ახალი დანადგარებისა და ტექნოლოგიების დანერგვა, რომლებიც ეფუძნებიან სხვადასხვა ტიპის გამოსხივებას [1,2,3]. აღნიშნულთან დაკავშირებით, აქტუალური ხდება როგორც თანამედროვე მედიცინაში გამოყენებული რადიაციული ტექნოლოგიების უსაფრთხოების ექსპერტიზა, ისე უკვე არსებული, ძველი პროტოკოლების განახლება. ამ მიმართებაში საყურადღებოა კურორტოლოგიაში გამოყენებული მინერალურ-რადონული წყლების პროცედურების უსაფრთხოების კვლევა. ბოლო წლების გამოკვლევების შედეგებით იკვეთება წყალტუბოს წყლების მაღალი ჰორმეზისული დონე [4,5,6,7]. აღნიშნული წყლების ფიზიოლოგიური, ბიოქიმიური და სხვა პარამეტრების განსაზღვრისას მიღებული შედეგები სამეცნიერო პუბლიკაციებში ახსნილია, როგორც მხოლოდ რადონის შემცველობით გამოწვეული ეფექტები [8,9,10]. საერთაშორისო კლასიფიკაციით გამოყოფენ სამკურნალო მინერალური წყლების 4 ძირითად ჯგუფს: რადონული, რადიუმიანი, რადონულ-რადიუმიანი და ურანული. სამკურნალო დანიშნულება აქვთ რადონულ წყლებს. რადიოაქტიურობის მიხედვით, რადონული წყლები იყოფა: სუსტი რადონული - 200-1500 ბეკერელი/ლ; რადონის საშუალო კონცენტრაციის შემცველობით - 1500-7500 ბეკერელი/ლ და რადონული წყლები 7500 ბეკერელი/ლ მეტი რადონის კონცენტრაციით. რადონის სამკურნალოდ მოქმედ მინიმალურ კონცენტრაციად ითვლება: წყლის აბაზანებისთვის - 200 ბეკერელი/ლ; სასმელად - 4000 ბეკერელი/ლ. რადიოაქტიური გამოსხივების მოქმედება განისაზღვრება ორგანიზმის მიერ შთანთქმული დასხივების დოზის სიდიდით. ზღვრულად დასაშვები დასხივების დოზა პაციენტისთვის (სამკურნალო კურსი) შეადგენს: წყლის აბაზანების მიღებისას 34000 ბეკერელი/ლ; საჭაერო გზით - 9400 ბეკერელი/ლ; რადონისა და მისი პროდუქტების ჩასუნთქვისას - 700 ბეკერელი/ლ.

პუბლიკაციებში ინჰალაციის დროს მითითებულია დოზა 37 ბეკერელი/მ³ [11-16]. ასეთი მცირე დოზის გამოყენება პაციენტის ჯანმრთელობისთვის რისკს წარმოადგენს, რადგან ორგანიზმის ზოგადი რადიორეზისტენტობიდან გამომდინარე, რაც უფრო მცირეა დასხივების კორმეზისული დოზა, მით უფრო ნაკლებია კრიტიკული (დამაზიანებელი) დოზა [17,18,19]. ამ შემთხვევაში იქმნება რადონით გამოწვეული უსაფრთხოების კვლევის საჭიროება.

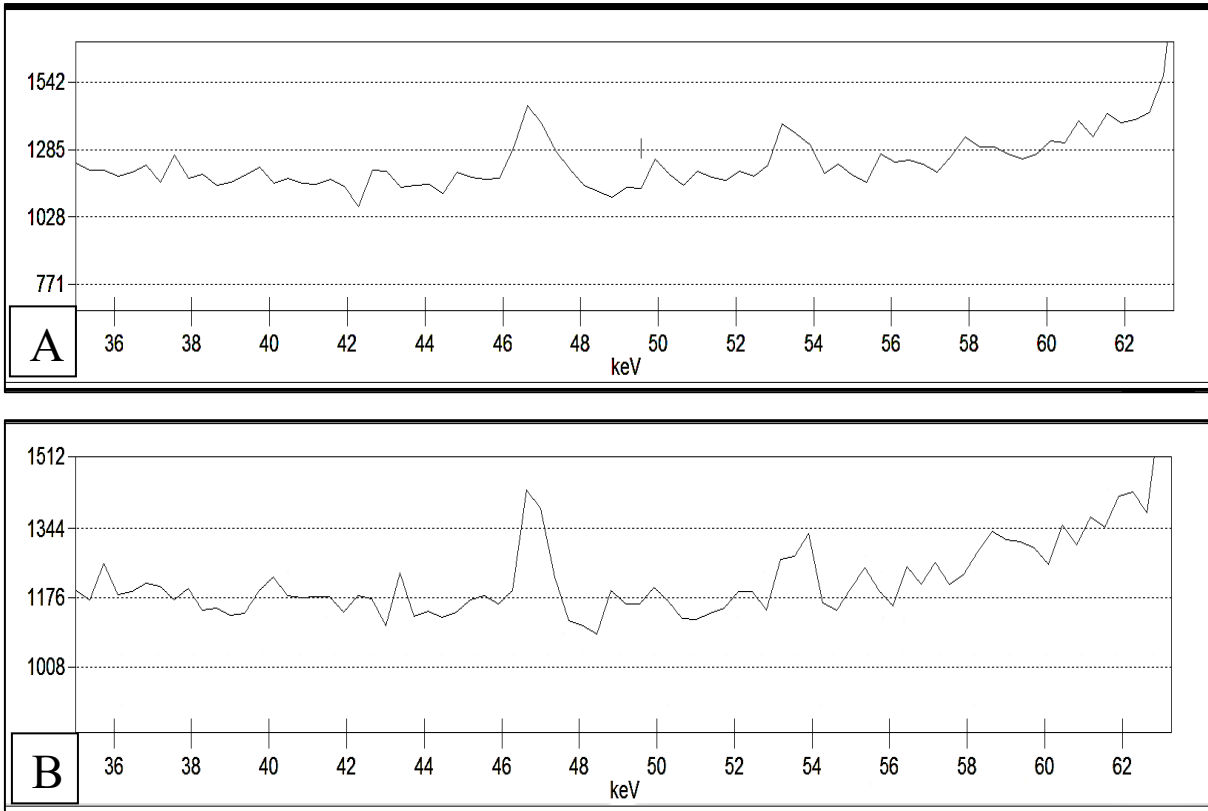
წინამდებარე ნაშრომის ამოცანას წარმოადგენდა დაგვედგინა, თუ რამდენად ზუსტია ზემოაღნიშნული დებულება, რომ თითქოს მხოლოდ რადონის შემცველობა განაპირობებს წყალტუბოს მინერალური წყლების კორმეზისულ დონეს. ვინაიდან შესწავლილი ეფექტები რადიაციულად არასპეციფიკურ ხასიათს ატარებენ, საჭიროება იქმნება მრავალკომპონენტური შემცველობის წყლის გამოყენებისას გამოკვლეული იქნას რადონის რადიაციული ზემოქმედების წილი.

ობიექტი და კვლევის მეთოდები. კვლევის ობიექტს წარმოადგენდნენ ლაბორატორიული თეთრი ვირთაგვები, რომლებიც 3 თვის განმავლობაში თავსდებოდნენ რადონით დასხივების კონტროლირებად პირობებში. რადონული დასხივების სტაბილური დონის უზრუნველყოფა ხორციელდებოდა აერირებული წყლით (ჯამურად 3-ტონიანი რეზერვუარი). ჰაერის რადონით გაჯერების დონე ისაზღვრებოდა მუდმივ რეჟიმში რადონომეტრის (AIRTHINGS DIGITAL RADON DETECTOR) მეშვეობით. ექსპერიმენტის ჩატარების განმავლობაში ლაბორატორიული ცხოველები იმყოფებოდნენ თბილი ჰაერის პირობებში, რომლის ტენიანობა შეადგენდა 80%-ს. ინკუბაციის დამთავრებისას მარკერული ობიექტის სახით გამოყენებული იყო საცდელი ცხოველების ბრტყელი ძვლების გამშრალი და დაქუცმაცებული ქსოვილები. იმის გამო, რომ რადონი ექვემდებარება სწრაფი ბირთვული დაშლის სტადიებს, ცოცხალ ორგანიზმში მოხვედრილი რადონის შედარებით კონსტანტური მაჩვენებლების მიღების მიზნით, გამოყენებული იქნა დიდი სიცოცხლის ხანგრძლივობის მქონე იზოტოპი-²¹⁰Pb, რომელიც რადონის გარდაქმნის შუალედური დაშლის პროდუქტს წარმოადგენს. ტყვიის იზოტოპის რაოდენობრივი მახასიათებლის დადგენა წარმოებდა გამა-სპექტრომეტრზე («Canberra») გერმანიუმის დეტექტორის საშუალებით, რომლის გაყინვის ტემპერატურა -196°C შეადგენს. მიღებული სპექტრების ანალიზი ხორციელდებოდა პროგრამა «Genius-2000»-ის მეშვეობით.

შედეგები და მათი განხილვა. წყალტუბოს გეოთერმული წყლებით რადონოთერაპიის დროს პაციენტთა ჯანმრთელობისთვის შესაძლო რისკების კვლევის მიზნით, ჩვენს მიერ დასახული ამოცანა ითვალისწინებდა ვირთაგვების მიერ რადონის შთანთქმული დოზის მაჩვენებლების დადგენას. ამ უკანასკნელ ფენომენს ეფუძნება საქართველოში ჩატარებული მრავალრიცხოვანი სამეცნიერო კვლევები, რომლებიც მიუთითებენ წყალტუბოს წყლების რადონით გამოწვეულ რადიოკორმეზისზე [10,13]. ცოცხალი ორგანიზმის მიერ რადონის შთანთქმულ დოზასა და რადიოკორმეზისის პროცესის ფორმირებას შორის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის შესწავლის მიზნით გამოვიყენეთ რადონის დაშლის ერთ-ერთი პროდუქტის (²¹⁰Pb) ლოკალიზაციის ეფექტი. ეს იმით იყო განპირობებული, რომ რადონის დაშლის რიგში (²²²Rn-²¹⁸Po-²¹⁴Pb-²¹⁴Bi-²¹⁴Po-²¹⁰Pb) ეს უკანასკნელი იზოტოპი, სხვა დანარჩენი იზოტოპებისგან განსხვავებით, ხასიათდება ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდით - 22,3 წელი. სწორედ, ამ თვისების წყალობით, ²¹⁰Pb ადეკვატურად მიესადაგება, ორგანიზმში რადონის შეღწევის დონის დადგენისთვის, მარკერის სახით გამოყენებას [20,21]. ტყვია ხასიათდება ძვლოვან ქსოვილებში სტაბილურად დაგროვების თავისებურებით, რის გამოც იგი წარმოადგენს ტყვიის დონის მონიტორინგის მუდმივ წყაროს სისხლში მაშინაც კი, როდესაც შეწყვეტილია გარე ექსპოზიცია [22]. აღნიშნული გარემოება ძვლებში ტყვიის შემცველობის გამოთვლის საშუალებას იძლევა და ამ ელემენტით ორგანიზმის დაბინძურების ერთადერთ საიმედო დეტერმინანტად გვევლინება [23]; და თუ სისხლი, როგორც დინამიკური სისტემა, ასახავს ტყვიის უშუალო გავლენას ორგანიზმზე [24], მოცემული ელემენტის აკუმულაციის თავისებურება, მისი შემცველობა მადეპონირებელ ქსოვილებში ახასიათებს ორგანიზმში შეღწევის მუდმივობასა და ხანგრძლივობას [25,26]. ამგვარად, რადიოაქტიური ტყვიის შემცველობა ადეკვატურ მაჩვენებელს წარმოადგენს ორგანიზმის ქსოვილებში რადონის შეღწევისა და ამ უკანასკნელის რადიოაქტიურ ტყვიად გარდაქმნასთან დაკავშირებით.

გარემოს კონტინუუმსა და საცდელი ცხოველების ბრტყელ ძვლებში რადიოაქტიური ტყვიის განსაზღვრისთვის გამოვიყენეთ გამა-სპექტრომეტრული ანალიზის მეთოდი. როგორც პირველ

სურათზე წარმოდგენილი მონაცემებიდან ჩანს, გარემოს კონტინუუმის რადიოაქტიურობა შეადგენს დაახლოებით 1160-1170 იმპულსს, ანუ სუფთა სიგნალი უტოლდება: $1438 - (1160, 1170) = 268-278$ იმპულსს. რადიოაქტიურობის ანალოგიური მაჩვენებლებით ხასიათდება საცდელი ცხოველების ბრტყელი ძვლების გამა-სპექტრის ფრაგმენტი. ამგვარად, ორივე ვარიანტის რადიოაქტიური სპექტრი ერთგვაროვან ხასიათს ატარებს, რაც იმას ნიშნავს, რომ რადიოაქტიური ტყვიის ლოკალიზაციის ზონაში (46.5keV), საცდელ ვარიანტში ტყვიის იზოტოპის დამატებითი აქტიურობა არ ფიქსირდება, ანუ ექსპერიმენტში გამოყენებული ცხოველების მიერ შთანთქმული რადონის რაოდენობრივი მაჩვენებელი უახლოვდება ფონურ (რეფერენტულ) მაჩვენებელს.



სურ.1 გარემოს კონტინუუმისა და საცდელი ცხოველების ბრტყელი ძვლების რადიოაქტიურობის გამა-სპექტრების ფრაგმენტები (რადიოაქტიური ტყვიის ლოკალიზაციის ზონა-46.5keV):
 A-კონტინუუმის გამა-სპექტრის ფრაგმენტი; B-ბრტყელი ძვლების გამა-სპექტრის ფრაგმენტი

მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ რადონით დასხივების დოზის მოცემულ ინტერვალში შენიშნული რადიოკორმეზის ეფექტი, მრავალრიცხოვან ზემოქმედ ფიზიკო-ქიმიურ ფაქტორთა შორის, მხოლოდ რადონული კომპონენტის ზემოქმედების შედეგს არ წარმოადგენს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Indrin J., Chetty at all. Technology for Innovation in Radiation Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Nov 1; 93(3): 485–492.
2. Claudio Fiorino, Matthias Guckenberger, Marco Schwarz, Uulke A van der Heide, Ben Heijmen. Technology-driven research for radiotherapy innovation. Mol Oncol. 2020 Jul; 14(7): 1500–1513.
3. Lilla Pawlik-Sobecka, Joanna Górka-Dynysiewicz, Jadwiga Kuciel-Lewandowska. Balneotherapy with the Use of Radon-Sulphide Water: The Mechanisms of Therapeutic Effect. Appl. Sci. 2021, 11, 2849.
4. Marine Nikolaishvili, Zaqaria Nanobashvili, Nodar Mitagvaria, Gvantsa Chkadua, Tea Museliani, Khatuna Dondoladze, Gogi Jikia. Assessment of integrated antioxidant systems and hormesis effect of radon in experimental studies. Journal of Biosciences and Medicines. 2022, Vol.10, #3, p.212-227.

5. Elene Sakvarelidze, Marine Nikolaishvili, Mamuka Margvelashvili, Zurab Sakvarelidze, Sesili Beriashvili. Effects of small doses of radon during the use of removable orthopedic structures in dental practice, *Experimental and Clinical Medicine*, 2023; 1:23-28.
6. M Nikolaishvili, Z Nanobashvili, N Mitagvaria, Radon hormesis in epileptic pathogenesis and predictors of oxidative stress. *Georgian Medical News*, 2021, 152-158
7. K Dolidze, V Margvelashvili, M Nikolaishvili, T Suladze, M Pkhaladze, Study of the hygienic characteristics of the oral cavity under the complex effect of photodynamic therapy and Tskaltubo spring water radon hormesis. *Georgian Medical News*, 2021, 54-59.
8. M Nikolaishvili, D Zurabashvili, T Museliani, G Jikia, G Parulava, Complex study of biological effect of Tskhaltubo radon water inhalation. *Georgian Medical News*, 2019, 113-118
9. M Nikolaishvili, S Omiadze, T Shishniashvili, D Zurabashvili, G Parulava. Complex study of medicinal properties of radon in mineral water of tskaltubo and oral cavity mineralization recovery in patients with periodontitis. *Georgian medical news*, 2018, 39-43.
10. T Mchedluri, D Oniani, T Oniani, T Museliani, G Grebenchuk, Mechanisms of Radon influence during inhalation of Tskaltubo mineral water vapor. *Proceedings of the Georgian National Academy of Sciences*, 2006, 32 (1): 97-101.
11. S Omiadze, M Nikolaishvili, T Shishniashvili. Inhalation therapy by radon from Tskhaltubo region in clinical and biochemical studies in patients with periodontitis. *Georgian Medical News*, 2020, 82-86
12. Marina Nikolaishvili, Zakaria Nanobashvili, Nodar Mitagvaria, Gvantsa Chkadua, Tea Museliani, Gogi Jikia, Irine Bilanishvili, Khatuna Dondoladze. The Level of Individual Biochemical Constants of the Brain of in the Krushinsky-Molodkina Inbred Rat Strain against the Background of Radon Inhalation During Epilepsy, *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2022, 10(B): 2555-65.
13. N Chkheidze, E Giorgadze, M Nikolaishvili, A Malazonia, The Effect of Low Doses of Radon on Ghrelin and Glucose Levels in Rats with Multiple Low-Dose Streptozotocin-induced Type 2 Diabetes Mellitus. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2022, 10(B): 1468-1472
14. M Nikolaishvili, Z Nanobashvili, N Mitagvaria, G Chkadua, T Museliani. Assessment of integrated antioxidant systems and hormezis effect of radon in experimental studies. *Journal of Biosciences and Medicines* 2022, 10 (3): 212-227.
15. K Dondoladze, M Nikolaishvili, D Zurabashvili. The effect of balneotherapy on the oxidative system and changes in anxiety behavior, enhanced by low doses of radon. *International Journal of Radiation Biology*, 2021, 97(10), 1461-1469
16. M Nikolaishvili, J Adamia, N Mosemgvdlishvili, Oral condition and radon hormesis in patients undergoing orthodontic treatment. *Experimental and Clinical Medicine Georgia*, 2021; 1:50-63.
17. И.Н. Гудков, А.Г. Кудяшева, А.А. Москалёв. Радиобиология с основами радиоэкологии. Издательство СыктГУ, Институт биологии Коми НЦ 2014, 512с.
18. Гродзинский Д.М. Radiobiologia, Kiyv, Libidz, 2000, 448с.
19. I.M. Gudkov, M.M. Vinichuk, Radiobiology & Radioecology. Kyiv, 2019, 399p
20. H. Grebenchuk, M. E. Gogebashvili and N. I. Ivanishvili. The Problem of Lead 210Pb in the Manifestation of the Effects of Radon Exposure on Living Organisms: A Conceptual Analysis, In systemic, cellular and molecular mechanisms of physiological functions and their disorders. Nova Science Publishers, (Medicine & Health), New-York, 2021, p.23-35
21. მიხეილ გოგებაშვილი; დავით ნადარეიშვილი; ნაზი ივანიშვილი; ვარი გრებენჩუკი. რადონის ზეგავლენით ბიოლოგიური ობიექტის მიერ რადიაციის შთანთქმული დოზის განსაზღვრის მეთოდი. პატენტი P 2020 7206 B, რეგისტრაციის თარიღი: 21.12.2020.
22. Julson B., Mizon K., Smith H. et al. Evidence Central: Skeletal lead release during bone resorption: effect of biphosphate treatment in a pilot study // *Environ. Health Perspect.* 2002; 110:1017-1024.
23. Popovic M., Mc Neit F.E., Chettle D.R. et al. Impact of occupational exposure on lead levels in women // *Environ. Health Perspect.* 2003; 113(4):478-484.
24. Fischbach F.T. Manual of Laboratory and Diagnostic Tests / F.T.Fishbach, M.B.Dunning. - N/Y.: Lippincott Willians Wilkins, 2008. - 1344p.

25. Измеров Н.Ф. Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг / Н.Ф. Измеров. – М., 2000. - 256 с.

26. Корбакова А.И., Соркина Н.С., Молодкина Н.Н. и др. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. 2001; 5:29-34.

*მიხეილ გოგებაშვილი ¹, გარი გრებენჭუკი ¹, ერემა თულაშვილი ²,
ნაზი ივანიშვილი ¹, სოფიო კალმახელიძე ³, მარიამ შუბითიძე ¹*

წყალტუბოს მინერალურ-რადონული წყლების გამოყენების უსაფრთხოების კვლევა

¹ი.ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის რადიაციული უსაფრთხოების პრობლემათა ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო ²ი.ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო;
³ი.ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ნეიროტოქსიკოლოგიის ლაბორატორია, თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

წყალტუბოს გეოთერმულ წყლებში რადონის შემცველობა შეადგენს 40-100 ბეკერელი/ლ, ხოლო ინჰალაციისას ეს მაჩვენებელი 37 ბეკერელი/მ³ არ აღემატება. ეს უკანასკნელი თავისი რადიოაქტიურობით ზემოქმედობს პარამეტრებით ხასიათდება და ჩამორჩება კლასიფიკაციით მოყვანილ ყველა მახასიათებელს, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ წყალტუბოს მინერალური წყლების სამკურნალო თვისებები არ შეიძლება მიენეროს რადონის შემცველობას. ინჰალაციური თერაპიის დროს სხივური ზემოქმედება ფორმირდება: მინერალური წყლების მარილების იონებისა და აირების კომპონენტებით, მაღალი ტენიანობისა და ტემპერატურის პირობებში, ანუ ფიზიოლოგიურ-ბიოქიმიური პროცესების გააქტიურება (ჰორმონის) გამომწვეულია არა ორგანიზმის მიერ რადონის შთანთქმული დოზით, არამედ სხვადასხვა ფაქტორების ერთობლივი ზემოქმედებით, რომლებიც შემდგომ კვლევას საჭიროებენ.



ეთერ კიღურაძე ^{1,3}, თამუნა გოგოლაძე ^{2,3}, თამარ ალიბეგაშვილი ³

პირველადი HPV ტესტირება, როგორც საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ალტერნატიული სტრატეგია

¹ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²საქართველოს უნივერსიტეტი; ³ეროვნული სკრინინგ ცენტრი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.05>

ETER KIGURADZE ^{1,3}, TAMUNA GOGOLADZE ^{2,3}, TAMAR ALIBEGASHVILI ³
**PRIMARY HPV TESTING AS AN ALTERNATIVE STRATEGY FOR
CERVICAL CANCER SCREENING**

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University; ²The University of Georgia; ³National Screening Center

SUMMARY

Cervical cytology has been considered a reliable test for the detection of precancerous lesions and cancer for decades. Cytology-based screening has been considered a reliable test for the detection of cervical precancerous lesions and cancer for decades. Over the past decade, several randomized trials have shown HPV tests as a test with higher sensitivity and accuracy in the diagnosis of cervical lesions. The latest European and US guidelines call for screening using an HPV test that would allow us to be more accurate in the detection of cervical precancer and cancer, as well as increase the screening interval in

case of a negative result. The study aimed to compare the advantages and disadvantages of cytology and HPV-based screening. Data were obtained from peer-reviewed literature, national recommendations, and practice guidelines. According to the mentioned literature review, it was determined that the positive achievements of HPV primary screening, compared to cytological screening, can be considered: higher sensitivity to detect cervical squamous and glandular precancerous lesions, and finally reduction in cervical cancer incidence. The potential harm of primary HPV screening includes increased positive test results, referral to colposcopy, and the number of biopsies, as well as excessive detection of non-progressive CIN2+ lesions. These risks are especially pronounced in young women. The potential harm of HPV primary screening can be significantly reduced or avoided by implementing an appropriate screening policy adjusting the age range, and using cytological triage.

Keywords: Cervical cancer screening, HPV test, Cytology

გამოყენებული შემოკლებები:

სყკ - საშვილოსნოს ყელის კიბო

AIS - ადენოკარცინომა ინ სიტუ (adenocarcinoma in situ)

CIN - ცერვიქსის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია (cervical intraepithelial neoplasia grade)

HrHPV - მაღალი რისკის HPV ტიპი (high-risk HPV type)

HPV - ადამიანის პაპილომავირუსი (human papillomavirus)

HSIL - მაღალი ხარისხის ცერვიქსის ინტრაეპითელური დაზიანება -high-grade squamous intraepithelial lesion

PAP ტესტი - საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების ციტოლოგიური დიაგნოსტიკის ტესტი დაფუძნებული პაპანიკულაუს მეთოდზე

IARC - კიბოს კვლევის საერთაშორისო სააგენტო (International Agency for Research on Cancer)

LEEP - მარყუით ელექტოქირურგიული ექსციზიური პროცედურა (loop electrosurgical excision procedure)

LSIL - დაბალი ხარისხის ბრტყელუჯრედოვანი ინტრაეპითელური დაზიანება (low-grade squamous intraepithelial lesion)

SE - მგრძობელობა (sensitivity)

SP - სპეციფიურობა (specificity)

NPV - უარყოფითო პროგნოზული ღირებულება (negative predictive value)

PPV - დადებითი პროგნოზული ღირებულება (positive predictive value)

შესავალი. საშვილოსნოს ყელის კიბო (სყკ) კვლავ რჩება საზოგადოებრივი ჯანდაცვის აქტუალურ პრობლემად მსოფლიოსთვის. 2020 წელს ის გახდა 342 000 ქალის გარდაცვალების მიზეზი. ახალი შემთხვევების და სიკვდილობის უმრავლესობა აღირიცხება განვითარებად ქვეყნებში [1]. სყკ-ს გამომწვევი მიზეზი ადამიანის პაპილომავირუსია. დაავადების შემთხვევათა უმრავლესობა შესაძლებელია თავიდან იქნას აცილებული კიბოსწინა პათოლოგიების დროული გამოვლენით და მკურნალობით. მსოფლიოში ციტოლოგიური სკრინინგის (PAP ტესტის) ფართოდ დანერგვის დამსახურება ბოლო სამოცი წლის განმავლობაში სყკ-ს ავადობის და სიკვდილობის დრამატული შემცირება განვითარებულ ქვეყნებში. უკანასკნელი ათწლეულის განმავლობაში, ადამიანის პაპილომავირუსის HPV დნმ ტესტი ფართოდ განიხილება სყკ-ს სკრინინგის ალტერნატიულ ტესტად [2].

2018 წელს ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ დასახა მიზანი - სამიზნე პოპულაციის 90 %-ის მოცვა პაპილომავირუსის საწინააღმდეგო ვაქცინაციით, სამიზნე პოპულაციის 70%-ის სკრინინგი და კიბოსწინა პათოლოგიების 90%-ის მკურნალობა [3]. სკრინინგის სტრატეგია განსხვავებულია სხვადასხვა ქვეყანაში, ის დამოკიდებულია ეკონომიკურ მდგომარეობაზე, ჯანდაცვის სისტემის სპეციფიკაზე და სამედიცინო დანვსებულების ინფრასტრუქტურაზე [5].

მრავალი ქვეყნისთვის PAP ტესტი კვლავ წარმოადგენს ოქროს სტანდარტს სყკ-ს სკრინინგში. PAP ტესტით შესაძლებელია უჯრედების მორფოლოგიური ანალიზი, რაც იძლევა დისპლაზიური უჯრედების იდენტიფიცირების საშუალებას. მაგრამ PAP ტესტის მგრძობელობა არის დაბალი, რამაც რიგ ქვეყნებში გამოიწვია მისი ჩანაცვლება HPV ტესტით [6].

ბოლო კვლევებმა აჩვენა, რომ HPV ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგი უზრუნველყოფს უფრო მაღალ დაცვას ინვაზიური კიბოსგან მაღალი მგრძობელობის გამო. ამასთანავე, მაღალი უარყოფითი პროგნოზული ღირებულების გამო, HPV სკრინინგი იძლევა სკრინინგის ინტერვალის 5 წლამდე გახანგრძლივების საშუალებას [7-9].

ასევე მნიშვნელოვანია, რომ HPV ტესტირებისას შესაძლებელია ნიმუშის თვითაღება (საშოს ნაცხი ან შარდი), რაც კვლევების თანახმად, ეფექტური სტრატეგიაა სამიზნე პოპულაციის უკეთესი მოცვისათვის [10,11].

მიზანი. ჩვენი მიმოხილვითი ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა შეგვეჯამებინა იმ ქვეყნების გამოცდილება, რომლებმაც უკვე დაიწყეს სკრინინგი HPV ტესტით და შეგვედარებინა ორი სახის სკრინინგის: PAP ტესტზე და HPV ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგების დადებითი და უარყოფითი მხარეები.

მასალა და მეთოდები. ლიტერატურული წყაროები მოძიებულ იქნა PubMed-ის და Scopus-ის ბაზებში ინდექსირებული ურნალეზებიდან შემდეგი საკვანძო სიტყვების ან მათი კომბინაციების გამოყენებით - საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგი, HPV ტესტი, ციტოლოგია. გაანალიზებულია 2001 წლის იანვრიდან 2023 წლის იანვრამდე გამოქვეყნებული სტატიები. ასევე გაანალიზებულია სხვადასხვა ქვეყნის ეროვნული რეკომენდაციები.

კვლევის შედეგები. მასალის გაანალიზების შედეგად გამოიკვეთა ოთხი თემა, რომლებსაც შეესაბამება ქვემოთ წარმოდგენილი ქვესათაურები.

PAP ტესტის და HPV ტესტის ეფექტიანობის შედარება HSIL-ის აღმოჩენაში

HPV ტესტის უნარი აღმოაჩინოს HSIL, აღემატება ციტოლოგიური ტესტის მგრძობელობას [12-14]. მაგრამ ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, ნაჩვენებია იქნა სანინალმდეგო შედეგი, კერძოდ: როდესაც PAP ტესტის შედეგი იყო HSIL და ბრტყელუჯრედული კარცინომა (SCC), ციტოლოგიის მგრძობელობა იყო 97.14% (95% CI, 95.41-დან 98.23-მდე) და სპეციფიურობა იყო 85.58% (95% CI, 77.56-დან 91.06-მდე). ამავე კვლევაში გამოყენებული მაღალი რისკის HPV ტესტის მგრძობელობა და სპეციფიურობა იყო უფრო დაბალი - შესაბამისად 88,32% და 54,92% ვიდრე PAP ტესტის [15]. არსებობს ისეთი კვლევებიც, სადაც დაფიქსირდა HPV - უარყოფითი HSIL ან სეკ-ს შემთხვევები. ბიოფსიით დადასტურებული მაღალი ხარისხის დაზიანების და სეკ-ს შემთხვევებში, უარყოფითი HPV ტესტის პროცენტული მაჩვენებელი სხვადასხვა კვლევის მიხედვით მერყეობს 8%-დან 25 %-მდე [16-18].

აღნიშნულ კვლევებში ყურადღებას იპყრობს ის გარემოება, რომ მიუხედავად პირველადი უარყოფითი HPV ტესტის პასუხებისა, ბიოფსიით მიღებული მასალის თავიდან შემოწმების შემდეგ გამოვლინდა HPV მაღალონკოგენური ტიპის ესა თუ ის გენოტიპი შემთხვევათა 95%-ში. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ HPV ინფექცია გვხვდება ბიოფსიით დადასტურებული HSIL-ის დაზიანებების შემთხვევათა უმრავლესობაში, მიუხედავად წინა უარყოფითი HPV ტესტის შედეგებისა. ბიოფსიის ნიმუშებში დადებითი მაღალი რისკის HPV ტესტის შედეგებსა და პირველად უარყოფით HPV ტესტის შედეგებს შორის შესაბამისობის ძირითადი მიზეზები ცნობილი არ არის. რამდენიმე ფაქტორმა შეიძლება ხელი შეუწყოს HPV ტესტის უარყოფით შედეგებს ციტოლოგიურ ნიმუშებში: დაბალი ვირუსული დატვირთვა, არაადეკვატური ნიმუშის აღება და/ან ტექნიკური შეცდომები. სინჯის შესაძლო არაადეკვატური აღების გარდა, საშვილოსნოს ყელის მაღალი ხარისხის დაზიანებები ჩვეულებრივ გვხვდება ქალებში, რომლებსაც აქვთ პერსისტული HPV ინფექცია და მასპინძლის გენომში ვირუსული დნმ-ის ინტეგრაციის შედეგად E6/E7 ონკოგენების გადაჭარბებული ექსპრესია. პროდუქტიული ინფექციის ადრეულ ფაზასთან შედარებით, ვირიონის წარმოება და L1 გენის ექსპრესია შეიძლება მნიშვნელოვნად დაბალი იყოს ქალებში პერსისტული HPV ინფექციით, რის გამოც, იშვითად, HPV ტესტი შესაძლოა იყოს უარყოფითი საშვილოსნოს ყელის მაღალი ხარისხის დაზიანების არსებობის შემთხვევაშიც.

HPV ტესტი, როგორც CIN-ის პროგრესის ან რეგრესის პროგნოზული მაჩვენებელი

CIN1 დაზიანების სპონტანური რეგრესის ალბათობა 80%-ია. ზოგიერთი ავტორი აღიარებს CIN1-ის პროგრესირებას CIN3-ში შემთხვევათა 10%-ში [19], ხოლო ზოგიერთი ავტორი არ ცნობს CIN 1-ის პროგრესირების შესაძლებლობას [20]. ჯერ კიდევ ბევრი დებატებია LSIL-ის მქონე ქალთა

მართვასთან დაკავშირებით, რომელიც განისაზღვრება როგორც თვითელიმინირებადი, გარდამავალი HPV ინფექციის გამოხატულება [21].

კვლევებმა დაადასტურა, რომ CIN-ის პროგრესი დადებით კორელაციაშია HPV მაღალონკოგენური ტიპებით ინფიცირებასთან [22]. ზოგიერთი კვლევის თანახმად რამოდენიმე HPV ტიპის თანაარსებობა უფრო მეტად დამახასიათებელია CIN 1-ისათვის. კომბინირებული HPV ინფექციის არსებობა ნაკლებად გვხვდება ზომიერი და მძიმე დისპლაზიების დროს, და პირიქით, CIN 1-ის შემთხვევაში ერთი კონკრეტული გენოტიპის პოზიტიურობის მაჩვენებელი ძალიან დაბალია [23-25].

ცნობილია, რომ პერსისტული მაღალონკოგენური ვირუსის გენოტიპის არსებობა დაკავშირებულია მაღალი ხარისხის დაზიანებების განვითარების უფრო დიდ რისკთან. კერძოდ, პერსისტული HPV 16 ინფექცია ცნობილია, როგორც საშვილოსნოს ყელის დაზიანების პროგრესის ყველაზე მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორი. მაღალი ხარისხის დისპლაზიის განვითარების რისკი 5-ჯერ მეტია HPV 16 გენოტიპის არსებობის დროს (OR = 4.62; 95 CI: 3,13-6,82) [23].

PAP ტესტის და HPV ტესტის ეფექტიანობის შედარება საშვილოსნოს ყელის ჯირკვლოვანი დაზიანების გამოვლენაში

საშვილოსნოს ყელის კიბოს 10-20%-ში დასტურდება ადენოკარცინომის დიაგნოზი [26,27]. ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში ეს მაჩვენებელი გაიზარდა ბრტყელუჯრედულ კარცინომასთან შედარებით, განსაკუთრებით მაღალშემოსავლიან ქვეყნებში და 40 წლამდე ასაკის ქალთა პოპულაციაში [28].

ციტოლოგიაზე დაფუძნებული სკრინინგი ნაკლებად მგრძობიარეა ჯირკვლოვანი დაზიანების გამოსავლენად, ამის შესაძლო მიზეზი შეიძლება იყოს მასალის არაადეკვატურობა (ჯირკვლოვანი დაზიანება შეიძლება ლოკალიზდებოდეს ცერვიქსულ არხში, დაფარული იყოს მეტაპლაზირებული ეპითელიუმით) ან ინტერპრეტაციის პრობლემა [29]. PAP ნაცხით გამოვლენილი ჯირკვლოვანი დაზიანებების პრევალენტობა დაბალია. სითხეზე დაფუძნებული ციტოლოგიით შესაძლებელია მეტი ჯირკვლოვანი დაზიანების გამოვლენა ჩვეულებრივ ციტოლოგიასთან შედარებით [30,31]. ერთ-ერთ კვლევაში საშვილოსნოს ყელის AIS გამოჩატარებული კონსერვატიული მკურნალობის შემდგომი საკონტროლო კვლევის დროს გამოიყენებოდა როგორც PAP ტესტი, ისე HPV ტესტი. რეზიდუალური დაზიანება აღინიშნა შემთხვევათა 40%-ში. HPV ტესტირებამ მაღალი ალბათობით შეძლო რეზიდუალური დაზიანების პროგნოზირება - OR 12.6-ით (95% CI 1.18-133.89), მხოლოდ PAP ნაცხის გამოყენებით რეზიდუალური დაზიანების გამოვლენას სტატისტიკურად სარწმუნო ღირებულება არ ჰქონდა, ხოლო PAP ნაცხის და HPV ტესტირების კომბინაციის გამოყენებამ გაცილებით უკეთესი შედეგი გამოავლინა: პირველ საკონტროლო ვიზიტზე SE-ს 90.0%, SP 50.0%, PPV 52.9% და NPV 88.9%, ხოლო შემდგომი დაკვირვებისას კი 100% SE და 100% NPV.

პირველადი HPV ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგი უფრო ეფექტურია ადენოკარცინომის პრევენციისთვის ვიდრე ციტოლოგიაზე დაფუძნებული სკრინინგი [7]. რამოდენიმე კვლევის თანახმად, HPV დნმ ტესტმა აჩვენა მაღალი მგრძობიარეობა ატიპური ჯირკვლოვანი ციტოლოგიის მქონე ქალებში, რომლებსაც ჰქონდათ თანმხლები ბრტყელუჯრედული დაზიანებაც [32].

ციტოლოგიაზე დაფუძნებული სკრინინგი ნაკლებად ეფექტურია ადენოკარცინომის პრევენციისთვის, თუმცა ეფექტურია აღრეული სტადიის ცერვიქსის ჯირკვლოვანი კიბოს გამოსავლენად. ეს დასკვნები მიღებულ იქნა სკრინინგში მონაწილე და სკრინინგში არამონაწილე ქალთა კოჰორტების შედარებით [33].

HPV ტესტის და PAP ტესტის კოტესტირების გამოყენებით შესაძლებელია მინიმუმამდე იქნეს დაყვანილი „გაპარული“ ჯირკვლოვანი დაზიანებები [34].

HPV პირველადი სკრინინგის პოტენციური ზიანი

HPV ინფექციების უმეტესობა გარდამავალია: ინფიცირებიდან 2 წლის განმავლობაში ხშირია სპონტანური ელიმინაცია, განსაკუთრებით 30 წლამდე ასაკის ქალებში [35]. HPV ტესტის სპეციფიკურობა ციტოლოგიური ტესტის სპეციფიკურობაზე დაბალია [36], რის გამოც

კოლპოსკოპიური კვლევის რეფერალი HPV სკრინინგის დროს მეტია ციტოლოგიურ სკრინინგთან შედარებით. ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, ასოცირდება ქალის ფსიქოსოციალურ და ფიზიკურ დისკომფორტთან [37] და, რაც მთავარია, შეიძლება გამოიწვიოს საშვილოსნოს ყელის პოტენციურად რეგრესირებადი ინტრაეპითელური ნეოპლაზიის (CIN) გადაჭარბებული მკურნალობა [7].

კოლპოსკოპიური კვლევის რეფერალის მაჩვენებლები, სკრინინგის პირველ რაუნდში HPV პირველადი სკრინინგის დროს განსაკუთრებით მაღალია 35 წელზე ნაკლები ასაკის ქალების შემთხვევაში [13,38]. ამასთანავე, კოლპოსკოპიის რეფერალის PPV მსგავსია ციტოლოგიური სკრინინგის მაჩვენებლისა იმ რანდომიზებულ კვლევებში, რომლებიც იყენებდა ციტოლოგიის ტრიაჟს HPV დადებითი ტესტის მქონე ქალების მართვისათვის. კოლპოსკოპიური რეფერალის მაჩვენებელი დამოკიდებულია ქალის ასაკზე: 35-54 წლის ქალებში, მეტი დაზიანებების გამოსავლენად, უპირატესი იქნება HPV ტესტირება HPV-16/18 გენოტიპირებით და ციტოლოგიური ტრიაჟით, ხოლო 55-64 წლის ქალებისთვის შეიძლება გამოყენებულ იქნას HPV ტესტირება მხოლოდ ციტოლოგიური ტრიაჟით [39,16].

ანალიზი: როგორც PAP ტესტს, ისე HPV დნმ ტესტს აქვს პოტენციური გამოავლინოს სეკ-ს განვითარების რისკი. HPV დნმ-ის ტესტი უფრო მეტი მგრძობელობით აღმოაჩენს მაღალი ხარისხის დაზიანებას და უფრო ადრე, ვიდრე ციტოლოგია და, შესაბამისად, მეტად იცავს ქალს კიბოს განვითარებისაგან [7]. HPV ნეგატიურ ქალებში CIN 3-ის და ინვაზიური კიბოს განვითარების რისკი ძალიან დაბალია სულ მცირე მომდევნო 5 წლის განმავლობაში [40,41]. ყველა კვლევაში სადაც PAP ტესტი წარმოჩენილია უფრო მაღალი სიზუსტის ტესტად, ვიდრე HPV ტესტი, ხაზგასმულად აღნიშნულია, რომ მინების შეფასება ხდებოდა ერთზე მეტი მაღალკვალიფიციური, სულ მცირე 5-წლიანი გამოცდილების მქონე ციტომორფოლოგის მიერ. საშვილოსნოს ყელის კიბოს პრობლემა მეტად აქტუალურია განვითარებადი ქვეყნებისთვის, სადაც ძნელად მისაღწევია ექიმი-ციტომორფოლოგების განსწავლა [15].

მიუხედავად იმისა, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის შესაძლებლობები გაფართოვდა და გამრავალფეროვნდა, საშვილოსნოს ყელის ციტოლოგია, პირველადი HPV ტესტირება, ისევე როგორც კო-ტესტირება, კვლავ რჩება გამართლებულ სტრატეგიად კიბოსწინა დაზიანებებისა და კიბოს გამოსავლენად.

ძალიან მნიშვნელოვანია სკრინინგ პოზიტიური ქალების მართვის შემდგომი მითითებების თანმიმდევრული დაცვა. საშვილოსნოს ყელის კიბოს არაადეკვატური სკრინინგი კვლავ რჩება მნიშვნელოვან პრობლემად მრავალ ქვეყანაში [42,43,44].

ცენტრალური და აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნებში, სკრინინგი ძირითადად ოპორტუნისტულია, კეთდება მრავალი ტესტი და, სამწუხაროდ, მაინც მაღალია სეკ-ს გვიანი სტადიების გამოვლენის მაჩვენებელი, რაც ხაზს უსვამს იმას, რომ ოპორტუნისტული სკრინინგის მოდელიდან, აუცილებლად, რაც შეიძლება მოკლე ვადებში, უნდა მოხდეს ორგანიზებულ, პოპულაციამდე დაფუძნებულ HPV სკრინინგზე გადასვლა [45] [46].

HPV პირველადი სკრინინგის უპირატესობა, ციტოლოგიურ სკრინინგთან შედარებით, პირველსავე რაუნდში გამოავლინოს CIN2+ და CIN3+ დაზიანება, არაერთი კვლევით დასტურდება.

იმისათვის, რომ პირველად HPV სკრინინგის პროგრამაში მიღწეულ იქნას ბალანსი პოტენციურ სარგებელსა და ზიანს შორის, HPV პირველადი სკრინინგი რეკომენდებულია ჩატარდეს მხოლოდ ორგანიზებული სკრინინგის პირობებში. გარდა ამისა, ვინაიდან HPV პრევალენტობა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს რისკი განსხვავებულია პოპულაციებს შორის, სკრინინგის პოლიტიკის შემუშავებისას საჭიროა ეროვნული მონაცემების გათვალისწინება და ქვეყნისთვის სპეციფიური ალგორითმის შემუშავება. მნიშვნელოვანია, ასევე, საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამებმა გამოიყენონ მხოლოდ ისეთი პირველადი HPV ტესტი, რომელიც მაღალმგრძობიარეა CIN2+ დაზიანებების გამოსავლენად და, ამასთანავე, ნაკლებად ავლენს კლინიკურად უმნიშვნელო, გარდამავალი HPV ინფექციების არსებობას. HPV ტესტირება უნდა ჩატარდეს მხოლოდ კვალიფიციურ ლაბორატორიებში, რომლებიც მონაცემილია საერთაშორისო სტანდარტების დაცვით. ამგვარად, აღნიშნული ლიტერატურული მიმოხილვის ანალიზი უჩვენებს, რომ HPV პირველადი სკრინინგის დადებით მიღწევად, ციტოლოგიურ სკრინინგთან შედარებით, შეიძლება ჩაითვალოს მისი უფრო მაღალი მგრძობელობა საშვილოსნოს ყელის, როგორც

ბრტყელუჯრედული, ისე ჯირკვლოვანი კიბოსწინარე დაზიანებების გამოვლენაში, რაც ხელს უფრო ეფექტურად შეუწყობს საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობის შემცირებას.

HPV პირველადი სკრინინგის ნაკლი მოიცავს ტესტის დადებითი შედეგების, კოლპოსკოპიაზე მიმართვიანობის და ბიოფსიების მატებას, ასევე არაპროგრესირებადი CIN2+ დაზიანებების გადაჭარბებულ გამოვლენას. ეს რისკები განსაკუთრებით გამოხატულია ახალგაზრდა ქალებში. ეს ნაკლი შესაძლებელია მნიშვნელოვნად შემცირდეს ან თავიდან იქნას აცილებული სკრინინგის შასაბამისი პოლიტიკის დანერგვით, მაგალითად, HPV სკრინინგის დანყებით არა 30 წლამდე, არამედ, 30 წელზე მეტი ასაკის ქალებში და ციტოლოგიური ტრიაჟის გამოყენებით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. Sankaranarayanan, R., Nene, B. M., Shastri, S. S., Jayant, K., Muwonge, R., & Malvi, S. G. (2011). Reply to SD Rathod's Commentary on HPV screening for cervical cancer in rural India.
3. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019 Dec;8:100170.
4. Zhang S, Batur P. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Cleve Clin J Med.* 2019 Mar;86(3):173-178.
5. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1908-1918.
6. Bedell, S. L., Goldstein, L. S., Goldstein, A. R., et al. Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sexual medicine reviews,* 2020; 8(1):28-37.
7. Ronco, G., Dillner, J., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *The lancet,* 2014; 383(9916): 524-532.
8. Arrossi, S., Thouyaret, L., Herrero, R., et al. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomized trial. *The Lancet Global Health,* 2015; 3(2):e85-e94.
9. Verdoodt, F., Jentschke, M., Hillemanns, P., et al. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening program by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European journal of cancer,* 2015; 51(16), 2375-2385.
10. Perehudoff, K., Vermandere, H., Williams, A., et al. Universal cervical cancer control through a right to health lens: refocusing national policy and programs on underserved women. *BMC international health and human rights,* 2020; 20: 1-9
11. Lorenzi, A. T., Fregnani, J. H. T., Dockter, J., et al. High-risk human papillomavirus detection in urine samples from a referral population with cervical biopsy-proven high-grade lesions. *Journal of lower genital tract disease,* 2018; 22(1), 17-20.
12. Wright Jr, T. C., Stoler, M. H., et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American journal of obstetrics and gynecology,* 2012; 206(1), 46.e1-46.e11.
13. Rijkaart, D. C., Berkhof, J., Rozendaal, L., et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *The lancet oncology,* 2012; 13(1): 78-88.
14. Leinonen, M. K., Nieminen, P., Lönnberg, S., et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomized trial in Finland. *Bmj,* 2012; 345:e7789.
15. Kang, M., Ha, S. Y., Cho, H. Y., et al. Comparison of Papanicolaou smear and human papillomavirus (HPV) test as cervical screening tools: can we rely on HPV test alone as a screening method? An 11-year retrospective experience at a single institution. *Journal of Pathology and Translational Medicine,* 2020; 54(1):112-118.

16. Ge, Y., Mody, R. R., Olsen, R. J., et al. HPV status in women with high-grade dysplasia on cervical biopsy and preceding negative HPV tests. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 2019; 8(3): 149-156.
17. Blatt, A. J., Kennedy, R., Luff, R. D., et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. *Cancer cytopathology*, 2015; 123(5): 282-288.
18. Zhao, C., Li, Z., Nayar, R., et al. Prior high-risk human papillomavirus testing and Papanicolaou test results of 70 invasive cervical carcinomas diagnosed in 2012: results of a retrospective multicenter study. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2015; 139(2):184-188.
19. Moscicki, A. B., Shiboski, S., Hills, N. K., et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *The Lancet*, 2004; 364(9446):1678-1683.
20. Chen, E. Y., Tran, A., Raho, C. J., et al. Histological 'progression' from low (LSIL) to high (HSIL) squamous intraepithelial lesion is an uncommon event and an indication for quality assurance review. *Modern Pathology*, 2010; 23(8):1045-1051.
21. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012 Jul;16(3):205-42.
22. Woodman, C. B., Collins, S., Winter, H., et al. history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *The Lancet*, 2001; 357(9271): 1831-1836.
23. Bruno, M. T., Ferrara, M., Fava, V., et al. HPV genotype determination and E6/E7 mRNA detection for management of HPV positive women. *Virology journal*, 2018; 15:1-5.
24. Smith, J. S., Lindsay, L., Hoots, B., et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International journal of cancer*, 2007; 121(3): 621-632.
25. Clifford, G. M., Smith, J. S., Aguado, T., et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 2003; 89(1): 101-105.
26. Gustafsson, L., Pontén, J., Zack, M., et al. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer causes & control*, 1997; 8:755-763.
27. Vizcaino, A. P., Moreno, V., Bosch, F. X., et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *International journal of cancer*, 2000; 86(3):429-435.
28. Bray, F., Carstensen, B., Møller, H., et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2005; 14(9):2191-99.
29. Wilbur, D. C., Chhieng, D. C., Guidos, B., et al. Epithelial abnormalities: glandular. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*, 2015; 193-240.
30. Bansal B, Gupta P, Gupta N, Rajwanshi A, Suri V. Detecting uterine glandular lesions: Role of cervical cytology. *Cytojournal*. 2016 Feb 22;13:3.
31. Costa, S., Negri, G., Sideri, M., et al. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*, 2007; 106(1):170-176.
32. Kumar, N., Gupta, R., Gupta, S. Glandular cell abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2019; 240: 68-73.
33. Castanon, A., Landy, R., Sasieni, P. D. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *International journal of cancer*, 2016; 139(5):1040-1045.
34. Miller, R. A., Mody, D. R., Tams, K. C., et al. Glandular lesions of the cervix in clinical practice: a cytology, histology, and human papillomavirus correlation study from 2 institutions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2015; 139(11):1431-1436.
35. Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N., et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature reviews Disease primers*. 2016; 2: 16086.

36. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ*. 2018 Dec 5;363:k4823.
37. Sharp L, Cotton S, Cochran C, Gray N, Little J, Neal K, Cruickshank M. After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial. *BJOG*. 2009 Oct;116(11):1506-14.
38. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, Marth C, Thigpen T, Trimble E; 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 May;21(4):750-5.
39. Bao, H., Ma, L., Zhao, Y., Song, B., et al. Age-specific effectiveness of primary human papillomavirus screening versus cytology in a cervical cancer screening program: a nationwide cross-sectional study. *Cancer Communications*, 2022; 42(3):191-204.
40. Katki, H. A., Schiffman, M., Castle, P. E., et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *Journal of lower genital tract disease*, 2013; 17: S36-S42.
41. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008 Oct 13;337:a1754.
42. Buskwofie, A., David-West, G., Clare, C. A. A review of cervical cancer: incidence and disparities. *Journal of the National Medical Association*, 2020; 112(2), 229-232.
43. MacLaughlin, K. L., Jacobson, R. M., Radecki Breitkopf, C., et al. Trends over time in Pap and Pap-HPV cotesting for cervical cancer screening. *Journal of women's health*, 2019; 28(2), 244-249.
44. Johnson, N. L., Head, K. J., Scott, S. F., Zimet, G. D. Persistent disparities in cervical cancer screening uptake: knowledge and sociodemographic determinants of Papanicolaou and human papillomavirus testing among women in the United States. *Public Health Reports*, 2020; 135(4):483-491.
45. Poljak, M., Seme, K., Maver, P. J., et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine*, 2013; 31: H59-H70.
46. Ryzhov, A., Corbex, M., Piñeros, M., et al. Comparison of breast cancer and cervical cancer stage distributions in ten newly independent states of the former Soviet Union: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 2021; 22(3):361-369.

ეთერ კილურაძე^{1,3}, თამუნა გოგოლაძე^{2,3}, თამარ ალიბეგაშვილი³

პირველადი HPV ტესტირება, როგორც საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ალტერნატიული სტრატეგია

¹ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²საქართველოს უნივერსიტეტი; ³ეროვნული სკრინინგ ცენტრი

რეზიუმე

საშვილოსნოს ყელის ციტოლოგიური კვლევა ათეული წლებია მოიაზრება, როგორც კიბოსნინა პათოლოგიების და კიბოს გამოვლენის საიმედო ტესტად. ამასთანავე, უკანასკნელი ათწლეულის განმავლობაში არაერთი რანდომიზებული კვლევით HPV ტესტი წარმოჩენილია, როგორც უფრო მაღალი მგრძობელობის და სიზუსტის ტესტი საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიების დიაგნოსტიკაში. ევროპის და აშშ-ის უახლესი გაიდლაინები მხარს უჭერს სკრინინგს HPV ტესტის გამოყენებით, რაც საშუალებას იძლევა უფრო მაღალი სიზუსტით გამოვლინდეს საშვილოსნოს ყელის კიბოსნინა პათოლოგია და კიბო, ხოლო ნეგატიური შედეგის შემთხვევაში, გაიზარდოს სკრინინგის ინტერვალი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შეგვედარებინა ციტოლოგიური და HPV სკრინინგის დადებითი და უარყოფითი მხარეები. მონაცემები მოპოვებული იქნა რეცენზირებული ლიტერატურიდან, ეროვნული რეკომენდაციებიდან. ლიტერატურული მიმოხილვის თანახმად დადგინდა, რომ HPV პირველადი სკრინინგის დადებით მიღწევად, ციტოლოგიურ სკრინინგთან შედარებით, შეიძლება ჩაითვალოს უფრო მაღალი მგრძობელობა საშვილოსნოს ყელის კიბოსნინა ბრტყელუჯრედული და ჯირკვლოვანი დაზიანების გამოვლენაში და, საბოლოოდ, საშვილოსნოს ყელის კიბოს ინციდენტობის შემცირებაში. HPV პირველადი სკრინინგის პოტენციური ზიანი ნაკლად შეიძლება ჩაითვალოს ტესტის დადებითი შედეგების, კოლპოსკოპიაზე მიმართვიანობის და ბიოფსიების რაოდენობის მატება, ასევე არაპროგრესირებადი CIN2+ დაზიანებების „გადაჭარბებული“ გამოვლენა. ეს რისკები განსაკუთრებით გამოხატულია ახალგაზრდა ქალებში. აღნიშნული ნაკლი შესაძლებელია მნიშვნელოვნად შემცირდეს ან თავიდან იქნას აცილებული სკრინინგის შასაბამისი პოლიტიკის დანერგვით, ასაკობრივი დიაპაზონის კორექციით და ციტოლოგიური ტრიაჟის გამოყენებით.



*მარიამ ლულუნიშვილი^{1,2}, ეკა კვარაცხელია^{1,3}, თინათინ ტყემალაძე^{1,2}, სანდრო სურმავა¹,
მაია გაგუა³, ეკა მაისურაძე³, ელენე აბზიანიძე¹*

შერჩეული ციტოკინების დნმ-ის მეთილირების პროფილი კისტური ფიბროზის დროს

¹თსუ მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი;

²თსუ გ.უვანიას სახელობის პედიატრიული აკადემიური კლინიკა; ³თსუ ვ.ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.06>

*MARIAM GHUGHUNISHVILI^{1,2}, EKA KVARATSKHELIA^{1,3}, TINATIN TKEMALADZE^{1,2},
SANDRO SURMAVA¹, MAIA GAGUA³, EKA MAISURADZE³, ELENE ABZIANIDZE¹*

DNA METHYLATION PROFILE OF SELECTED CYTOKINES IN CYSTIC FIBROSIS

¹TSMU Department of Molecular and Medical Genetics; ²TSMU G. Zhvania Pediatric Academic Clinic;

³TSMU V. Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology

SUMMARY

Cystic fibrosis (CF) is the most common life-shortening autosomal recessive disorder in Caucasians with an incidence of about 1:3,000 live births. The gene that encodes the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein is found on the human chromosome 7 q31.2. CF is characterized by recurrent pulmonary infections, elevated sweat chloride, pancreatic and hepatic insufficiency, intestinal abnormalities, failure to thrive, diabetes, meconium ileus (MI) and other glandular defects. Chronic airway dysfunction and inflammation are the main cause of morbidity and mortality of patients. This inflammation is characterized by an increased production of pro-inflammatory cytokines in the lung. The aim of the presented study is to identify the methylation status of the promoters of inflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-8, TNF α IL-10) and quantitative analysis of these cytokines in cystic fibrosis patients. DNA methylation analysis of cytokine promoters was performed by the methylation-specific polymerase chain reaction. DNA fragments were amplified using specific primers for methylated or unmethylated DNA. Methylation analysis revealed statistically significant hypomethylation of IL-8 and TNF α gene promoter regions, whereas IL-10 gene promoter CpG sites were hypermethylated in cystic fibrosis patients compared to control individuals. In conclusion, identification of disease-modifying epigenetic factors at early stages of disease crucial for finding new therapeutic solutions and personalized approach in treatment of patients with Cystic Fibrosis.

Keywords: DNA, methylation profile, cytokines, Cystic Fibrosis

კისტური ფიბროზი (CF) ყველაზე ხშირი აუტოსომურ-რეცესიული დაავადებაა თეთრკანიან პოპულაციას შორის, რომელიც გამონვეულია კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული მარეგულირებელი (*CFTR*) გენის მუტაციით [1]. ძირითადი პათოლოგიური პროცესი, რომელიც ავადობის სიმძიმეს და დაავადების ლეტალობას განაპირობებს, არის სასუნთქი გზების დისფუნქცია და მასთან დაკავშირებული ქრონიკული ანთებითი პროცესები [2]. კისტური ფიბროზის გამომწვევი *CFTR* გენის ყველაზე ხშირი მუტაციაა (~60-70%) F508del, რომლის დროსაც პროცესინგის დეფექტის გამო ცილის ძალზე მცირე რაოდენობა ექსპრესირდება მემბრანაზე [3]. საქართველოში 2012-2017 წლებში ნეონატალური სკრინინგის ფარგლებში კისტური ფიბროზით დიაგნოზირებულ პაციენტებში გამოვლინდა 1677delTA მუტაციის მაღალი სიხშირე [4], რაც შესაძლებელია დამფუძნებლის ეფექტით იყოს განპირობებული.

სასუნთქი გზების დაავადება კისტური ფიბროზის დროს ხასიათდება ქრონიკული ინფექციით და ანთებით, სადაც დომინირებს ნეიტროფილების ინფილტრაცია. ამ დროს გაზრდილია ანთებითი ციტოკინების და მედიატორების სინთეზი. რამდენიმე კვლევამ დაადასტურა, რომ ნახველსა და ბრონქოალვეოლური ამორეცხვის შედეგად მიღებულ სითხეში (BALF) ანთებითი ციტოკინების, როგორცაა ინტერლეიკინ-1 (IL-1), ინტერლეიკინ-6 (IL-6), ინტერლეიკინ-8 (IL-8), და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF α), კონცენტრაცია მომატებულია კისტური ფიბროზით დაავადებულ პაციენტებში [5]. მათ სინთეზს ხელს უწყობს ტრანსკრიფციის ფაქტორი NF- κ B, რომელიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს უჯრედშიდა სიგნალების გადაცემაში ანთებითი ციტოკინების წარმოქმნის დროს [6]. IL-10, IL-1-ის რეცეპტორის ანტაგონისტი ცილა (IRAP) და ხსნადი TNF α რეცეპტორი (TNFsR) ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინებია, რომლებიც შედარებით დაქვეითებულია CF სასუნთქი გზების უჯრედებში [7]. IL-10-ის ძირითადი მოქმედება გამოიხატება I- κ B-ს, NF- κ B ინჰიბიტორის, სინთეზის გაზრდაში. IL-10-ის დაქვეითება იწვევს ანთებითი ციტოკინების გაზრდას NF- κ B-ს დაქვეითებული ინჰიბირების გამო [8].

კისტური ფიბროზის ვარიანტული მანიფესტაცია, თუნდაც ერთი და იგივე გენოტიპის მქონე ინდივიდებში ბადებს ეჭვს, რომ *CFTR* გენის ფუნქციაზე და დაავადების ფენოტიპზე გავლენას ახდენს სხვა, გენეტიკური თუ ეპიგენეტიკური, მოდიფიკატორები [9,10]. ჩვენს მიერ წინა კვლევებში დადასტურდა დნმ-ის გლობალური მეთილირების და ინტერსპერსული ბირთვული ელემენტების მეთილირების ცვლილებები კისტური ფიბროზის დროს [11,12]. წარმოდგენილი კვლევის მიზანია ანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების (IL-8, TNF α , IL-10) პრომოტორების მეთილირების დონეების იდენტიფიცირება და აღნიშნული ციტოკინების რაოდენობრივი ანალიზი კისტური ფიბროზით დაავადებულ პაციენტებში.

კვლევის მასალა და მეთოდები. კვლევაში მონაწილეობდა კისტური ფიბროზით დაავადებული 16 პაციენტი (ასაკი: 5 ± 5.8) და 16 ჯანმრთელი პირი. კვლევა ნებადართულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომისიის მიერ. საკვლევი და საკონტროლო ინდივიდების უფლებამოსილმა წარმომადგენლებმა ხელი მოაწერეს ინფორმირებული თანხმობის ფორმას. ყველა პაციენტი გენოტიპირებული იყო *CFTR* გენის მიხედვით. შერჩეული პაციენტების გენოტიპები იყო შემდეგი: 1677 delTA და delF508 ჰომოზიგოტები და 1677delTA/delF508 კომპაუნდ-ჰეტეროზიგოტები. კვლევაში გამოყენებულ იქნა კისტური ფიბროზით დაავადებული პაციენტების და ჯანმრთელი მოხალისეების ვენიდან აღებული პერიფერიული სისხლიდან მიღებული CD4+ T-ლიმფოციტები.

გენომური დნმ-ის იზოლირება T-ლიმფოციტებიდან. დნმ-ის ექსტრაქცია განხორციელდა დნმ-ის ექსტრაქციის რეაქტივების ნაკრებით Blood and tissue mini kit-ით (Qiagen, Germany) მწარმოებლის პროტოკოლის მიხედვით.

დნმ-ის დამუშავება ბისულფიტით. დნმ-ის მეთილირების შესწავლა მოხდა ბისულფიტით დამუშავების გზით სტანდარტული რეაქტივების ნაკრების საშუალებით (EpiTect Fast DNA Bisulfite Kit, Qiagen, USA), რის შედეგადაც არამეთილირებული ციტოზინი ურაცოლად გარდაიქმნება, ხოლო მეთილირებული ციტოზინი (5 მეთილციტოზინი) უცვლელად შენარჩუნდება.

ციტოკინების რაოდენობრივი ანალიზი. საკვლევი და საკონტროლო პირების უჯრედული კულტურის ციტოკინების რაოდენობრივი ანალიზი განხორციელდა ELISA მეთოდით, მწარმოებლის პროტოკოლის მიხედვით (Abcam, USA)

ციტოკინების დნმ-ის მეთილირების პროფილირება მეთილირება სპეციფიკური PCR-ით. ციტოკინების პრომოტორების დნმ-მეთილირების ანალიზი განხორციელდა მეთილირება სპეციფიკური პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით. დნმ-ის ფრაგმენტები ამპლიფიცირებული იქნა სპეციფიკური პრაიმერების გამოყენებით მეთილირებული ან არამეთილირებული დნმ-ისთვის (ცხრ.1). თითოეული რეაქციისთვის გამოყენებული იქნა ბისულფიტით დამუშავებული 100ნგ დნმ, 1 mM თითოეული პრაიმერი, 1X მასტერ მიქსი, საბოლოო მოცულობა 25მკლ. PCR-პირობები იყო შემდეგი: 95°C X 5 წთ.; 30 ციკლი X (95°C X 45 წმ, 47°C (IL-8), 57°C(TNFα), 50°C(IL-10)X 45 წმ, 72°C X 45 წმ); და 72°C X 7 წთ. მიღებული პროდუქტის ანალიზი განხორციელდა 3%-იანი აგაროზას გელის გამოყენებით.

ცხრილი 1. მეთილირება სპეციფიკური PCR-ისთვის გამოყენებული პრაიმერები

	IL-8	TNFα	IL-10
mF(5'-3')	AAAATTTTCGTTATATTTCG	TTAGAAGATTTTTTCGGAATC	GGGATTATAGGTATTTGTTATTATGT
mR(5'-3')	TCCGATAACTTTTTATATCAT	TATCTCGATTTCCTCCATCG	AAAAAATCTACCTCCCTTATCAAA
uF(5'-3')	AAAATTTTGTATATTTTTG	GGTTTAGAAGATTTTTTGGAAAT	GGGATTATAGGTATTTGTTATTACGT
uR (5'-3')	TCCAATAACTTTTTATATCAT	TCTATCTCAATTTCTTCTCCATCAC	AAAAAATCTACCTCCCTTATCGAA
CpG საიტები	-136	-245, -239	-408, -387, -385, -355
ამპლიკონის ზომა	173 bp	120 bp	187 bp

mF, მეთილირებული ფორვარდ პრაიმერი; mR, მეთილირებული რევერს პრაიმერი; uF, არამეთილირებული ფორვარდ პრაიმერი; uR არამეთილირებული რევერს პრაიმერი; bp, ფუძე ნუკლეოტი.

სტატისტიკური ანალიზი. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS პროგრამული უზრუნველყოფის 17.0 ვერსიის გამოყენებით (SPSS, Chicago, IL, USA). რაოდენობრივი მონაცემები წარმოდგენილი იყო, როგორც საშუალო ± სტანდარტული გადახრა (SD). P მნიშვნელობა <0.05 ჩაითვალა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად.

მიღებული შედეგები: პაციენტების კლინიკური და დემოგრაფიული მახასიათებლები მოცემულია ცხრილში 2. კისტური ფიბროზით დაავადებული ყველა პირი გენოტიპირებული იყო *CFTR* გენის მიხედვით. პაციენტების სტრატეფიკაცია განხორციელდა მათი გენოტიპების შესაბამისად.

ცხრილი 2. პაციენტების კლინიკურ-დემოგრაფიული მახასიათებლები

პაციენტების რაოდენობა	16		
სქესი n	მამრობითი 7	მდედრობითი 9	
ასაკი (წლის) mean ± SD	5±4.8		
ასაკი დიაგნოზის დასმის დროს mean ± SD	2±1.6		
ეთნიკურობა	ქართველი		
ილუუსი	დიახ 12%	არა 88%	
ოფლში ქლორის შემცველობა mean ± SD	68.42±10.8 მმოლ/ლ		
განავალში ელასტაზის დონე	დაქვეითებული 23%	ნორმა 5 %	არ არის ცნობილი 72%
ქრონიკული სასუნთქი გზების ინფექციები	დიახ 68%	არა 32%	
<i>P.aeruginosa</i> ქრონიკული ინფექცია	დადებითი 40%	უარყოფითი 23%	არ არის ცნობილი 37%
CFTR მუტაცია	1677delTA ჰომოზიგოტი 4 პაციენტი delF508	ჰომოზიგოტი 2 პაციენტი 1677delTA/delF508	კომპაუნდი ჰეტეროზიგოტი 10 პაციენტი

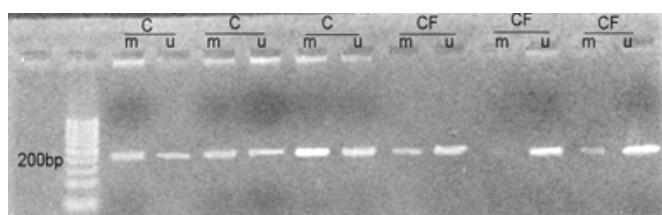
კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ IL-8 და TNF α -ს შრატის დონე CF პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. გარდა ამისა, CF-ის მქონე პირებს IL-10-ის დონე დაქვეითებული ჰქონდათ კონტროლთან შედარებით (P=0.004) (ცხრ. 3).

ცხრილი 3. ციტოკინების რაოდენობრივი ანალიზი

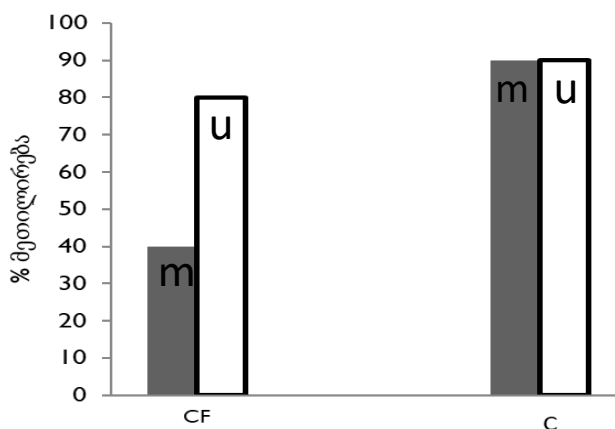
	ჯანმრთელი კონტროლები	კისტური ფიბროზი	P
IL-8 (pg/ml)	8.0 \pm 4.1	24 \pm 5.1	0.0002
TNF α (pg/ml)	14.9 \pm 12.1	115.8 \pm 20.4	0.0001
IL-10(pg/ml)	15.8 \pm 5.1	5.6 \pm 3.4	0.004

ციტოკინების პრომოტორის მეთილირების ანალიზით დადგინდა, რომ CF პაციენტების CD4+ T ლიმფოციტებში როგორც IL-8-ს, ასევე TNF α -ს გენების პრომოტორული რეგიონები მნიშვნელოვნად იყო ჰიპომეთილირებული ჯანმრთელ კონტროლებთან შედარებით (სურ. 1, ცხ. 4).

(A)



(B)



სურათი 1. (A) IL-8-ის ბენდები მეთილირება სპეციფიკური პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით. C, კონტროლი; CF, კისტური ფიბროზი; M, მეთილირებული; U, არამეთილირებული. (B) IL-8 გენის პრომოტორის მეთილირების დონეები ანტი-CD3/ანტი-CD28 სტიმულირებულ CD4+ T- უჯრედებში კისტური ფიბროზით დაავადებული პირებიდან და ჯანმრთელი სუბიექტებიდან.

ანთების სანინალმდეგო ციტოკინის, IL-10-ის, პრომოტორის მეთილირების ანალიზმა გამოავლინა, რომ -408, -387, -385, -355 რეგიონის CpG საიტები სტატისტიკურად სარწმუნოდ იყო ჰიპერმეთილირებული დაავადებულ პაციენტებში ჯანმრთელებთან შედარებით (ცხრ. 4).

ცხრილი 4. პრომოტორის მეთილირების ანალიზი

პრომოტორული რეგიონის მეთილირებული CpG-ს დონეები (%)			
	ჯანმრთელი კონტროლები	კისტური ფიბროზი	P
IL-8	80 \pm 10.1	40 \pm 12.8	0.045
TNF α	71 \pm 15.2	23 \pm 11.2	0.001
IL-10	15 \pm 7.5	48 \pm 13.5	0.002

მიღებული შედეგების განხილვა და დასკვნები: CF-ის დროს ანთების ყველაზე დამახასიათებელი თვისება სასუნთქ გზებში ნეიტროფილების ინფილტრაციაა. ანთებითი მედიატორების და პროტეაზების გადაჭარბებული გამოთავისუფლება მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ქსოვილის დაზიანებაში. დაავადების გამომწვევ პათოგენზე იმუნური უჯრედების აბერანტული პასუხები, სავარაუდოდ, განპირობებულია ანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების დისბალანსით [5]. CF-ის უჯრედული ხაზები წარმოქმნის უფრო მეტ ანთებით ციტოკინებს ვიდრე ანთების საწინააღმდეგო *Pseudomonas aeruginosa*-ზე საპასუხოდ. CF-ის მქონე პაციენტებში შემცირებულია IL-10-ის დონე ჯანმრთელ კონტროლებთან შედარებით [8].

წარმოდგენილ კვლევაში ჩვენს მიერ შესწავლილ იქნა ანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების პრომოტორის მეთილირების დონეები. როგორც მოსალოდნელი იყო, მეთილირების ანალიზით გამოვლინდა IL-8-ს და TNF α -ს გენების პრომოტორული უბნების სტატისტიკურად სარწმუნო ჰიპომეთილირება, მაშინ როცა IL-10 გენის პრომოტორის CpG საიტები ჰიპერმეთილირებული იყო კისტური ფიბროზით დაავადებულებში საკონტროლო ინდივიდებთან შედარებით.

კისტური ფიბროზის პათოფიზიოლოგიაში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ციტოკინების სეკრეციის დისბალანსს. ბოლოდროინდელმა კვლევებმა დაადასტურა ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციების როლი ანთებითი დაავადებების, მათ შორის, კისტური ფიბროზის დროს [9,11]. ამრიგად, დაავადების ადრეულ ეტაპზე დაავადების მამოდიფიცირებელი ეპიგენეტიკური ფაქტორების გამოვლენა გადამწყვეტია კისტური ფიბროზით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის ახალი თერაპიული გზების ძიებისთვის და პერსონალიზებული მიდგომების შესამუშავებლად.

კვლევა განხორციელდა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მხარდაჭერით (გრანტი #FR-22-2601)

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. Sep 8;245(4922):1073–1080.
2. Hartl D., Gaggar A., Bruscia E., Hector A., Marcos V., Jung A., Greene C., McElvaney G., Mall M., Döring G. (2012) Innate immunity in cystic fibrosis lung disease; *J of Cystic Fibrosis*. 11(5):363–382.
3. Farinha CM, Amaral MD. Most F508del-CFTR is targeted to degradation at an early folding checkpoint and independently of calnexin. *Mol Cell Biol* 2005; 25:5242-5252.
4. Khurtsilava I., Kvlividze O., Parulava Ts., Margvelashvili L. (2020) CFTR mutations and clinical manifestations in children diagnosed after neonatal screening. *J. Exp and clinical medicine*, 2:39-44.
5. Yaqin Xu and Stefan Worgall (2012). Immune Dysfunction in Cystic Fibrosis, *Cystic Fibrosis - Renewed Hopes Through Research*, Dr. Dinesh Sriramulu (Ed.), ISBN: 978-953-51-0287-8,
6. Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004 Dec;3(4):223-31. doi: 10.1016/j.jcf.2004.06.006. PMID: 15698939.
7. Taggart C, Coakley RJ, Greally P, Canny G, O'Neill SJ, McElvaney NG. Increased elastase release by CF neutrophils is mediated by tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L33–41.
8. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991;147:3815–22.
9. Magalhães, M., Rivals, I., Claustres, M. et al. DNA methylation at modifier genes of lung disease severity is altered in cystic fibrosis. *Clin Epigenet* 2017; 9:19.
10. Pineau F, Caimmi D, Taviaux S, Reveil M, Brosseau L, Rivals I, Drevait M, Vachier I, Claustres M, Chiron R, De Sario A. DNA Methylation at ATP11A cg11702988 Is a Biomarker of Lung Disease Severity in Cystic Fibrosis: A Longitudinal Study. *Genes*. 2021; 12(3):441.
11. Ghughunishvili M., SurmavaS., Tkemaladze T., Gagua M., Abzianidze E., Kvaratskhelia E. DNA methylation profile in Cystic Fibrosis patients with C677T variant of MTHFR gene2020, *European Journal of Human Genetics*. 2020; 28:740-741.

მარიამ ლულუნიშვილი ^{1,2}, ეკა კვარაცხელია ^{1,3}, თინათინ ტყემალაძე ^{1,2}, სანდრო სურმავა ¹,
მაია ვაგუა ³, ეკა მასურაძე ³, ელენე აბზიანიძე ¹

შერჩეული ციტოკინების დნმ-ის მეთილირების პროფილი კისტური ფიბროზის დროს

¹ თსსუ მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტი;

² თსსუ გ.უვანიას სახელობის პედიატრიული აკადემიური კლინიკა; ³ თსსუ ვ.ბახუტაშვილის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

რეზიუმე

კისტური ფიბროზი (CF) არის სიცოცხლისთვის საშიში, ყველაზე გავრცელებული აუტოსომური რეცესიული დაავადება თეთრკანიან პოპულაციაში, რომლის სიხშირეა დაახლოებით 1:3000. გენი, რომელიც კოდირებს კისტური ფიბროზის ტრანსმემბრანული გამტარობის მარეგულირებელ (CFTR) ცილას, გვხვდება 7 q31.2 ქრომოსომაზე. CF ხასიათდება სასუნთქი გზების მორეციდივე ინფექციებით, მომატებული ქლორიტ ოფლში, პანკრეასის და ღვიძლის უკმარისობით, ნანლავის ანომალიებით, დიაბეტით, მეკონიუმის გაუვალობით (MI) და სხვა სიმპტომებით. სასუნთქი გზების ქრონიკული დისფუნქცია და ანთება პაციენტების ავადობისა და სიკვდილიანობის ძირითადი მიზეზია. ამ ანთებას ახასიათებს ფილტვებში ანთებითი ციტოკინების გაზრდილი სინთეზი. წარმოდგენილი კვლევის მიზანია ანთებითი და ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების (IL-8, TNF α IL-10) პრომოტორების მეთილირების დონეების იდენტიფიცირება და ამ ციტოკინების რაოდენობრივი ანალიზი კისტური ფიბროზით დაავადებულ პაციენტებში. ციტოკინების პრომოტორების დნმ-ის მეთილირების ანალიზი განხორციელდა მეთილირება სპეციფიკური პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით. დნმ-ის ფრაგმენტები ამპლიფიცირდა მეთილირებული ან არამეთილირებული დნმ-ის სპეციფიკური პრაიმერების გამოყენებით. მეთილირების ანალიზმა გამოავლინა IL-8 და TNF α გენის პრომოტორული რეგიონების სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ჰიპომეთილირება, მაშინ როცა IL-10 გენის პრომოტორის CpG საიტები ჰიპერმეთილირებული იყო კისტური ფიბროზით დაავადებულ პაციენტებში საკონტროლო პირებთან შედარებით. ამრიგად, დაავადების ადრეულ ეტაპზე დაავადების მამოდიფიცირებელი ეპიგენეტიკური ფაქტორების იდენტიფიკაცია გადამწყვეტია კისტური ფიბროზით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის ახალი თერაპიული გზების ძიებისთვის და პერსონალიზებული მიდგომების შესამუშავებლად.



NAILE JIKHASHVILI ^{1,2}, NINO SHARASHENIDZE ^{3,4}, IRAKLI KHUNDADZE ^{3,5}

THE DEVELOPMENT OF SENSORINEURAL HEARING LOSS IN PATIENTS WITH COVID-19: A CASES REPORT AND REVIEW

¹Clinic “Kani”, ²BAU University, ³Khechinashvili Clinic, ⁴SDASU, ⁵D.Tvildiani University

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.07>

ნაილე ჯიხაშვილი ^{1,2}, ნინო შარაშენიძე ^{3,4}, ირაკლი ხუნდაძე ^{3,5}

COVID-19 გადატანილ პაციენტებში სმენის დისფუნქციის შეფასება და აღწერა

¹კლინიკა „კანი“, ²BAU-ს უნივერსიტეტი; ³ხეჩინაშვილის სახელობის კლინიკა, ⁴სდასუ;

⁵დ.ტვილდიანის სახელობის უნივერსიტეტი

რეზიუმე

კორონავირუსის დაავადება 2019 (COVID-19) პირველად ჩინეთში 2019 წლის დეკემბერში გამოვლინდა და ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციამ (WHO) პანდემიად გამოაცხადა. ამ დაავადების სიმპტომები იყო ხველა, ყვლის ტკივილი, ცხვირით გაძნელებული სუნთქვა, ცნოსვითი დისფუნქცია, ყველა ეს სიმპტომი ფართოდ იყო აღწერილი თანამედროვე ლიტერატურაში. ცნოსვითი და/ან გემოს

დისფუნქციის გარდა SARS-CoV-2 ინფექციამ შეიძლება გამოიწვიოს ნევროლოგიური გართულებები, როგორცაა სმენის დაქვეითება, ხმაური ყურებში და/ან თავბრუსხვევა.

კვლევის მიზანი იყო COVID-19 გადატანილ პაციენტებში სმენის დისფუნქციის შეფასება და აღწერა. 2022 წლის მარტიდან აგვისტომდე გამოკვლეული იყო 24 პაციენტი, მათ დაუდგინდათ მსუბუქი და საშუალო ხარისხის COVID-19, რაც დადასტურდა PCR-ტესტით. გამოჯანმრთელებიდან 2-3 კვირის შემდეგ პაციენტები ამბულატორიულად ენვიფენ ოტორინოლარინგოლოგს ყურში ხმაურის და სმენის დაქვეითების ჩივილით. შედეგების შეფასება განხორციელდა პაციენტების ანამნეზის (სუბიექტური მონაცემები) და ოტოსკოპიის და აუდიომეტრიის მონაცემების (ობიექტური მონაცემები) გათვალისწინებით. აღსანიშნავია, რომ სმენის ფუნქციის დარღვევაში დაავადების სიმძიმე არ არის გადამწყვეტი და COVID-19 უსიმპტომო მიმდინარეობის შემთხვევაშიც კი, შეიძლება განვითარდეს ნეიროსენსორული სმენაჩლუნგობა და ტინიტუსი.

Introduction. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first detected in China in December 2019 and declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020 [1]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a major pandemic.

Reported symptoms of COVID-19 included cough (67.8%), fever (43.8%), increased sputum production (33.7%), sore throat (13.9%), and nasal congestion (4.8%) [2]. Some patients had only hyposmia and dysgeusia as initial symptoms. Olfactory dysfunction (OD), including anosmia and hyposmia, is particularly pronounced among these symptoms in patients with COVID-19 and all these clinical symptoms are widely described in modern literature [3,4,5,6].

In addition to olfactory and/or gustatory dysfunction, SARS-CoV-2 infection can lead to neurological complications such as hearing loss, tinnitus, and/or dizziness. Despite extensive research, the mechanisms and duration of the diverse neurological symptoms of COVID-19 remain unclear, as do the pathogenesis that may underlie them. Direct toxic damage to the central nervous system, as well as immunological and hypoxic mechanisms, have been discussed in connection with SARS-CoV-2 [7]. But the impact of COVID-19 on the auditory system has received little attention so far.

In this article, we would like to consider the complaints and symptoms associated with the auditory function that occur in the post-infection period in patients who have had this disease. And also, to investigate and characterize the symptoms - tinnitus and hearing loss that occur after the elimination of coronavirus infection, and their relationship with the severity of the disease.

Materials and methods. The aim of the study was to evaluate, investigate and characterize the presence of symptoms such as tinnitus and sensorineural hearing loss in patients who had Covid-19, and to identify the relationship of these symptoms with the severity of the disease.

We retrospectively analyzed from the period March-August 2022 the subjective and objective data of 24 patients who consulted a laryngologist with complaints of tinnitus and/or hearing loss after covid-19. In all patients, the diagnosis of Covid-19 was confirmed by a PCR test. The severity of the disease was mild to moderate.

Patients turned to the laryngologist with the corresponding complaints on an outpatient basis, 2-3 weeks after infection. Patients were evaluated taking into account subjective (history and complaints of patients) and objective (otoscopic picture, tone audiometry) data.

Results. A total of 24 patients (14 women and 10 men) with complaints of tinnitus and/or hearing loss were studied, aged 18 to 75 years.

Of these, only 6 patients aged 18 to 32 complained of tinnitus after suffering from covid-19. There were no hearing complaints in these patients. The objective data of these patients corresponded to the norm, i.e., otoscopic picture and audiogram were within normal limits. The symptom of tinnitus in these patients appeared during the illness and persisted in the period after recovery.

Among those studied, 14 patients aged 45 to 75 complained of hearing loss and tinnitus immediately after covid-19 disease. Notably, these patients did not complain of hearing or tinnitus prior to covid-19. The otoscopic picture was within the normal range. But on the audiogram, there was mild or moderate hearing loss of the neurosensory type.

And only in 4 patients aged 68 to 75 years there was a deterioration in hearing and a change in the height of tinnitus in the post-infection period. These patients were diagnosed with mild to moderate

sensorineural hearing loss prior to covid-19. The otoscopic picture was within the normal range. The audiogram in all cases showed sensorineural hearing loss. Only one patient had the opportunity to compare both audiograms (the new one taken after the illness and the old one made 2 years before the disease), where there was a decrease in hearing by 10 dB compared to the original audiogram made 2 years before the illness.

Discussion. We know that common causes of acquired SNHL include: labyrinth infections, labyrinth or VIII nerve injury, ototoxic drugs, presbycusis, Ménière's disease, acoustic neuroma, and systemic disorders such as diabetes mellitus, hypothyroidism, kidney disease, autoimmune disease, etc. [8].

During the pandemic, it was repeatedly found in the literature that the course of COVID-19 infection can be complicated by a variety of neurological manifestations. Cases of sensorineural hearing loss (SNHL), tinnitus and/or dizziness have been described during and after exposure to COVID-19 [9].

To date, various hypotheses have been proposed to explain the etiopathogenesis of neurological symptoms that occur during the acute and post-acute phases of infection. Damage to the auditory-vestibular system during SARS-CoV2 infection may be associated with direct damage to the structures of the inner ear or with a virus-mediated immune response. Blood vessels, lymphatics and nerves, and in some cases the meninges (as suggested by Degen et al. [8]), have been proposed as entry routes for the virus [10].

Since the inner ear is vulnerable to viruses, sensorineural hearing loss (SNHL) occurs after infection with SARS-CoV-2, often leading to long-term morbidity and poor quality of life. The high level of chemosensory disturbances in patients with COVID-19 confirms the features of the neuroinvasiveness of SARS-CoV-2, and the olfactory nerve may represent the point of entry of the virus into the central nervous system [10-13], [abstract from Sensorineural Hearing Loss Post-COVID-19 Infection: An Update].

It is likely that many factors or a combination of mechanisms may be involved in the etiopathogenesis of various symptoms, including SNHL. They may consist of hypoxia, immune-mediated injury, coagulation disorders, and direct viral invasion/damage [14].

Despite the pathogenesis and various mechanisms of sensory hearing loss for the diagnosis of SNHL in the first place, a detailed history is necessary. It is important to know whether the disease is congenital or acquired, stationary or progressive, associated with other syndromes or not, involvement of other family members, and possible other etiological factors. An accurate history, including previous audiological events, is critical to guide the clinician in determining etiopathogenesis. To confirm this disease, it is necessary to determine the severity of deafness (mild, moderate, moderate, severe, deep or total). This can be clarified with audiometry. And also, an important role is played by determining the location of the lesion, i.e., cochlear, retrocochlear or central, which means CT or MRI of the temporal bone, as well as a number of laboratory tests: blood tests (leukemia), blood sugar (diabetes), serology for syphilis, thyroid function (hypothyroidism), kidney function tests and etc.

And all of these actions are aimed at early detection of SNHL, as steps can be taken to halt its development, reverse or halt it, or start an early rehabilitation program much needed for communication (lectures).

Before postulating an association with SARS-CoV-2, the above should always be ruled out and a temporal correlation between infection and onset of hearing loss should be established. If there is one, then at the peak of the infection, hearing loss is likely to occur, the bright signs of which are high fever and malaise. Probably, during this period, the hematolabyrinth barrier is destroyed. Sometimes an antigen-antibody complex or an immune response to a viral infection can cause sensory hearing loss during the downstream course of the infection. Thus, the onset of hearing loss within 3 or 4 weeks of Covid-19 disease may be due to infection [15] which requires a more detailed study of the relationship between these two diseases.

Conclusions. One of the causes of hearing loss and, in particular, sensorineural hearing loss are viral and bacterial diseases. Accordingly, COVID-19, as a viral infection, and SARS-CoV-2 are the cause of sensorineural hearing loss and tinnitus. It is noteworthy that the severity of the course of the coronavirus infection is not decisive in the development of disturbances in the sound-conducting

function. That is, even with a mild course of COVID-19, the virus can adversely affect the organ of hearing, leading to tinnitus and hearing loss.

To diagnose sensorineural hearing loss and identify a connection with Covid, a detailed history taking is necessary, it is imperative to conduct audiometry and, if necessary, determine the location of a possible lesion, perform CT and MRI. In patients with a previous diagnosis of non-sensory hearing loss, a comparison of the early and new audiograms is necessary to determine the level of hearing loss.

Further study of the relationship between Covid and sensory hearing loss is necessary for timely diagnosis and initiation of treatment in order to avoid hearing loss in patients and the development of tinnitus, which leads to a deterioration in the quality of life.

References:

1. Khaled Habas, Chioma Nganwuchu, Fanila Shahzad, Rajendran Gopalan, Mainulb Haque, Sayeeda Rahman, Anwarul Azim Majumder, Talat Nasim. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19), Expert Review of Anti-infective Therapy. 2020; 18-12, 1201-1211.
2. Chen-Yu Chien, Jeng-Yih Wu, Ling-Frng Wang. Proactive measures for the pandemic COVID-19 infection in outpatient clinics of Otolaryngology Department. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2020; 36(6):473-474.
3. Xiangming Meng, Yanzhong Deng, Zhiyong Dai, Zhisheng Meng COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. Am J Otolaryngol. 2020 September-October, 41(5):102581.
4. Guan W.J., Ni Z. Y., Hu Y., Liang W. H., Ou C. Q., He J.X., Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382: 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
6. Marchese-Ragona R., Ottaviano G., Nicolai P., Vianello A., Carecchio M. Sudden hyposmia as a prevalent symptom of COVID-19 infection. medRxiv.2020 doi:10.1101/2020.04.06.20045393. Apr.7.
7. Chern, A., Famuyide, A.O., Moonis, G., Lalwani, A.K. Bilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss and Intralabyrinthine Hemorrhage in a Patient with COVID-19. Otol. Neurotol. 2020, 42, e10–e14.
8. Degen C, Lenarz T, Willenborg K. Acute Profound Sensorineural Hearing Loss After COVID-19 Pneumonia. Mayo Clin Proc. 2020 Aug;95(8):1801-1803. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.034.
9. Lamounier P, Franco Gonçalves V, Ramos HVL, Gobbo DA, Teixeira RP, Dos Reis PC, Bahmad F Jr, Cândido Costa C. A 67-Year-Old Woman with Sudden Hearing Loss Associated with SARS-CoV-2 Infection. Am J Case Rep. 2020 Nov 3;21:e927519. doi: 10.12659/AJCR.927519.
10. Ricciardiello, F.; Pisani, D.; Viola, P.; Cristiano, E.; Scarpa, A.; Giannone, A.; Longo, G.; Russo, G.; Bocchetti, M.; Coppola, C.; et al. Sudden Sensorineural Hearing Loss in Mild COVID-19: Case Series and Analysis of the Literature. Audiol. Res. 2021, 11:313–326.
11. Gerstacker K, Speck I, Riemann S, Aschendorff A, Knopf A, Arndt S. Deafness after COVID-19? HNO. 2021 Aug; 69(Suppl 2):92-95. doi: 10.1007/s00106-021-01041-0.
12. Shah S, Rocke J, France K, Izzat S. Sudden sensorineural hearing loss in COVID-19: A case series from the Wrightington, Wigan and Leigh Teaching Hospitals, United Kingdom. Med J Malaysia. 2021 Aug; 76(Suppl 4):55-59.
13. Pokharel S, Tamang S, Pokharel S, Mahaseth RK. Sudden sensorineural hearing loss in a post-COVID-19 patient. Clin Case Rep. 2021 Oct 17;9(10):e04956. doi: 10.1002/ccr3.4956.
14. Magro CM, Mulvey J, Kubiak J, Mikhail S, Suster D, Crowson AN, Laurence J, Nuovo G. Severe COVID-19: A multifaceted viral vasculopathy syndrome. Ann Diagn Pathol. 2021 Feb;50:151645. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151645.
15. Satar B. Criteria for establishing an association between Covid-19 and hearing loss. Am J Otolaryngol. 2020 Nov-Dec 2020; 41(6):102658. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102658.

NAILE JIKHASHVILI^{1,2}, NINO SHARASHENIDZE^{3,4}, IRAKLI KHUNDADZE^{3,5}

THE DEVELOPMENT OF SENSORINEURAL HEARING LOSS IN PATIENTS WITH COVID-19: A CASES REPORT AND REVIEW

¹Clinic "Kani", ²BAU University, ³Khechinashvili Clinic, ⁴SDASU, ⁵D.Tvildiani University

SUMMARY

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first detected in China in December 2019 and declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. Reported symptoms were cough, sore throat, nasal congestion, and olfactory dysfunction and all these clinical symptoms were widely described in modern literature. In addition to olfactory and/or gustatory dysfunction, SARS-CoV-2 infection can lead to neurological complications such as hearing loss, tinnitus, and/or dizziness. Despite extensive research, the mechanisms and duration of the diverse neurological symptoms of COVID-19 remain unclear, as do the pathogenesis that may underlie them.

The aim of this study was evaluating and describe hearing disfunctions in post-Covid-19 patients. 24 patients were studied between March and August 2022. All patients were diagnosed with mild-to-moderate Covid-19, as confirmed by a PCR test. Recovered patients visited to the laryngologist on an outpatient basis 2-3 weeks after the disease with complaints of tinnitus and hearing impairment. The evaluation of the results was carried out taking into account the anamnesis of patients (subjective data) and otoscopy and audiometry data (objective data). It is noteworthy that the severity of the course of the coronavirus infection is not decisive in the development of disturbances in the sound-conducting function. That is, even with an asymptomatic course of COVID-19, the virus can adversely affect the hearing organ, leading to hearing loss and tinnitus.

Keywords: Covid-19, sensorineural, hearing loss, tinnitus



დავით ჩხიკვიშვილი, ირაკლი ჩხიკვიშვილი, ნუნუ გოგია, მანანა ესაიაშვილი
ციტრუსის ეთერზეთების ანტიკანცეროგენული პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების
დაყოფა მაღალი წნევის სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით

თსსუ, ვლ. ბახუტაშვილის სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.08>

DAVIT CHKHIKVISHVILI, IRAKLI CHKHIKVISHVILI, NUNU GOGIA, MANANA ESAIASHVILI

SEPARATION OF ANTICARCINOGENIC POLYMETHOXYLATED FLAVONES FROM CITRUS ESSENTIAL OILS BY HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD

TSMU, Vl. Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology

SUMMARY

Citrus fruits essential oils are rich in various compounds, including polymethoxylated flavones. Tangerine essential oil contains the largest amount of the polymethoxylated flavone tangeretin, while oranges contain almost equal amounts of nobiletin, tetra-O-methylscutellarein, heptamethoxyflavone, and tangeretin. Lemon and grapefruit are poorer in the amount of polymethoxylated flavones, although they contain more hydroxylated polyphenols. Therefore, their antioxidant activity is higher than that of orange and tangerine essential oils.

Keywords: citrus, essential oils, flavones, chromatography

შესავალი. ციტრუსი (Citrus L.) და მისგან მიღებული ეთერზეთები მდიდარია კაროტინოიდებით, ფლავონოიდებით, ტერპენებით, ლიმონოიდებით და მრავალი სხვა

ბიოაქტიური კვებითი ღირებულების ნაერთებით. ფლავონოიდებს შორის პოლიმეთოქსილირებული ფლავონები (პმფ) უპირველეს ყოვლისა წარმოდგენილია ციტრუსოვანთა ნაყოფის ქერქში [1]. ციტრუსოვანთა ნაყოფის გადამუშავების ნარჩენების ეთერზეთები სასარგებლოა ადამიანის ორგანიზმისთვის და მისი პროდუქტად გარდაქმნა მნიშვნელოვანია მრეწველობისთვის [2]. კვლევებმა დააფიქსირა ციტრუსის პმფ-ების ფარმაკოლოგიური აქტივობის ფართო სპექტრი უჯრედულ კულტურასა და ცხოველურ მოდელებში, მათი ფიზიოლოგიური თვისებების, მათ შორის მეტაბოლური დარღვევების რეგულირება, ანთების სანინალმდეგო, ნეირო-დაცვა, კიბოს სანინალმდეგო, ანტიმიკრობული და სხვა. ციტრუსის პმფ-ების მიერ ადამიანის ორგანიზმის ფუნქციის რეგულირება უკავშირდება სასიგნალო კასკადის, გენის ტრანსკრიფციის და ცილის აქტივობის მოდულირებას. პმფ-ებს აქვთ დიდი პოტენციური განვითარდეს, როგორც თერაპიული აგენტები ან დიეტური დანამატები [3,4].

კიბო მსოფლიოში სიკვდილიანობის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია, კიბოს მრავალი ფორმა ძნელად აღმოიფხვრება ქიმიოთერაპიის საშუალებით, ვინაიდან მას აქვს სერიოზული ტოქსიკურობა [5,6]. საქართველოში ყოველწლიურად სიმსივნის 10000-მდე ახალი შემთხვევა ფიქსირდება. ბოლო წლების განმავლობაში სიმსივნის შემთხვევების გამოვლენა 36-37%-ით გაიზარდა [7]. ფლავონოიდები აშკარად ავლენენ შერჩევით ტოქსიკურობას კიბოს უჯრედების მიმართ, აინჰიბირებენ კანცეროგენების გამაქტიურებელ ფერმენტებს და აქვთ ანტიოქსიდანტური თვისებები [8]. ციტრუსების ეთერზეთებს აქვთ მრავალფეროვანი გამოყენება, როგორცაა არომათერაპია, ნატუროპათია, სხვადასხვა ინფექციური დაავადებების და არაგადამდები დაავადებების მკურნალობა, მათ შორის კიბოს [9]. საქართველოში გავრცელებული ციტრუსოვნები შესანიშნავი წყაროა ეთერზეთების მისაღებად.

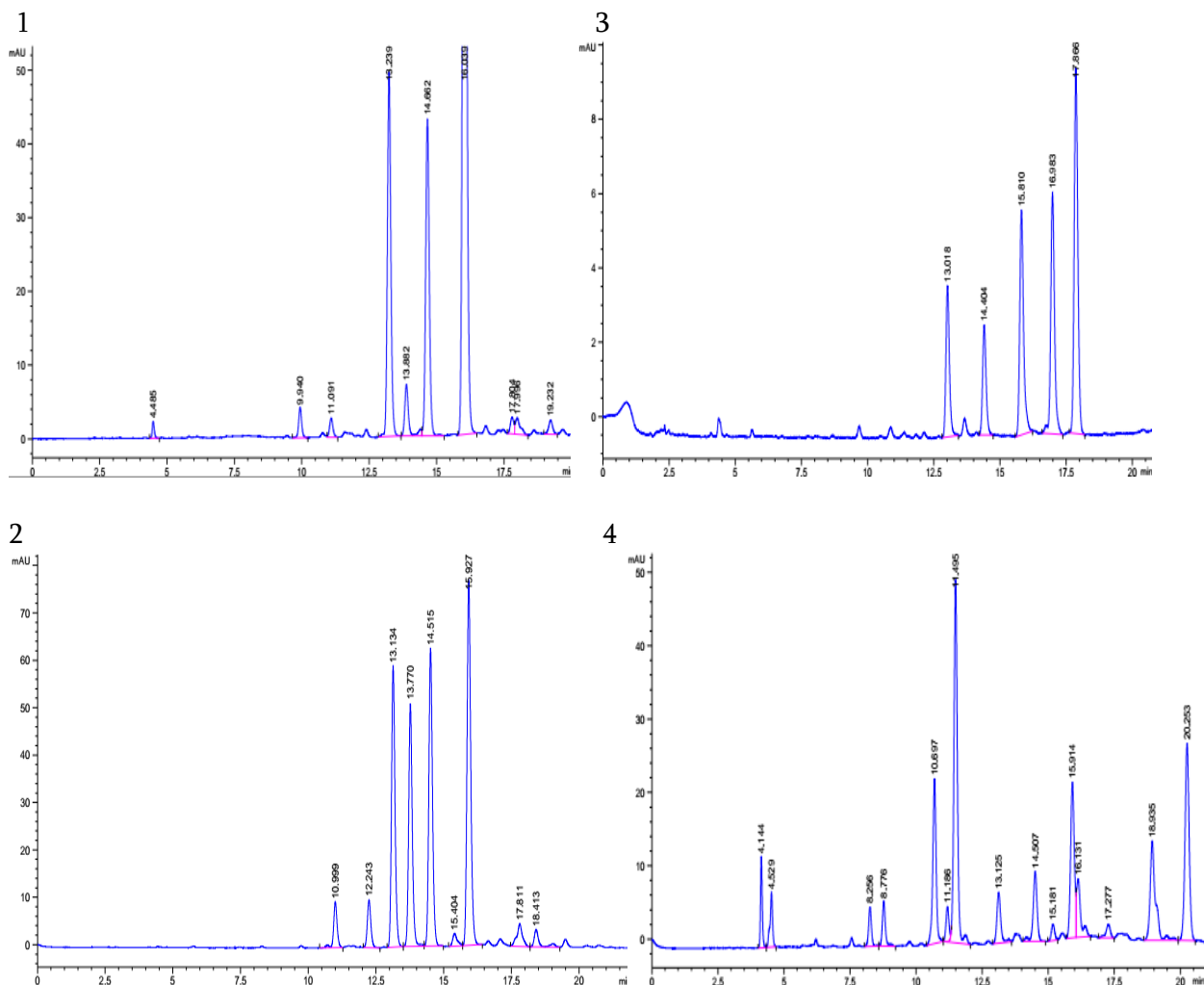
კვლევის მიზანი: ციტრუსოვანთა ეთერზეთების პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების ნიმუშების სარგებლიანობის შესწავლა, მათი რაოდენობის და ანტიოქსიდანტური აქტივობის მიხედვით. პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების შემადგენლობის ცოდნა მნიშვნელოვანია მომხმარებლისთვის, განასხვავოს ისინი სასარგებლო ნაერთების მიხედვით და შესაბამისად გამოიყენოს.

კვლევის ობიექტები და გამოყენებული მეთოდები. თბილისის აფთიაქში (GPC) არსებული მანდარინის, ფორთოხლის, ლიმონის და გრეიფრუტის ეთერზეთები, მიღებულია ცივი პრესის მეთოდით, მწარმოებელი კომპანია „მიროლლა“. ქრომატოგრაფიული ანალიზი განხორციელდა მაღალი წნევის თხევად ქრომატოგრაფზე Agilent 1260 Infinity (აშშ), Supelco-C18 ქრომატოგრაფიული სვეტის გამოყენებით (25 სმ × 4,6 მმ, 5 μm), 35°C ტემპერატურის პირობებში. მობილური ფაზის მისაღებად იყენებდნენ აცეტონიტრილს და 1% ძმარმჟავას გახსნილს წყალში, გრადიენტი მიმდინარეობდა 20 წუთის განმავლობაში, აცეტონიტრილს და 1% ძმარმჟავას შეფარდება 35-65%-დან 65-35%-დე, ნივთიერებების დეტექცია ხორციელდებოდა ერთ-სიგნალიანი ულტრაიისფერი დეტექტორის გამოყენებით 315 ნმ ტალღის სიგრძეზე. ანტიოქსიდანტური აქტივობის განსაზღვრა მიმდინარეობდა 2,2-დიფენილ-1-პიკრილ-ჰიდრაზილის (DPPH) შთანთქმის განეიტრალების მიხედვით. ღროის 1/წმ x 1000 50%-იანი ნეიტრალიზაციისთვის განისაზღვრა სპექტროფოტომეტრიული შთანთქმით 517 ნმ-ზე. ეთერზეთის 0,5 მკლ ხსნარებს დაემატა მეთანოლში გახსნილი 2,2-დიფენილ-1-პიკრილ-ჰიდრაზილის რადიკალი.

სტატისტიკურ ანალიზს ვანარმოებდით „Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) (SPSS version 11.0) პაკეტის გამოყენებით. შედეგები გამოისახებოდა ± SD მნიშვნელობების სახით. სარწმუნოების ზღვარი 0.05 ($P < 0.05$) შერჩეული იქნა სტატისტიკურ სარწმუნოებად.

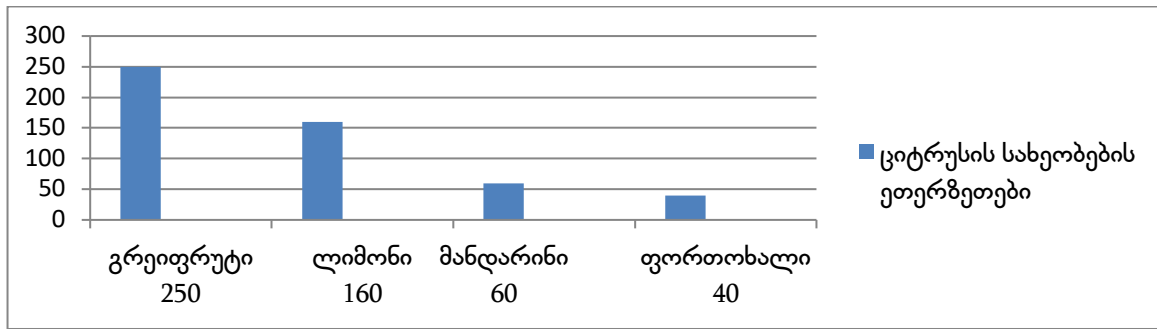
შედეგები და მათი განხილვა. პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების 16 კომპონენტი ჩვენს მიერ იდენტიფიცირებული მანდარინის Citrus Unshiu-s ნაყოფის კანში, მათ შორის ახალი ბუნებრივი ნაერთი 6-ჰიდროქსი 3,5,7,8,3',4'-ჰექსამეთოქსიფლავონი [10,11]. პმფ ქრომატოგრაფების ნახატების (ნახ.1.) ანალიზი გვიჩვენებს, რომ მანდარინი და ფორთოხალი შეიცავს ნობილეტინს (ღროის შეკავება 13,23 ნ.), ტეტრა-ო-მეთილსკუტელარეინს (13,88), პენტამეთოქსიფლავონს (14,66) და ტანგერეტინს (16,03). მცირე რაოდენობით მანდარინში და ფორთოხალში არის სინენეტინიც (ნახ.1.1).

ნახ. 1. მანდარინის ეთერზეთი-1, ფორთოხლის ეთერზეთი-2, ლიმონის ეთერზეთი-3, გრეიფრუტის ეთერზეთი-4



მსგავსი მონაცემები არსებობს სხვა კვლევებში [12], ყველა ეთერზეთში ჰმფ-ს შორის ტანგერეტინის რაოდენობა მაღალია, განსაკუთრებით მანდარინის ეთერზეთში მისი რაოდენობა შეადგენს 256 მგ/100 მლ-ში (დროის შეკავება 16,03; ნახ.1.). ასევე ჰმფ-ს ძირითადი კომპონენტი ნობილეტინი, შესაბამისი მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით [13,14]. კვლევებმა აჩვენა, რომ ციტრუსის ჰმფ-ს ტანგერეტინს ახასიათებს კარგი აბსორბცია და ადეკვატური ბიოშელწევადობა, ხანგრძლივობის ხელშეწყობის დამატებითი უპირატესობა, შერჩევითი ტოქსიკურობა კიბოს უჯრედების მრავალი სახის პროლიფერაციის დროს, მათ შორის საკვერცხის, ტვინის, სისხლის და კანის. ტანგერეტინი აინჰიბირებს კიბოს უჯრედის ზრდას, აპოპტოზის ინდუქციას, აუტოფაგიას, ანტიანგიოგენეზს და აქვს ესტროგენის მსგავსი ეფექტები. ტანგერეტინი მოქმედებს ანთებითი შუამავლების დონის შემცირებით იმუნურ სისტემაზე. ტანგერეტინის კლინიკური გამოყენება კიბოს სანინალმდეგო საშუალებებთან ერთად, უზრუნველყოფს ამ აგენტების ეფექტურობის გაზრდას და არასიმსივნური უჯრედების დაცვას, ქიმიოთერაპიით გამოწვეული დაზიანებისგან [15]. ანტიოქსიდანტური აქტივობის (აოა) ყველაზე მაღალი დონე აქვს გრეიფრუტის ნაყოფის ეთერზეთს, შემდეგ მოდის ლიმონის, მანდარინის და ბოლოს ფორთოხლის. აოა აქტივობა განისაზღვრება სხვადასხვა ნაერთებით, როგორც წესი პოლიფენოლების რაოდენობა და მათში ჰიდროქსილის ჯგუფები პირდაპირ კორელაციაში აოა-სთან. ვინაიდან ჰმფ არ შეიცავს ჰიდროქსილის ჯგუფებს, ისინი ჩანაცვლებულია მეთოქსიჯგუფებით, შესაბამისად აოა გრეიფრუტის და ლიმონის უფრო მაღალია, ვინაიდან მათში წარმოდგენილია მეტი ჰიდროქსიჯგუფების მქონე პოლიფენოლები. ეთერზეთების ანტიოქსიდანტური თვისებები ყოველთვის არ არის დამოკიდებული მისი ძირითადი კომპონენტის ანტიოქსიდანტურ აქტივობაზე, ძალზე აქტუალურია მინორული კომპონენტების სინერგიზმის გათვალისწინება [16].

ნახ.2. ციტრუსების ეთერზეთების ანა 1/წუთები x 100 პირობითი ერთეული



ამრიგად, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ეთერზეთებს შორის პოლიმეთოქსილირებული ფლავონებით გამოირჩევა მანდარინის და ფორთოხლის ეთერზეთები, ხოლო გრეიფრუტის და ლიმონის მაღალი ანა, უფრო მეტად განპირობებულია ჰიდროქსილირებული პოლიფენოლებით. შესაბამისად, შესაძლებელია ანტიკანცეროგენული აქტივობა მეტია მანდარინის და ფორთოხლის ეთერზეთებში, ხოლო გრეიფრუტის და ლიმონის ეთერზეთებს უფრო კიბოს პროფილაქტიკის უნარი აქვთ.

გამოყენებული ლიტერატურა:

- Haokip, S.W., Sheikh, K.A., Das, S. et al. Unraveling physicochemical profiles and bioactivities of citrus peel essential oils: a comprehensive review. *European Food Research Technology* (2023). <https://doi.org/10.1007/s00217-023-04330-w>
- Saini, R.K.; Ranjit, A.; Sharma, K.; Prasad, P.; Shang, X.; Gowda, K.G.M.; Keum, Y.-S. Bioactive Compounds of Citrus Fruits: A Review of Composition and Health Benefits of Carotenoids, Flavonoids, Limonoids, and Terpenes. *Antioxidants* 2022, 11, 239. <https://doi.org/10.3390/antiox11020239>
- Gao, Z.; Gao, W.; Zeng, S.L.; Li, P.; Liu, E.H. Chemical structures, bioactivities and molecular mechanisms of citrus polymethoxyflavones. *J. Funct. Foods* 2018, 40, 498–509.
- I Gvilava, G Ormotsadze, I Chkhikvishvili, M Giorgobiani, Nina V Kipiani, T Sanikidze. Radioprotective Activity of Polymethoxy-lated Flavonoids of Citrus extract. *Georgian Med News*. 2018 Dec;(285):119-124.
- P. J. Wiffen, B. Wee, S. Derry, R. F. Bell, and R. A. Moore, "Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 7, Article ID CD012592, 2017.
- S. K. Wattanapitayakul, L. Chularojmontri, A. Herunsalee, S. Charuchongkolwongse, S. Niumsakul, and J. A. Bauer, "Screening of antioxidants from medicinal plants for cardioprotective effect against doxorubicin toxicity," *Basic Clinical Pharmacology Toxicology*, 2005; 96(1):80-87.
- Tavberidze, V. (2017). Cancer control measures: raising awareness in Georgia, *Georgia Today*, 27.12.2017.
- S. Gupta, F. Afaq, and H. Mukhtar, "Selective growth-inhibitory, cell-cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells," *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 2001; 287(4):914-920.
- V. Sharma, D. Kumar, K. Dev, A. Sourirajan. Anticancer activity of essential oils: Cell cycle perspective. *South African Journal of Botany*. June 2023; 157:641.
- Чхиквишвили И.Д., Гогия Н.Н., Шалашвили А.Г. Состав комплекса полиметоксилированных флавонов кожуры плодов мандарина Уншиу. *Прикладная биохимия и микробиология*, 1993; 29(4):604-609.
- Чхиквишвили И.Д., Куркин В.А., Первых Л.Н. Флавоноиды кожуры плодов Citrus unshiu. *ХПС*, 1994; 30:6.
- Hao Fan, Qingli Wu James E. Simon, Shyi-Neng Lou, Chi-Tang Ho. Authenticity analysis of citrus essential oils by HPLC-UV-MS on oxygenated heterocyclic components. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2015; 23:30-39.
- Nino G. Dabrundashvili, Eka B. Kvaratskhelia, Maia Gagua, Ekaterine Maisuradze, Irakli Chkhikvishvili, Elene I. Zhuravliova, David G. Mikeladze. Nobiletin transiently increases the

- production of Nitric Oxide and changes the activity of Succinate Dehydrogenase in human blood lymphocytes. Journal of Food Biochemistry 2011; 35:638-649.
14. Yun-Yi Chen, Jiao-Jiao Liang, Deng-Liang Wang, Jie-Biao Chen, JinPing Cao, Yue Wang & Chong-De Sun (2022): Nobiletin as a chemopreventive natural product against cancer, a comprehensive review, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, DOI: 10.1080/10408398.2022.2030297
 15. El-Shaimaa A. Arafa, Noura T. Shurrab, and Manal A. Buabeid. Therapeutic Implications of a Polymethoxylated Flavone, Tangeretin, in the Management of Cancer via Modulation of Different Molecular Pathways Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences Volume 2021, Article ID 4709818, 15 pages <https://doi.org/10.1155/2021/4709818>
 16. Andrzej L. Dawidowicz, Małgorzata Olszowy. Does antioxidant properties of the main component of essential oil reflect its antioxidant properties? The comparison of antioxidant properties of essential oils and their main components. Natural Product Research, 2014; 28(22):1952-1963.

დავით ჩხიკვიშვილი, ირაკლი ჩხიკვიშვილი, ნუნუ გოგია, მანანა ესაიაშვილი
ციტრუსის ეთერზეთების ანტიკანცეროგენული პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების დაყოფა
მაღალი წნევის სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით
 თსსუ, ვლ. ბახუტაშვილის სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი

რეზიუმე

ციტრუსების ეთერზეთები მდიდარია სხვადასხვა ნაერთებით, მათ შორის არის პოლიმეთოქსილირებული ფლავონები. მანდარინის ეთერზეთში პოლიმეთოქსილირებული ფლავონის ტანგერეტინის ყველაზე დიდი რაოდენობაა, ფორთოხალში თითქმის თანაბრად არის წარმოდგენილი ნობილეტინი, ტეტრა-0-მეთილსკუტელარინი, ჰეპტამეტოქსიფლავონი და ტანგერეტინი. ლიმონი და გრეიფრუტი უფრო ღარიბია პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების რაოდენობით, თუმცა მათში მეტია ჰიდროქსილირებული პოლიფენოლების რაოდენობა. შესაბამისად, მათი ანტიოქსიდანტური აქტივობა უფრო მაღალია, ვიდრე ფორთოხლის და მანდარინის ეთერზეთების.



თინათინ გორგილაძე^{1,2}, ეკატერინე მუჯირი²
არაფორმირებულ მუდმივ კბილებში ტრავმული პულპიტების დროს ბიოაქტიური
მასალის „ბიოდენტინის“ გამოყენება

¹ბათუმის შოთა-რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;

²სტომატოლოგიური კლინიკა „სმაილ-დენტი“

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.09>

TINATIN GORGILADZE^{1,2}, EKATERINE MUJIRI²

CLINICAL EXPERIENCE OF USING BIOACTIVE MATERIAL “BIODENTINE” IN THE TREATMENT OF TRAUMATIC PULPITIS IN YOUNG PERMANENT TEETH

¹Batumi Shota Rustaveli State University; ²"Smile-Dent" dental clinic

SUMMARY

Permanent tooth injuries account for 90% of children's injuries. The central incisor teeth are most often damaged. Trauma to the tooth can cause pulp necrosis, retardation of tooth growth, and root formation. "Biodentin" is a bioactive material; its direct contact with the pulp contributes to the formation of tertiary dentin and maintains the vitality of the pulp. These qualities of the material made it possible to use "Biodentin" for the treatment of central unformed incisors during injuries. 24 months after the treatment, the anatomy and function of the tooth are restored.

Keywords: apexogenesis, bioactive materials, immature cortical nyami, partial pulpotomy

შესავალი. მოზარდებსა და ბავშვებში საკმაოდ ხშირად გვხვდება კბილების ტრავმული დაზიანებები, 5 წლის ბავშვებში კბილის ტრავმები საშუალოდ შეადგენს 31-40%-ს, ხოლო გოგონებში - 16-30%-ს, 12 წლის ასაკობრივ ჯგუფში ტრავმების გავრცელება იკლებს და ბიჭებში 12-33%-ს შეადგენს, ხოლო გოგონებში - 4-19%-ს [2]. მუდმივი კბილების დაზიანება შეადგენს ბავშვთა ტრავმების 90%-ს, მათ შორის ყველაზე მეტად ცენტრალური საჭრელი ზიანდება. კბილების მოტეხილობის მიზეზი ხშირად სხვადასხვა სახის საყოფაცხოვრებო ტრავმებია, მაგალითად, თამაშის, სპორტული შეჯიბრებების, საავტომობილო ავარიების დროს [4,7].

კბილის ტრავმის დროს, როცა პულპის კამერა არ არის გახსნილი, პულპაში ირღვევა მიკროცირკულაცია, რომლის ხარისხის დადგენა რთულია. იშემია, სისხლის მიმოქცევის დარღვევა, აპიკალური სისხლძარღვების დაზიანება შესაძლოა პულპის ნეკროზის მიზეზი გახდეს [1]. Cvek-ის მიერ თანავტორებთან ერთად კლინიკური და ჰისტოლოგიური კვლევებით დადგენილია, რომ პულპის კამერის გახსნის დროს ხდება ტრავმული კბილების ბაქტერიული კონტამინაცია. ანთებითი პროცესის სიღრმე გამოივლელბულ პულპაში ერთი კვირის შემდეგაც 2მმ-ზე ღრმად არ წასულა. ჯანსაღი პულპა აღმოჩენილ იქნა ტრავმული ზედაპირიდან რამდენიმე მმ-ით სიღრმეში [5]. კვლევის ავტორები მივიდნენ დასკვნამდე, რომ პულპის ცხოველმყოფელობის შესანარჩუნებლად საკმარისია მხოლოდ დაზიანებული პულპის ამპუტაცია. ეს იძლევა საშუალებას, მოვახდინოთ მხოლოდ ინფიცირებული გვირგვინოვანი პულპის ამპუტაცია, ვინარჩუნებთ პულპის ძირითად ნაწილს, რომელსაც მაღალი რეგენერაციის უნარი აქვს.

პულპის ცხოველმყოფელობის შენარჩუნებას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს, ვინაიდან მისი ერთ-ერთი მთავარი ფუნქცია დენტინის წარმოქმნაა, რომელიც გრძელდება კბილის ამოჭრიდან ორი წლის განმავლობაში. ფესვის ჩამოყალიბების პროცესში პულპის ნეკროზის შემთხვევაში დენტინი ვეღარ ასწრებს ზრდას და ფესვის კედლები რჩება თხელი, მსხვერვალი და მყიფე, შესაბამისად კბილი ვეღარ უძლებს დატვირთვას.

ჩამოყალიბებელი მუდმივი კბილების მკურნალობის პროგნოზი გაცილებით გაუმჯობესდა ბოლო ათწლეულია, რაც განაპირობა ბაზარზე იმ პრეპარატების გამოჩენამ, რომლებიც ასტიმულირებს პულპის წარმოქმნას. ერთ-ერთი პირველი იყო კალციუმის ჰიდროქსიდის შემცველი პრეპარატები, ხოლო 1993 წელს ამერიკელი მეცნიერების მიერ შეიქმნა MTA (მინერალტროქსიდაგრევატი). ეს არის მასალა, რომელსაც გააჩნია მკვეთრად გამოხატული აღდგენითი თვისებები, ბიომეთავსებადია. MTA-ს გამოყენებით ტრავმული პულპიტის მკურნალობის შემდეგ ჰისტოლოგიური კვლევისას პულპაში არ აღინიშნებოდა ანთებითი ცვლილებები. MTA-ს გამოყენების დროს, კალციუმის ჰიდროქსიდისგან განსხვავებით, პულპაში ნეკროზული ცვლილებების განვითარების ალბათობა ნაკლებია, წარმოიქმნება გაცილებით სქელი დენტინის შრე.

თანამედროვე სტომატოლოგიაში ფართოდ გამოიყენება ბიოაქტიური პრეპარატი, როგორცაა „ბიოდენტინი“ (“Biodentine™” Septodont), როგორც დენტინის შემცველი, რომელსაც აქვს მსგავსი თვისებები. მისი გამოყენება შესაძლებელია, როგორც კბილის გვირგვინოვან ასევე არხოვან ნაწილში. კლინიკური და ლაბორატორიული კვლევები გვიჩვენებს, რომ ბიოდენტინი არის ძალიან კარგი ბიომეთავსებადი მასალა, ასევე გააჩნია კარგი პერმეტიზაციის უნარი. ამ თვისებების გამო მისი გამოყენება შეიძლება, როგორც დროებითი ბუნებრივი თვით. ის ასტიმულირებს მესამეული დენტინის წარმოქმნას და ქმნის საუკეთესო პირობებს დენტინოგენეზისთვის.

კვლევის ობიექტი და მეთოდები: ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა არაფორმირებულ კბილებში ბიოდენტინის პრეპარატების ეფექტურობის კლინიკური შეფასება, ცენტრალური კბილების ტრავმული დაზიანებისას. კვლევაში მონაწილეობდა 8 წლიდან 9 წლამდე ასაკის 7 პაციენტი, რომლებსაც აღინიშნებოდა ცენტრალური კბილების ტრავმა, რომელთა ფესვებიც იყო არაფორმირებული. 7 პაციენტიდან 2 იყო გოგონა და 5 ვაჟი. პაციენტები მოგვმართავდნენ 1.1 კბილების ტრავმით. ოთხ შემთხვევაში პულპის კამერა არ იყო გახსნილი, ხოლო სამი შემთხვევის დროს პულპა იყო გახსნილი. პაციენტები უჩიოდნენ ტკივილს ტემპერატურულ გამღიზიანებელზე, თვითნებითი ტკივილები არ აღინიშნებოდათ, პერკუსია იყო უარყოფითი. რენტგენოლოგიურად არ აღინიშნებოდა ცვლილებები პერიაპიკალურ ქსოვილში. ადგილობრივი ანესთეზისა და კბილის იზოლაციის შემდეგ, სტერილური ბორით კბილის პრეპარირების შემდეგ 4 შემთხვევაში იმ

კბილებში, რომელშიც პულპის კამერა არ იყო გახსნილი, პრეპარირებული ღრუს ფსკერზე მოვათავსეთ ბიოდენტივის ნახვევი, მოვახდინეთ იონომერული ცემენტით იზოლაცია და კბილის გვირგვინოვანი ნაწილი აღვადგინეთ სხივგამყარებადი კომპოზიტით “Estelite Sigma Quick”. იმ შემთხვევებში, სადაც კამერა გახსნილი იყო, მოვახდინეთ პულპის ამპუტაცია სტერილური ბორის საშუალებით. ჰემოსტაზი დადგა 1 წუთში, რაც მიგვანიშნებს, რომ ანთებითი პულპა ამპუტირებულია. პრეპარირებული ღრუს ფსკერზე მოვათავსეთ „ბიოდენტივის ნახვევი“, შემდეგ იონომერული ცემენტი და ბოლოს გვირგვინის რესტავრაცია სხივგამყარებადი კომპოზიტით “Estelite Sigma Quik”.

მკურნალობის ეფექტურობას ვაფასებდით პაციენტის დათვალეფრებით 1 კვირის, 3, 6, 12, 18 და 24 თვის შემდეგ რენტგენოლოგიური კონტროლის საშუალებით. საკონტროლო ვიზიტებზე პაციენტებს ჩივილები არ აღენიშნებოდათ, რენტგენოლოგიური კვლევისას პათოლოგიური ცვლილებები არ ვლინდებოდა, თორმეტი თვის შემდეგ ფესვის სიგრძე იზრდებოდა და კედლები იყო გასქელებული. 18 თვის შემდეგ ფესვმა ზრდა დაასრულა და აპექსი იყო შევიწროებული, ხოლო 24 თვის შემდეგ აპექსი ჩამოყალიბდა.

კლინიკური შემთხვევა: მოგვმართა 7 წლის პაციენტმა 1.1 და 2.1 კბილების ტრავმული დაზიანებით (სურ.1). ტრავმა მიიღო ორი დღის წინ. ექიმისთვის არ მიუმართავს. უჩივის მკვეთრად გამოხატულ ტკივილებს ტემპერატურულ, მექანიკურ, ტაქტილურ გამღიზიანებლებზე. ობიექტურად აღინიშნება 1.1 და 2.1 კბილების გვირგვინოვანი ნაწილის დეფექტი, რომელიც შეესაბამება ბლეკის IV კლასს.



სურ. 1



სურ. 2

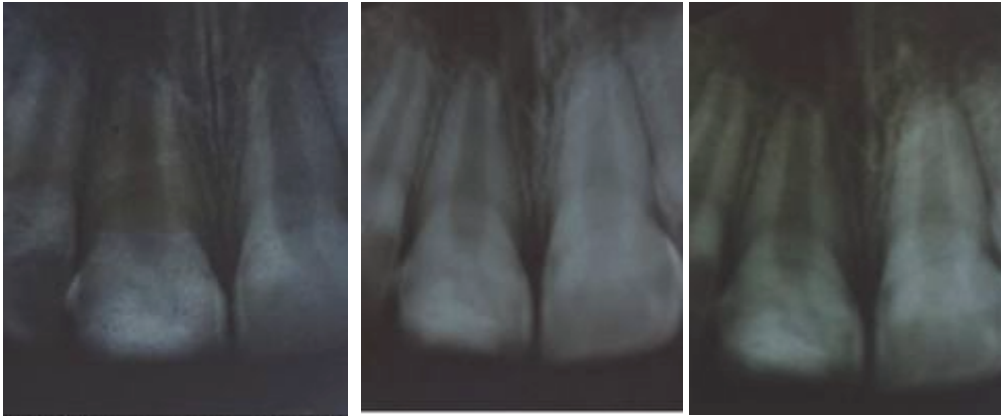
რენტგენოლოგიურად ფესვის მოტეხილობა არ აღინიშნებოდა, ასევე არ ვლინდებოდა ცვლილებები პერიაპიკალურ ქსოვილში (სურ. 2). ადგილობრივი ანესთეზიის ქვეშ, რომლისთვისაც გამოვიყენეთ არტიკაინი ეპინეფრინთან ერთად 1:200000, კბილის იზოლაციის და სტერილური ბორით კბილის პრეპარირების შემდეგ, პულპის კამერა არ გახსნილა. პრეპარირებული ღრუს ფსკერზე მოვათავსეთ ბიოდენტივის ნახვევი, მოვახდინეთ იონომერული ცემენტით იზოლაცია და კბილის გვირგვინოვანი ნაწილი აღვადგინეთ სხივგამყარებადი კომპოზიტით “Estelite Sigma Quick” (სურ. 3, 4).



კბილის გვირგვინოვანი ნაწილის აღდგენის პროცესი (სურ. 3)



აღდგენილი (სურ. 4)



რენტგენოგრაფია 12 თვის შემდეგ
(სურ. 5)

18 თვის შემდეგ
(სურ. 6)

24 თვის შემდეგ
(სურ. 7)

კვლევის შედეგები: ბიოდენტინის გამოყენება ცენტრალური კბილების ტრავმების დროს იძლევა შემდეგ შედეგებს :

1. პულპის ცხოველმყოფელობის შენარჩუნება;
2. კბილის ფესვის ზრდა, რომელიც დასტურდება რენტგენოლოგიურად (სურ. 5, 6, 7);
3. კბილის ფესვის კედლების გასქელება;
4. აპექსის ჩამოყალიბება მკურნალობიდან 24 თვეში (სურ. 7);

დისკუსია: ჩვენი კვლევის შედეგებს ვაფასებდით პაციენტების ჩივილებითა და კვლევის ობიექტური მეთოდებით (პერკუსია, რენტგენოგრაფია). შედეგები, რომელიც მივიღეთ ადასტურებს ბიოდენტინის უნიკალურ თვისებებს, გაზარდოს პულპაში ზრდის ფაქტორები, რაც განაპირობებს მესამეული დენტინის წარმოქმნას, ეს ხელს უწყობს კბილის ფესვის ჩამოყალიბებასა და მისი ზრდის დასრულებას. რაც დასტურდება 12, 18, 24 თვის შემდეგ ჩვენს მიერ მიღებული პაციენტების მკურნალობის შედეგებით.

შედეგები: კბილის პულპიტების დროს „ბიოდენტინის“ გამოყენებამ აჩვენა, რომ პრეპარატს აქვს გამოხატული თვისებები, რომლებიც ხასიათდება შემდეგი თვისებებით, არის ბიომეთაფსებადი, ხასიათდება დაბალი ციტოტოქსიურობით, მარტივად მყარდება ტენიან გარემოში, აქვს კარგი ადჰეზიის უნარი, არის რენტგენოკონრასტული [6]. პრეპარატის ეს თვისებები იძლევა საშუალებას, რომ გამოვიყენოთ არაფორმირებული ფესვების მქონე, მუდმივი კბილების ტრავმების სამკურნალოდ.

საკონტროლო ვიზიტებზე პაციენტებს არ აღენიშნებოდათ ჩივილები ტემპერატურულ, მექანიკურ და ტაქტილურ გამღიზიანებელზე, აგრეთვე არ უჩიოდნენ თვითნებითი ხასიათის ტკივილებს.

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევების შედეგებმა აჩვენა, რომ ყველა კლინიკურ შემთხვევაში მოხდა კბილის ფესვის ჩამოყალიბება - აპექსოგენეზი, რაც დასტურდება კლინიკური და რენტგენოლოგიური კონტროლით დინამიკაში.

პრეპარატ „ბიოდენტინის“ გამოყენების დროს, მკურნალობის დადებითი დინამიკა აღინიშნებოდა მკურნალობის დაწყებისთანავე. მისი წყალობით მოხერხდა კბილის ანატომიური მთლიანობისა და ფუნქციის აღდგენა პულპის ცხოველმყოფელობის შენარჩუნებით. მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია განვაცხადოთ, რომ „ბიოდენტინი“ აქტიურად შეგვიძლია გამოვიყენოთ არაფორმირებული ფესვების მქონე, მუდმივი კბილების ტრავმული პულპიტების სამკურნალოდ.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Винниченко Ю.А. Влияние уровня ампутации пульпы на процесс формирования корней постоянных зубов, подвергшихся эндодонтическому лечению // Клиническая стоматология. 2000; 3:40-42.

2. Вэлбери Р.Р., Даггал М.С., Хози М.Т. Детская стоматология: руководство / под ред. Л.П. Кисельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. M. Aeinehchi, B. Eslami, M. Ghanbariha, A.S. Saffar. Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium hydroxide as pulp capping agents in human teeth: a preliminary report. Int Endod J. 2002; 36(3):225-31
4. Bruns T., Perinpanayagam H. Dental Trauma that require fixation in a children's hospital. Dental Traumatol. 2007; 24 (1):59-64.
5. M. Cvek, P.E. Cleaton-Jones, J.C. Austin, J.O. Andreasen. Pulp reaction to exposure after experimental crown fractures or grinding in adult monkeys. J Endod. 1982; 8(9):391-397.
6. M.S. Dominguez, D.E. Witherspoon, J.L. Gutmann, L.A. Opperman. Histological and scanning electron microscopy assessment of various vital pulp-therapy materials. J Endod. 2003; 29(5):324-333.
7. Gabris K., Tarjan I., Rozsa N. Dental trauma in children presenting for treatment at the Department of Dentistry for Children and Orthodontics, Budapest, 1985-1999. Dent Traumatol. 2001; 17(3):103-8.
8. M.G. Gandolfi, G. Ciapetti, P. Taddei, F. Perut, A. Tinti, M.V. Cardoso, B. Van Meerbeek, C. Prati. Apatite formation on bioactive calcium-silicate cements for dentistry affects surface topography and human marrow stromal cells proliferation. Dent Mater. 2010; 26(10):974-992.
9. Grech L., Mallia B., Camilleri J. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. Dent Mater. 2013; 29(2):e20-e28.
10. A. Nowicka, M. Lipski, M. Parafiniuk, K. Sporniak-Tutak, D. Lichota, et al. Response of human dental pulp capped with biodentine and mineral trioxide aggregate. J Endod. 2013; 39(6):743-7.
11. A.N. Sawyer, S.Y. Nikonov, A.K. Pancio, L.N. Niu, K.A. Agee, R.J. Loushine et al. Effects of calcium silicate-based materials on the flexural properties of dentin. J Endod. 2012; 38(5):680-683.
12. Torabinejad M., Parirokh M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review - part II: leakage and biocompatibility investigations. J Endod. 2010; 36(2):190-202.

თინათინ გორგილაძე^{1,2}, ეკატერინე მუჯირი²

არაფორმირებულ მუდმივ კბილებში ტრავმული პულპიტების დროს ბიოაქტიური მასალის „ბიოდენტინის“ გამოყენება

¹ბათუმის შოთა-რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;

²სტომატოლოგიური კლინიკა „სმაილ-დენტი“

რეზიუმე

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არაფორმირებულ მუდმივ კბილებში ტრავმული პულპიტის დროს ბიოაქტიური მასალის „ბიოდენტინის“ გამოყენება. პრეპარატის ეფექტურობის დადგენა მკურნალობიდან 24 თვის შემდეგ. მუდმივი კბილების დაზიანებები ბავშვთა ტრავმების 90%-ს შეადგენს, ყველაზე ხშირად ზიანდება ცენტრალური საჭრელები კბილები.

კბილის ტრავმამ შეიძლება გამოიწვიოს პულპის ნეკროზი, კბილის ზრდისა და ფესვის ფორმირების შეფერხება. "ბიოდენტინი" - ბიოაქტიური მასალა, მისი პულპასთან უშუალო კონტაქტი ხელს უწყობს მესამეული დენტინის წარმოქმნას და პულპის სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნებას. ის კალციუმის სილიკატის შემცველი ჰიდროსკოპული მასალაა, რომელიც ხასიათდება შემდეგი თვისებებით: ბიოშეთავსებადია, ტენიან გარემოში გამყარების უნარით ხასიათდება, აქვს კარგი ქიმიური კავშირი კბილის ქსოვილთან, ასევე პულპაში ზრდის ფაქტორების გააქტიურების უნარი. მასალის ამ თვისებებმა შესაძლებელი გახადა "ბიოდენტინის" გამოყენება ცენტრალური, ჩამოუყალიბებელი, საჭრელი კბილების სამკურნალოდ ტრავმების დროს. მკურნალობიდან 24 თვის შემდეგ კბილის ანატომია და ფუნქცია აღდგენილია.



ნიკოლოზ ბუაძე, ავთანდილ კუტუბიძე, მერაბ ბუაძე

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილის არავარიკოზული სისხლდენების ენდოსკოპიური მეთოდებით მკურნალობა ბავშვებში

ოსსუ გ. ჟვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.10>

NIKOLOZ BUADZE, AVTANDIL KUTUBIDZE, MERAB BUADZE

ENDOSCOPIC TREATMENT OF NON-VARICOSE BLEEDING FROM THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Academic Clinic

SUMMARY

Pediatric gastrointestinal (GI) bleeding is a concerning medical condition that can lead to significant morbidity and even mortality if not promptly diagnosed and treated. In children, non-variceal GI bleeding is one of the most common causes of this condition. This article discusses the endoscopic treatment options and various classification systems used to assess and manage non-variceal GI bleeding in pediatric patients. Additionally, it explores specific conditions associated with pediatric GI bleeding, such as peptic ulcer disease (PUD), Mallory-Weiss syndrome, GERD and Dieulafoy lesion.

Keywords: Non varicose pediatric GI bleeding, Endoscopy, Forrest classification, Sheffield classification, PUD, Mallory Weiss syndrome, Dieulafoy lesion.

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილიდან ქირურგიული დაავადებებით გამოწვეული სისხლდენები მოიცავს სხვადასხვა პათოლოგიებს, რომლებიც გასხვავდებიან ეტიოპათოგენებით და მიმდინარეობით. აღნიშნულ დაავადებებში განვიხილავთ კუჭისა და 12-გოჯა ნაწლავიდან წყლულოვანი ეტიოლოგიის სისხლდენებს, როგორც ჰელიკობაქტერიული გენეზის, ასევე ანთების საწინააღმდეგო არაჰორმონალური მედიკამენტების მიღების შედეგად განვითარებულ მწვავე სისხლდენებს, მელორი-ვეისის სინდრომს, დელაფუას სინდრომს, გასტრო-ემოფაგალური რეფლუქსური დაავადების ფონზე განვითარებულ წყლულოვან ემოფაგიტს და საყლაპავის ჰიატალურ თიაქრებს. ხშირად სისხლდენა პროფუზულია, უქმნის ბავშვის სიცოცხლეს რეალურ საშიშროებას და საჭიროებს სასწრაფო სამკურნალო ღონისძიებების ჩატარებას, რომელიც მოიცავს რენიმიციულ ღონისძიებებს, ენდოსკოპიური ჰემოსტატიკური სხვადასხვა მეთოდების გამოყენებას [1,2].

გასტროდუოდენალური სისხლდენის უხშირეს მიზეზს წარმოადგენს 12-გოჯა ნაწლავის ბოლქვის უკანა კედლის წყლულებიდან სისხლდენა. უფრო ნაკლებად წინა კედლის წყლულებიდან. შედარებით იშვიათად კუჭის პილორულ ნაწილში წყლულოვანი დეფექტების ლოკალიზაცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს წყლულოვანი დაავადებისა და მისი გართულებების მიმდინარეობაში. პოსტულბალური, ანუ 12-გოჯა ნაწლავის დისტალური წყლულები ხასიათდებიან უფრო ხანგრძლივი მკურნალობისა და ხშირი რეციდივებით, ვიდრე პროქსიმალურად მდებარე დეფექტები.

კვლევის მიზანი: კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილიდან არავარიკოზული სისხლდენების (ბაქტერიული და მწვავე წყლულები, გერდი, მელორი-ვეისის, დელაფუას სინდრომები) მინიზაზიური მკურნალობის სხვადასხვა ენდოსკოპიური მეთოდების ეფექტურობის შედარება კლინიკური და ობიექტური პარამეტრებით.

კვლევის მასალები: წარმოადგენს 4 თვიდან 18 წლამდე ასაკის კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის სისხლდენით მიმდინარე ქირურგიული დაავადებების მქონე პაციენტები, შემდეგი დაავადებებით:

- კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის ჰელიკობაქტერიული ეტიოლოგიის წყლულებიდან სისხლდენები - 40 პაციენტი;
- კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის მედიკამენტოზური და სხვა ეტიოლოგიის შედეგად მწვავედ განვითარებული წყლულებიდან სისხლდენები - 20 პაციენტი;
- გასტროემოფაგალური რეფლუქსური დაავადების (გერდ) ფონზე განვითარებული წყლულოვანი ემოფაგიტები პროლაფსით და სისხლდენებით - 10 პაციენტი;

- დიელაფუას სინდრომი - 5 პაციენტი;
- მელორი ვეისის სინდრომის ფონზე განვითარებული სისხლდენები - 10 პაციენტი.

კუჭისა და 12 გოჯა ნაწლავიდან არავარიკოზული სისხლდენა. კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადება წარმოადგენს თანამედროვე ბავშვთა ქირურგიული გასტროენტეროლოგიის აქტუალურ პრობლემას. დაავადების გამოვლინება იწყება 4-5 წლის ასაკიდან და პიკს აღწევს 12-15 წლის ასაკში. აღნიშნულ ასაკობრივ ჯგუფში დაავადების მაღალი სიხშირე განპირობებულია სქესობრივი მომწიფების პერიოდში ჰორმონალური ცვლილებებით.

დაავადების მიმდინარეობის პათოგენეზში წამყვანი ადგილი უკავია: წყლულოვანი დაავადებით დატვირთულ მემკვიდრულ ფაქტორს, სქესს (ბიჭებში უფრო ხშირია, ვიდრე გოგონებში), კვების რეჟიმს. აღნიშნულის გამო კუჭსა და 12-გოჯას ლორწოვანში ვითარდება ტროფიკული დარღვევები. მათულობს კუჭის წვენის მუავიანობა - შეპტიკური ფაქტორი, იზრდება გასტრინის (კუჭის პილორული ნაწილის ჰორმონის) დონე, რომელიც იწვევს სეკრეტორულ და მუავანარმოქმნელი ფუნქციის გაზრდას. შვარცის დევიზი „არ არის სიმუავე - არ არის წყლული“ ამ ცნობილ გამოთქმას დაემატა ცნობილი მეცნიერის დევიტ გრაჰამის გამონათქვამი „არ არის მუავა - არ არის ჰელიკობაქტერია, არ არის წყლული“.

კუჭისა და 12-გოჯა ნაწლავის წყლულოვანი დაავადების პათოგენეზის საკითხებმა მიიპყრო ყურადღება მას შემდეგ, რაც 1983 წელს ავსტრალიელმა მეცნიერებმა მარშალმა და ვარენმა პირველად გამოყვეს კუჭის პილორული ნაწილის ბიოფსიური მასალიდან სპირალური ფორმის ჰელიკობაქტერია, რომელიც წყლულოვანი დაავადების დროს ბავშვების 95%-ში გვხვდება.



სურათი 1. ა - კუჭის წყლული, ბ - 12 გოჯას წყლული

დაავადება მიმდინარეობს აგრესიულად და მცირე დროის განმავლობაში შესაძლებელია განვითარდეს გართულებები (თორმეტგოჯა ნაწლავის ბოლქვის სტენოზი, სისხლდენა, პერფორაცია, პენეტრაცია), რომლებიც საჭიროებენ ხანგრძლივ სტაციონარულ მკურნალობას და ხშირ შემთხვევებში ქირურგიულ ჩარევას.

გასტროდუოდენალური სისხლდენის გარეგანი ნიშნებია: სისხლიანი ღებინება, მელენა (კუპრისფერი განავალი). სისხლძარღვოვანი კოლაფსის განვითარებისათვის დამახასიათებელია: საერთო სისუსტე, კანისა და ლორწოვანი გარსის სიფერმკრთაღე, წნევის დაქვეითება, თავბრუსხვევა, ზოგჯერ გონების დაკარგვა.

დაკარგული სისხლდენის რაოდენობა 7 წლამდე ასაკის ბავშვებში 100 მლ-მდე, ხოლო მოზრდილ პაციენტებში 200 მლ-მდეა, არ მიმდინარეობს ღრმა პათოლოგიური ტკივილებით, ხოლო როცა დანაკარგი 300-დან 500 მლ-ია, მკვეთრად გამოიხატება ჰემოდინამიკური დარღვევები და წარმოადგენს საშიშროებას პაციენტისათვის.

ნაღებინები მასის შეფერილობა შეიძლება იყოს სხვადასხვა, რაც დაკავშირებულია სისხლდენის სიმძიმეზე და სიჩქარეზე. პროფუზური ჰემორაგიებისას ღებინება მალე ვითარდება და ამონადები მასა შეიცავს შეუცვლელ სისხლს. კუჭიდან მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის სისხლდენის დროს კი ნაღებინები მასა მოშავო-ყავისფერია, რადგან კუჭში საშუალო რაოდენობით ჩაღვრილ სისხლში ჰემოგლობინი მარილმუავას მოქმედებით გარდაიქმნება მარილმუავა ჰემატინად, რომელსაც აქვს აღნიშნული ფერი. სისხლიანი ღებინება აღნიშნებათ ავადმყოფების მხოლოდ ერთ მესამედს. 12-გოჯა ნაწლავის ბოლქვის დისტალური და პოსტულბალური წყლულებიდან სისხლდენის დროს სისხლიან ღებინებას შეიძლება ადგილი არ ჰქონდეს.

დაავადების დანყებიდან პირველ საათებში, დეფეკაცია შეიძლება იყოს ნორმალური ფერის და კონსისტენციის, ამიტომ ნაჩვენებია ჰოსპიტალიზაციის პირველი საათებიდან თითოთ

მრავალჯერადი რექტალური გამოკვლევა. შავი ფერის განავლოვანი მასების აღმოჩენისთანავე დასტურდება გასტროდუოდენალური სისხლდენის არსებობა.

ერთჯერადი სისხლდენის შემდეგ მელენა შეიძლება გაგრძელდეს 3-5 დღე. ხოლო ფარულ სისხლდენაზე გრეგერსენის რეაქცია დადებითია - 7 დღე და მეტი.

აღსანიშნავია, რომ მელენის დროს სისხლი არ შეინიშნება ნაწლავებში. ხდება სისხლის დაშლა. დაშლის პროდუქტები ინვევენ ტოქსიკურ ზემოქმედებას ორგანიზმზე, ტემპერატურის მომატებას, თავის ტკივილს, მუცლის შებერვას, საერთო სისუსტეს, ჰიპოქსიას და ჰიპოვოლემიას.

სისხლის ანალიზი დაავადების დანყებიდან პირველ საათებში შეიძლება იყოს ნაკლებად ინფორმატიული, რადგან ჰემოგლობინისა და ერითროციტების რაოდენობა დაავადების პირველ ხანებში არ გამოხატავს სისხლდენის სიმძიმეს. ჰემოგლობინის და ერითროციტების დაკლება ვითარდება 12-24 საათის შემდეგ. როცა ხდება სისხლის გათხევადება ქსოვილოვანი სითხით, ამიტომ ნაჩვენებია მათი დინამიკაში გამოკვლევა. სისხლდენის დროს ვითარდება პოსტჰემორაგიული ლეიკოციტოზი, ფორმულის მარცხნივ გადახრით, ედს-ის მომატებით. თრომბოციტების განსაზღვრას აქვს დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა, რათა მოხდეს დიფერენცირება წყლულოვანი სისხლდენებისა თრომბოციტოზული სინდრომისაგან და ჰემატოლოგიური დაავადებების ფონზე გამონეული ანემიისაგან. გასტროდუოდენალური სისხლდენის დროს ნაჩვენებია კოაგულოგრამის გაკეთება (სისხლის შედედების დრო, პროთრომბინის ინდექსი, ჰეპარინის დონე, ფიბრინოლიზური აქტივობა), თრომბოელასტოგრამა, თრომბოციტებისა და სისხლძარღვოვანი ჰემოსტაზის გამოკვლევა.

გასტროდუოდენალური სისხლდენის უხშირეს მიზეზს წარმოადგენს 12-გოჯა ნაწლავის ბოლქვის უკანა კედლის წყლულებიდან სისხლდენა, უფრო ნაკლებად წინა კედლის წყლულებიდან. შედარებით იშვიათად კუჭის პილორულ ნაწილში წყლულოვანი დეფექტების ლოკალიზაცია მნიშვნელოვან როლს ასრულებს წყლულოვანი დაავადებისა და მისი გართულებების მიმდინარეობაში. პოსტულბალური, ანუ 12-გოჯა ნაწლავის პოსტულბალური-დისტალური წყლულები ხასიათდებიან უფრო ხანგრძლივი მკურნალობისა და ხშირი რეციდივებით, ვიდრე პროქსიმალურად მდებარე დეფექტები.

სასწრაფო ენდოსკოპიის დროს სისხლდენის წყაროს დადგენისას ასევე ფასდება გასტროდუოდენალური მიდამოს მორფოფუნქციონალური მდგომარეობა, პილორული სფინქტერის, 12-გოჯა ნაწლავის ბოლქვისა და ბულობოდუოდენალური გასასვლელი. ითვლება, რომ 12-გოჯა ნაწლავის ბოლქვის გამოხატული შეხორცებითი დეფორმაციის, მკვეთრი დიფუზური ჰიპერემიის, შეშუპების ფონზე განვითარებული წყლულოვანი დეფექტი წარმოადგენს პროგნოზულად არასასურველ ნიშანს, რომელსაც აქვს მიდრეკილება მორეციდივე სისხლდენებისადმი.

მწვავედ განვითარებული გასტროდუოდენალური სისხლდენა, მწვავე ეროზიები და წყლულები, რომლებიც ვითარდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვანი გარსის დაზიანებისას, უმეტესად გვხვდება გასტროდუოდენალურ მიდამოში და წარმოადგენს მეორად გართულებას ისეთი დაავადებების დროს, როგორიცაა: ც.ნ.ს.-ის და თავის ქალის მძიმე ტრავმები (კუშინგის წყლულები), სხეულის თერმიული დამწვრობა (კურლინგის წყლულები) ანთებისსაწინააღმდეგო არაჰორმონალური მედიკამენტების მიღების შედეგად განვითარებული წყლულები, მძიმე ქირურგიული ოპერაციის შემდგომ განვითარებული სტრესული წყლულები.

ზემოთ მოყვანილი არ ასახავს სრულად წყლულის წარმოქმნის რთულ პათოგენეზურ მექანიზმს, კერძოდ ჰორმონების, მედიატორების და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ზემოქმედებას აღნიშნულ პროცესზე, მაგრამ უკვე წარმოდგენილი სტრესული წყლულის წარმოქმნის პათოგენეზური რგოლების გათვალისწინება საშუალებას იძლევა ჩატარდეს სამკურნალო-პროფილაქტიკური ღონისძიებები. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილებიდან სისხლდენის შემთხვევაში, ფიბროენდოსკოპიას ალტერნატივა არ აქვს, სრულდება როგორც დიაგნოსტიკური, ასევე სამკურნალო მიზნებით. ინტერვენციული ენდოსკოპია უნდა ჩატარდეს ქირურგი-ენდოსკოპისტების მიერ, რომლებსაც აქვთ სისხლდენის შემაჩერებელი სხვადასხვა მეთოდების შესრულების გამოცდილება. გადაუდებელი ენდოსკოპია უნდა ჩატარდეს ჰემოსტაზის კორექციების ფონზე.

ჰემოსტატიკური ენდოსკოპიური მიდგომები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის დროს რჩება რთულ ჩარევად, გამოცდილი ენდოსკოპისტებისთვისაც. დიდ ბრიტანეთში ჩატარებულმა გამოკითხვამ გამოავლინა, რომ 16 სხვადასხვა პედიატრიულ ცენტრში მხოლოდ 19% აცხადებს, რომ ყველა მათი კონსულტანტი ფლობდა ყველა ენდოსკოპიური ჰემოსტაზის ტექნიკას. მხოლოდ ცენტრების ნახევარს ჰქონდა 24 საათიანი დახმარების სერვისი, საიდანაც 69% შეასრულეს ბავშვთა ქირურგებმა [1,6].

მასალა და მეთოდები, დიკუსია. გასტროდუოდენალური სისხლდენით ავადმყოფთა მკურნალობა ტარდებოდა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში, კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევების ცენტრალური და პერიფერიული ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების კონტროლით.

მედიკამენტოზური მკურნალობა მიმართული უნდა იყოს დაკარგული მოცირკულირე სისხლის შევსებისაკენ, ინფუზური და ჰემოსტატიკური თერაპიის მეშვეობით (ამინოკაპრონის მუჟავა, ალბუმინი, კრიოპლაზმა, და სხვა).

შოკის შემთხვევაში ინტრავენურად ესხმება თანამოსახელე ჯგუფის ერთროციტალური მასა, რომლის უპირატესობას წარმოადგენს მისი უნივერსალობა-ABO სისტემის მიხედვით დაბალი რეაქტოგენურობა.

უკანასკნელ ხანს მედიკამენტებიდან ფართოდ გამოიყენება პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორების ინექციური ფორმები. როგორცაა პანტოპრაზოლი, ესომეპრაზოლი, რომლებიც ამცირებენ მარილმუჟავას გამოყოფას და ინვევენ წყლულოვანი დეფექტების სწრაფ შეხორცებას. ინფუზიამათით პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორის ინტრავენური ინფუზია 1-2მგ/კგ წონაზე ჩაუტარდა გასტროდუოდენალური სისხლდენით ჰოსპიტალიზირებულ ყველა პაციენტს. აღნიშნული ინფუზიით ხდება კუჭის შეცვლა pH-2 დან - pH-6 მდე. კუჭის მუჟავიანობის შეცვლა განპირობებულია პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორის მოქმედების მექანიზმით, რადგან განსხვავებით ჰისტამინის H2 რეცეპტორების ბლოკატორებისგან ხდება ინჰიბიცია არამარტო ჰისტამინის, არამედ გასტრინისა და აცეტილქოლინის, რომლებიც წარმოადგენენ კუჭის მუჟავიანობის წარმოქმნელ და მასტიმულირებელ ჰორმონებსა და ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს.

მწვავედ განვითარებული კუშინგის, კურლინგის, მძიმე ოპერაციის შემდგომი მედიკამენტოზური წარმოშობის წყლულების პროფილაქტიკის მიზნით რეკომენდებულია ძირითადი დაავადების კომპლექსურ მკურნალობაში დაენიშნოს კუჭისა და 12-გოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის და ანტაციდური პრეპარატების ხანგრძლივი კურსი პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორით [2].

ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის ჰელიკობაქტერიული ეტიოლოგიის წყლულებიდან სისხლდენებით 40 პაციენტი, ყველა პაციენტი კლინიკაში შემოსვლისას უფიქსირდებოდა გასტროდუოდენალური სისხლდენის გარეგანი ნიშნები: სისხლიანი ღებინება, მელენა (კუპრისფერი განავალი). სისხლძარღვოვანი კოლაფსის განვითარებისათვის დამახასიათებელი: საერთო სისუსტე, კანისა და ლორწოვანი გარსის სიფერმკრთალე, წნევის დაქვეითება, თავბრუსხვევა, ზოგჯერ გონების დაკარგვა.

ნაღებინები მასის შეფერილობა შეიძლება იყოს სხვადასხვა, რაც დაკავშირებულია სისხლდენის სიმძიმეზე და სიჩქარეზე. პროფუზური ჰემორაგიებისას ღებინება მალე ვითარდება და ამონაღები მასა შეიცავს შეუცვლელ სისხლს. კუჭიდან მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის სისხლდენის დროს კი ნაღებინები მასა მოშავო-ყავისფერია, რადგან კუჭში საშუალო რაოდენობით ჩაღვრილ სისხლში ჰემოგლობინი მარილმუჟავას მოქმედებით გარდაიქმნება მარილმუჟავა ჰემატინად, რომელსაც აქვს აღნიშნული ფერი. სისხლიანი ღებინება აღნიშნებათ ავადმყოფების მხოლოდ ერთ მესამედს. 12-გოჯა ნაწლავის ბოლქვის დისტალური და პოსტბულბალური წყლულებიდან სისხლდენის დროს სისხლიანი ღებინებას შეიძლება ადგილი არ ჰქონდეს. ყველა პაციენტი აღნიშნებოდა მელენა.

დაავადების დაწყებიდან ჰემოგლობინის და ერთროციტების დაკლება ვითარდება 12-24 საათის შემდეგ, როცა ხდება სისხლის გათხევადება ქსოვილოვანი სითხით, ამიტომ ნაჩვენებია მათი დინამიკაში გამოკვლევა. სისხლდენის დროს ვითარდება პოსტჰემორაგიული ლეიკოციტოზი, ფორმულის მარცხნივ გადახრით, ედს-ის მომატებით. თრომბოციტების განსაზღვრას აქვს დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა, რათა მოხდეს დიფერენცირება წყლულოვანი სისხლდენებისა, თრომბოჰემორაგიული სინდრომისაგან და ჰემატოლოგიური დაავადებების ფონზე გამონვეული

ანემიისაგან. გასტროდუოდენალური სისხლდენის დროს ნაჩვენებია კოაგულოგრამის გაკეთება (სისხლის შედედების დრო, პროთრომბინის ინდექსი, ჰეპარინის დონე, ფიბრინოლიზური აქტივობა), თრომბოელასტოგრამა, თრომბოციტებისა და სისხლძარღვოვანი ჰემოსტაზის გამოკვლევა.

ავადმყოფებს ჩაუტარდათ ეზოფაგოგასტროდუოდენოსკოპია, რომლის მიზანია დადგინდეს: სისხლდენის ინტენსიობა, წყარო, მდებარეობა, წყლულის სიღრმე და ზომები, შეფასდეს ენდოსკოპიური ადგილობრივი ჰემოსტაზის საიმედოობა კომპლექსურ ჰემოსტატიკურ მკურნალობასთან ერთად. აქედან გამომდინარე ფიბროენდოსკოპიას აკისრია წამყვანი როლი მკურნალობის ტაქტიკის არჩევის საკითხში. სამკურნალო ენდოსკოპიური ჰემოსტაზური ღონისძიებების თანმიმდევრობა დაკავშირებულია სისხლდენის ეტიოლოგიასთან და ინტენსივობასთან, საშუალო სიმძიმის სისხლდენის დროს, როცა სისხლდენა არააქტიურია, ან შეჩერებულია ვარდისფერი თრომბით.

სისხლდენების დროს ენდოსკოპიური ინტერვენციის აუცილებლობის დასადგენად გამოვიყენეთ „შეფილდის ქულათა სისტემა“ [1,6], რომელიც ფასდება მაქსიმალური 24 ქულით.

შეფილდის ქულების სისტემა: საერთო ქულა: 24

ანამნეზის შეკრება: მნიშვნელოვანი წინასწარ არსებული მდგომარეობა: 1 ქულა. მელენას არსებობა: 1 ქულა. ანამნეზით სისხლიანი ღებინების ეპიზოდები: 1 ქულა.

კლინიკური შეფასება: გულისცემა > 20 (ასაკის საშუალო ნორმიდან): 1 ქულა. გახანგრძლივებული CRT (კაპილარული ავსების დრო): 4 ქულა.

ლაბორატორიული მონაცემები: ჰემოგლობინი შემცირება > 20 ერთეულით მეტი: 3 ქულა.

მენეჯმენტი და რეანიმაცია: სითხის ბოლუსის საჭიროება: 3 ქულა. სისხლის გადასხმის საჭიროება (Hb < 80 გ/ლ): 6 ქულა. სისხლის სხვა პროდუქტების საჭიროება: 4 ქულა.

8 ქულაზე მეტი ითვლება ინტერვენციის ჩვენებად. „შეფილდის ქულათა სისტემას“ ჰქონდა დადებითი პროგნოზირებადი მნიშვნელობა 91.18%, სისტემა სასარგებლოა იმის დასადგენად, თუ რომელ პაციენტს სჭირდება ენდოსკოპიური ჰემოსტატიკური მკურნალობა [3,4].

ჩვენს მიერ შემუშავებული და დანერგულია წყლულოვანი ეტიოლოგიის სისხლდენის ენდოსკოპიური ჰემოსტაზის მართვის კომპლექსური მეთოდები:

1. ენდოსკოპიური ნემს-ინექტორის საშუალებით 1მლ. ადრენალინის განზავებული 20 მლ. ფიზიოლოგიურში პერიულცერალურად 4-5 წერტილში ლორწვევა შრეში შეყვანა (ამ შემთხვევაში უკუნაჩვენებია ფტოროტანით ან ნარკოტანით ინჰალაციური ანესთეზია).
2. სპირტი 70% 1 მლ. განზავებული ფიზიოლოგიურში - ლორწვევა შრეში შეყვანა.
3. ელექტროკოაგულაცია კონტაქტური, ელექტროჰიდროკოაგულაცია - სისხლმდენი წყლულოვანი დეფექტის ირგვლივ.
4. კაპიროლის ან ვაგოტილის 2 მლ. განზავებული 1 მლ. ფიზიოლოგიურ ხსნარში, სპეციალური ენდოსკოპიური კათეტერით აპლიკაცია წყლულოვან დეფექტზე.
5. ენდოსკოპიური კლიპირებები. აქტიური სისხლდენების დროს (ფორესტი 1-ა ან 1-ბ ფორმების დროს).



სურათი 2. ფორესტის კლასიფიკაცია სისხლდენის შესაფასებლად

ბოლო წლებში ენდოსკოპიის არსენალს დაემატა ეფექტური ჰემოსტატიკური ფხვნილები. აღნიშნული ნივთიერებები გამოიყენება აქტიური სისხლდენების დროს. ენდოსკოპიური კათეტერიტ ხდება ფხვნილის შეფრქვევა სისხლდენის წყაროზე. შეფრქვეული ფხვნილის მიერ ხდება სისხლის თხიერი ნაწილის შენოვა. ლოკალურად თრომბოციტები აქტივირდება, წარმოიქმნება მყარი მექანიკური ბარიერი გელის სახით, რაც იწვევს ჰემოსტაზს. დღესდღეობით არსებობს ორი კომერციული ჰემოსტატიკური საშუალება „ჰემოსპრეი“ და „ენდოქლოტი“. მათი უპირატესობაა ის, რომ არ არის საჭირო დამიზნებით იყოს შეფრქვეული სისხლდენის წყაროზე, რაც ამარტივებს მის გამოყენებას რთული ანატომიური ლოკალიზაციის ან კუჭის კარდიალური ნაწილის ინვერსიულად დათვალიერების დროს, როდესაც ძნელია სისხლმდენი წყაროს კლიპირება ან კოაგულაცია. მარტივი გამოყენების გამო შესაძლებელია შესრულდეს გამოუცდელი სპეციალისტის მიერ. ამ მეთოდის გამოყენებისას არ ხდება პირდაპირი კონტაქტი სისხლმდენ ქსოვილთან, იცავს ქსოვილს მექანიკური შეხებისგან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სისხლდენის ინტენსიობის მომატება ან კედლის პერფორაცია, რაც იშვიათ შემთხვევებში შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვა მექანიკური ჰემოსტატიკური საშუალებების დროს.

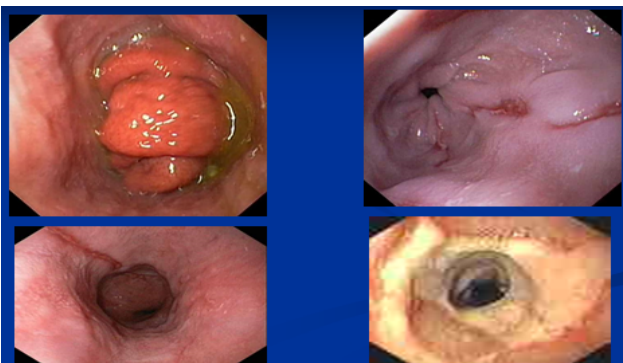
ენდოქლოტი - არატოქსიური, ჰემოსტატიკური, მისაფრქვევი პოლიმერული ნაწილაკები მიღებულია მცენარეული სახამებლისგან, ბიოშეთავსებადია და აპიროგენული. პრეპარატის მოლეკულური სტრუქტურა საშუალებას იძლევა სწრაფად შეინოვოს სისხლი, ხდება თრომბოციტების, ერითროციტების, კოაგულაციური ცილების (თრომბინი, ფიბრინოგენი) კონცენტრაციის მომატება, აჩქარებს სისხლის შედედების ფიზიოლოგიურ რეაქციას, წარმოქმნილი გელი ხდება სისხლის გამოდინების ბარიერი. რამოდინიმე დღეში წარმოქმნილი აპკი გამოიყოფა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტით.

ჩვენი მიზანი იყო ენდოქლოტის გამოყენება სხვადასხვა ხარისხის სისხლდენების დროს (ფორესტის კლასიფიკაციით), გასტროდუოდენალური არაჰემორაგიული სისხლდენებით 10 პაციენტზე.

სრული შედეგი მიღწეულ იქნა 6 პაციენტზე წყლულოვანი ეტიოლოგიის სისხლდენით ფორესტის კლასიფიკაციით 1-B, 2-A, 2-B სტადიების დროს გამოყენებული მონოთერაპიის სახით. ასევე მელორი ვეისის სინდრომის დროს 2 პაციენტზე. 2 პაციენტზე, რომლებსაც აღენიშნებოდათ 1-A (ძლიერი სისხლდენა ფხვნილის აპლიკაციას წინ უსწრებდა ლორწოქვეშა ეპინეფრინის ინექციები, შემდეგ ენდოქლოტით აპლიკაცია და ენდოკლიპირება).

პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორის ინფუზია გრძელდებოდა ვიდრე ფეკალური მასები არ შეიცვლიდნენ ფერს. შემდეგ მკურნალობა გრძელდებოდა აბების სახით, მინიმუმ 5-6 კვირა.

გასტრო-ეზოფაგალური რეფლუქსური დაავადების ფონზე განვითარებული წყლულოვანი ეზოფაგაგიტებიდან სისხლდენები, მათ შორის საყლაპავის ჰიატალური თიაქრის დროს - 10 პაციენტი. წყლულოვანი დეფექტების ხარისხის დასადგენად ვიყენებდით ლოს-ანჟელესის კლასიფიკაციას.



სურათი 3. საყლაპავის თიაქარი-პროლაფსით, გასტროეზოფაგალური რეფლუქსური დაავადება, ლოს-ანჟელესის კლასიფიკაციით; სტადია A - ეროზიულ-წყლულოვანი სიგრძივი დეფექტები ზომით 5 მმ მდე. სტადია B - ეროზიულ-წყლულოვანი სიგრძივი დეფექტები ზომით 5 მმ მეტი. სტადია C - სანათურის ცირკულარული დეფორმაცია 75% მდე

სისხლდენის მიზეზი შეიძლება აიხსნას კარდიალური სფინქტერის უკმარისობის ფონზე გამოწვეული კუჭის მუჯავე შიგთავსის რეფლუქსით საყლაპავ მილში და მისი კარდიალური ნაწილის ლორწოვანზე სხვადასხვა ზომის სიგრძივი პეპტიური წყლულების წარმოქმნით. ყველა პაციენტს

ჩატარდა ენდოსკოპიური ჰემოსტატიკური აპლიკაცია ენდოქლოტით - 12 პაციენტს, მიღებული იქნა სრული ჰემოსტაზი. 3 პაციენტს - კაპიროლის ხსნარით.

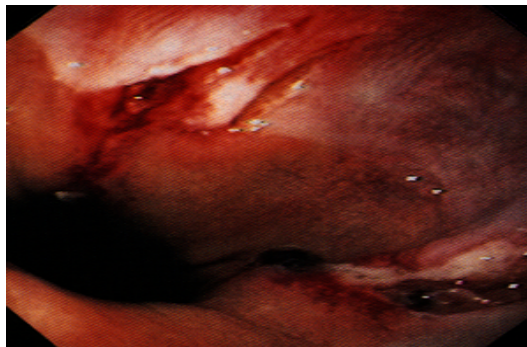
ღიაგნოზის დაზუსტებისთანავე დაიწყო კონსერვატიული მკურნალობა პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორის ინტრავენური ინფუზიით და ენდოსკოპიური ჰემოსტატიკური მანიპულაციების გამოყენებით. შემდგომი მკურნალობა გრძელდებოდა პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორის ტაბლეთრებული სახით, ხოლო სტადია - C , როდესაც სანათური შევიწროებულია 70%-ით, ჩატარდა მრავალჯერადი ენდოსკოპიური ბალონური დილატაციები.

მელორი ვეისის სინდრომი. მელორი-ვეისის სინდრომი მწვავედ განვითარებული გასტროდუოდენალური სისხლდენაა, რომელიც ხასიათდება ლორწოვანი გარსის სიგრძივი ნახეთქებით კუჭის კარდიალურ და სუბკარდიალურ ნაწილში. შეუჩერებადი და ძლიერი ღებინებების და შეტევითი ხველის დროს, კუჭში და საყლაპავის ქვედა მესამედში მკვეთრად იცვლება წნევა. კუჭში წნევის სწრაფი მომატების ფონზე წარმოიქმნება პერისტალტიკური ტალღები. პილორული სფინქტერი დახურულია, ხოლო კარდიალური - დილატირებული, რის გამოც კუჭის შიგთავსი ამოდის. კარდიალურ სფინქტერში კუჭის კარდიალური ნაწილი იჭიმება და ხდება მისი პროლაფსი საყლაპავში, წარმოიქმნება ლორწოვანზე სიგრძივი ნახეთქები.

ჰემატომეზესი - წარმოადგენს ნამყვან სიმპტომს, ღიაგნოზი არ არის დამოკიდებული სისხლის რაოდენობაზე, რადგან შესაძლოა აღენიშნებოდეს სისხლის რამოდენიმე წვეთი ან სისხლი იყოს უხვი რაოდენობით. მელენა - ფიქსირდება 15% პაციენტებში, რომელთაც დაუდგინდათ მელორი-ვეისის სინდრომის არსებობა.

მელორი-ვეისის სინდრომის ღიაგნოსტიკა ძირითადად ხდება ფიბროგასტროდუოდენოსკოპიით, რომლის დროსაც კუჭის კარდიალურ ნაწილში ლორწოვანზე ჩანს ერთეული ან მრავლობითი ნახეთქები. ნახეთქების მიმართულება სიგრძივია, სისხლდენა ზომიერი, შეიძლება ინტენსიურიც. ლორწოვანის ნახეთქების კედლები მკვეთრად შეშუპებულია, ზოგ ადგილას მიფარებულია ახალი კოლტით ან ფიბრინით. უმეტეს შემთხვევაში ნახეთქები ლოკალიზდებიან კუჭის კარდიალური ნაწილის უკანა კედელზე, მცირე სიმრუდისკენ ახლოს. ზომების მიხედვით ნახეთქი შეიძლება იყოს მცირე ზომის (1 სმ-მდე), საშუალო (1-დან 2 სმ-მდე) და დიდი ზომის (2 სმ და მეტი). ენდოსკოპია უნდა ჩატარდეს სისხლდენის პირველი ეპიზოდიდან 12-24 სთ-ში, აღნიშნულ პერიოდში ვიზუალურად ნახეთქი ახალია, ლორწოვანს აქვს მონითალო-მოყავისფრო ფერი. 48-72სთ-ში ნახეთქი შესაძლოა დაფარული იყოს ერითრომატოზული გარსით. 96-სთ-ში ნახეთქი კარგად არის შეხორცებული და მათი გარჩევა ჭირს. იმ შემთხვევაში, როდესაც სისხლდენის გამო ჰემოდინამიკა დარღვეულია, ენდოსკოპიურ კვლევამდე უნდა მოხდეს პაციენტის სტაბილიზაცია.

იმ შემთხვევაში, თუკი სისხლდენა აქტიურია და არ ემორჩილება კონსერვატიულ მკურნალობას, საჭიროა ენდოსკოპიური ჩარევა: შესაძლოა დაედოს საყლაპავში ენდოსკოპიური კლიპები, ასევე სისხლდენის კონტროლისთვის შესაძლოა გამოყენებული იქნეს ენდოსკოპიური ინექციები. ინექცია კეთდება სისხლდენის ადგილიდან დაახლოებით 5მმ მოშორებით, შესაძლოა გამოყენებული იქნეს ინექცია განზავებული ეპინეფრინის ხსნარით, 30%-იანი ეთილის სპირტით, ნატრიუმის ტეტრადეცილის სულფატით. ასევე არჩევითი ენდოსკოპიური პროცედურაა კოაგულაციური თერაპია.



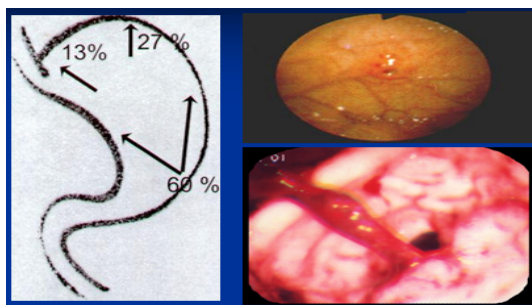
სურათი 4. მელორი ვეისის სინდრომი პაციენტი 12 წლის. ღრმა სიგრძივი ნახეთქები საყლაპავისა და კუჭის კარდიალურ ნაწილში

ჩვენი მასალა და მეთოდები. ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა მელორი-ვეისის სინდრომის ფონზე განვითარებული სისხლდენებით 15 პაციენტი, ყველა მათგანს სისხლდენამდე

აღნიშნებოდა ძლიერი ხასიათის მრავლობითი ღებინებები, რასაც მოყვა სისხლიანი ღებინება, სისხლის რაოდენობა მერყეობდა სხვადასხვა პაციენტებში რამოდენიმე წვეთიდან სისხლის ჭარბ რაოდენობამდე (ჰემატომეზისი). იმ პაციენტებში, რომელთაც აღნიშნებოდათ სისხლიანი ღებინება უხვი მასებით და მეღვინა, ჰემოგლობინის და ჰემატოკრიტის ვარდნა დაწყებული კონსერვატიული თერაპიის ფონზე, ჩატარდა ენდოსკოპიური კვლევა. 5 პაციენტს აღნიშნებოდა მეღვინა. ენდოსკოპიური სისხლდენის შეჩერება საჭირო გახდა 10 პაციენტთან, იმ პაციენტებს, რომელთაც აღნიშნებოდათ ღრმა ნახეთქი (4 პაციენტი), ჩატარდა ენდოსკოპიური ინექცია 30% ეთილის სპირტით. დამატებით ენდოსკოპიურად ჩატარდა აპლიკაცია კაპიროლით, რის შემდეგ მიღწეული იქნა სრული ჰემოსტაზი, განმეორებითი სისხლდენა არცერთ პაციენტს არ ჰქონია.

დიელაფუას დაზიანება (სინდრომი) წარმოადგენს სისხლძარღვოვან პათოლოგიას, ბავშვებში იშვიათია. პირველად აღწერილია ფრანგი ქირურგის დიელაფუას მიერ 1898 წელს, როგორც იშვიათი სისხლდენის მიზეზი. ხდება კუჭის ლორწოქვეშა არტერიის (ზომით 1-5 მმ) გაურკვეველი მიზეზით დაზიანება, იკლავება, მატულობს დიამეტრში, ზოგჯერ 10-ჯერ აღემატება ლორწოქვეშა ნორმალური არტერიის დიამეტრს, ზომაში მომატების გამო ამოიწვეს ლორწოვანი გარსისკენ და შესაძლებელია გამოიწვიოს მძიმე სისხლდენა [5,6,7].

პათოლოგია არ არის დაკავშირებული წყლულოვან დაავადებასთან და მის ეთიოპათოგენეზთან. უხშირესად ვითარდება ფუნდალურ და კარდიალურ ნაწილში. ლიტერატურული მონაცემებით მოზრდილებში არავარიკოზული სისხლდენების 6% გამოწვეულია დიელაფუას დაზიანებით.



სურათი 5. დიელაფუას დაზიანება, წარმოდგენილია კუჭის სხვადასხვა ნაწილებში განვითარების სიხშირე პროცენტებში. სისხლდენის ინტენსიობა ფორესტის კლასიფიკაციით 1A (არტერიული სისხლდენა), ზედა სურათზე სისხლდენის შეჩერების შემდეგ დეფექტი სისხლძარღვზე

ჩვენი მასალის მიხედვით, აღნიშნული დიაგნოზით გვყავდა 3 პაციენტი, ასაკი 3-დან 5 წლამდე, ყველა პაციენტს აღნიშნებოდა უეცრად დაწყებული გასტროდუოდენალური სისხლდენა, მასიური სისხლიანი ღებინებით, მეღვინა, მკვეთრად პროგრესირებადი ჰემორაგიული ანემიის სურათი, ჰემოგლობინი 7გრ/დლ ფარგლებში, ყველა პაციენტი საჭიროებდა ერთროციტული მასის ინფუზიებს კრიტიკული მედიცინის დეპარტამენტში. ყველა პაციენტთან ჩატარებული იქნა სედაციის ქვეშ, სასწრაფო ჩვენებით, ემოფაგოგასტროსკოპია, სისხლმდენი არტერიის კლიპირებით.



სურათი 6. დიელაფუას სისხლდენის შეჩერება ენდოსკოპიური კლიპირებით

დიელაფუას დაზიანება არის უეცარი მასიური კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის იშვიათი მიზეზი ბავშვებში. უეცრად დაწყებული პროგრესირებადი ანემიის შემთხვევაში უნდა

ჩათვალოს დიფერენციალურ დიაგნოზში მასიური ჰემატემების გამო. დღესდღეობით ენდოსკოპიის მიღწევებით, როგორც დიაგნოსტიკური, ასევე სამკურნალო ინტერვენციებიდან, დიელაფუს დაზიანების შემთხვევაში აუცილებლად მიგვაჩნია სისხლძარღვის მხოლოდ ენდოსკოპიური ჰემოკლიპირება.

დასკვნა: არავარიკოზული კუჭ-ნაწლავის სისხლდენა მნიშვნელოვანი პრობლემაა პედიატრიულ პოპულაციაში და ენდოსკოპია გადამწყვეტ როლს ასრულებს, როგორც დიაგნოზის დასმაში, ასევე მკურნალობის ტაქტიკაში. ისეთი კლასიფიკაციის სისტემების გამოყენება, როგორცაა ფორესტისა და შეფილდის კლასიფიკაციები, ხელს უწყობს სისხლდენის სიმძიმის შეფასებას და მართვის შესაბამისი სტრატეგიების წარმართვას. კლინიკის გამოცდილებით დანერგვით ენდოსკოპიური ჰემოსტატიკური მკურნალობის მიდგომამ გააუმჯობესა შედეგები, პედიატრიულ პაციენტებში, კუჭ-ნაწლავის ზედა ტრაქტის სისხლდენით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Mike Thomson, Dalia Belsha. Endoscopic management of acute gastrointestinal bleeding in children, Journal of Pediatric Surgery, 2016, 206-210.
2. Susan Owensby, Kellee Taylor, Thad Wilkins. Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Bleeding in Children. JABFM. 2015; 28(1):134-145.
3. Berkowitz JC, Bhusal S, Desai D, Cerulli MA, Inamdar S. Downhill Esophageal Varices Associated With Central Venous Catheter-Related Thrombosis Managed With Endoscopic and Surgical Therapy. ACG Case Rep J. 2016 Aug 17;3(4):e102. doi: 10.14309/crj.2016.75.
4. Cappell MS, Friedel D. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: endoscopic diagnosis and therapy. Med Clin North Am. 2008 May;92(3):511-50, vii-viii. doi: 10.1016/j.mcna.2008.01.001.
5. Lirio RA, Management of Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: Variceal and Nonvariceal. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2016; 26(1):63-73.
6. Afzal NA., Lloyd C., Narula P. Variation in upper GI bleeding service provision for children in the United Kingdom – a nation-wide survey, Archives of Disease in Childhood, 04/2016, Volume 101, Issue Suppl 1.
7. Takaki Emura, Kenji Hosoda, Shota Harai, Noboru Oyachi, Takeyuki Suzuki, Ken Takada, Koji Kobayashi, Hisatake Ikeda. “Dieulafoy lesion in a two-year-old boy: a case report”; Journal of Medical Case Reports. 2016; 10:293.

ნიკოლოზ ბუაძე, ავთანდილ კუტუბიძე, მერაბ ბუაძე

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზედა ნაწილის არავარიკოზული სისხლდენების ენდოსკოპიური მეთოდებით მკურნალობა ბავშვებში

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გ. უვანიას სახ. პედიატრიის აკადემიური კლინიკა

რეზიუმე

არავარიკოზული კუჭ-ნაწლავის სისხლდენა მნიშვნელოვანი პრობლემაა პედიატრიულ პოპულაციაში და ენდოსკოპია გადამწყვეტ როლს ასრულებს, როგორც დიაგნოზის დასმაში, ასევე მკურნალობის ტაქტიკაში. ისეთი კლასიფიკაციის სისტემების გამოყენება, როგორცაა ფორესტისა და შეფილდის კლასიფიკაციები, ხელს უწყობს სისხლდენის სიმძიმის შეფასებას და მართვის შესაბამისი სტრატეგიების წარმართვას. კლინიკის გამოცდილებით დანერგვით ენდოსკოპიური ჰემოსტატიკური მკურნალობის მიდგომამ გააუმჯობესა შედეგები პედიატრიულ პაციენტებში, კუჭ-ნაწლავის ზედა ტრაქტის სისხლდენით.



მარიამ გოგოტიშვილი, თინათინ გორგილაძე, მზია ბაკრაძე, ფრიდონ ჯაფარიძე
რბილი ქსოვილების მოცულობის როლი პერი-იმპლანტიტების განვითარებაში
 ბათუმის შოთა-რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.11>

MARIAM GOGOTISHVILI, TINATIN GORGILADZE, MZIA BAKRADZE, FRIDON JAPARIDZE
THE ROLE OF SOFT TISSUE VOLUME IN THE DEVELOPMENT OF PERI-IMPLANTITIS
 Batumi Shota Rustaveli State University

SUMMARY

The role of aesthetics and naturalness of periodontal soft tissues in the presence of orthopedic constructions is a difficult clinical task. A study was conducted on 46 clinical cases where two-stage implantation was done. In 25 clinical cases, the keratinized gum thickness with the implant was $2\text{ mm} >$, and in 21 - $2\text{ mm} <$. According to the conducted study, in all dental implant cases where the keratinized gingiva was $2\text{ mm} <$ we obtained higher periodontological indicators, compared to the clinical cases where the gingiva was $2\text{ mm} >$. The bone cannot ensure good adaptation of the implant and attachment to the soft tissues. As a result of research, we can say that in dental implant the risk of inflammation of surrounding tissues is less if keratinized layer thickness $> 2\text{ mm}$. BL indices of loss are high in all examined clinical cases where the thickness of the keratinized layer is $< 2\text{ mm}$.

Keywords: periodontal soft tissues, orthopedic constructions, keratinized layer

აქტუალობა: პაროდონტის რბილი ქსოვილების მაქსიმალური ესთეტიკის შენარჩუნება იმპლანტების ირგვლივ კლინიკისტებისთვის აქტუალური ამოცანაა. იმპლანტის ირგვლივ პაროდონტის ქსოვილების გრძელვადიანი სტაბილიზაცია ისეთივე მნიშვნელოვანი მომენტია, როგორც დენტალური იმპლანტის გრძელვადიანი ფუნქციონირება, ასევე მათი ესთეტიური პარამეტრების შენარჩუნება.

იმპლანტაციის ჩატარების დროს მნიშვნელოვანია მის ირგვლივ ქსოვილების მინიმალური დანაკარგი იყოს, რათა ესთეტიური ეფექტი დარჩეს მაღალი, რომელზეც მოქმედებს შემდეგი ფაქტორები: თავისუფალი ღრძილის ღვრილების ზომა და ფორმა, მიმაგრებული კერატინიზირებული ღრძილის ფორმა და ზომა, როგორც ვესტიბულური, ასევე ორალური მხრიდან [1].

დღემდე არ არსებობს ერთგვარი მოსაზრება დენტალური იმპლანტის ირგვლივ კერატინიზირებული ღრძილის მოცულობის შესახებ. Schroeder-ის მონაცემებით დენტალური იმპლანტები მოძრავ ლორწოვან გარსთან ხშირად კარგავენ EA ეპითელურ მიმაგრებას, რაც ხელს უწყობს პერი-იმპლანტიტის განვითარებას. სხვა ავტორები პირიქით ფიქრობენ, რომ კერატინიზირებული ღრძილი არ ახდენს ზეგავლენას პერი-იმპლანტიტისა და რეცესიის განვითარებაზე [2].

კვლევის მიზანი: კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კერატინიზირებული ღრძილის მიმაგრების მნიშვნელობის განსაზღვრა პერი-იმპლანტიტების განვითარებაზე.

მასალა და მეთოდები: გამოვიკვლიეთ 42 პაციენტი (46 დენტალური იმპლანტიტით), რომელთაც დენტალური იმპლანტაცია ჩატარებული ჰქონდათ 2-3 წლის წინ. კვლევაში ჩართული პაციენტების ასაკი მერყეობდა 35 წლიდან - 45 წლამდე, რომელთაც ჰქონდათ ერთეული ხელოვნური გვირგვინები ერთეულ იმპლანტებზე. ყველა მათგანს ჰქონდა ჩატარებული რენტგენოლოგიური კვლევა იმპლანტაციის ჩატარების დღეს. იმპლანტაცია უტარდებოდათ კბილის ექსტრაქციის შემდეგ 5 თვის ვადაზე (პერიოდონტიტის დიაგნოზით). სქესის მიხედვით გვყავდა 28 ქალი და 14 მამაკაცი. თანდართული ფონური დაავადებებისა და მდგომარეობების მიხედვით გვყავდა პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით, ჰორმონალური დისბალანსით, ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით. ყველა მათგანს ჩაუტარდა ორ ეტაპიანი იმპლანტაცია. არცერთი შემთხვევა არ გვქონდა, სადაც პაციენტს დასჭირვებოდა ძვლის დამატება.

რბილი ქსოვილების შეფასება ხდებოდა შემდეგი პარამეტრებით: ჰიგიენური ინდექსი, BOP, Ppd (სურ. 1.), ღრძილის სისქე, კერატინიზირებული ღრძილის სიგანე, იმპლანტის რყევა, რეცესია იმპლანტის ირგვლივ, ასევე ყურადღებას ვაქცევდით იმპლანტის პოზიციას კბილთა რკალში.

სურ. 1. პაროდონტული ჯიბის სიღრმის განსაზღვრა იმპლანტთან Ppd.




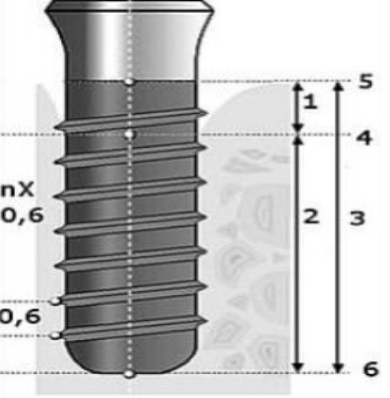
კერატინიზირებული ღრძილის ზომას იმპლანტის არეში ვზომავდით პაროდონტოლოგიური ზონდით 1 მმ-ის დაშორებით - ღრძილის კიდიდან მუკოგინგივალურ ხაზამდე, რომელსაც ვსაზღვრავდით „ლილვაკის“ მეთოდით (სურ. 2.). კერძოდ, ამ მეთოდის ჩატარებისას თითოთ ან პაროდონტული ზონდით ზეწოლას ვახდენთ მოძრავ ლორწოვან გარსზე კორონალური მიმართულებით, სანამ მიმაგრებული კერატინიზირებული ღრძილის წინააღმდეგობას არ შევიგრძნობთ.

სურ. 2. ლილვაკის მეთოდი



ღრძილის სისქეს ვსაზღვრავდით ასევე პაროდონტული ზონდით. BOP-ს და Ppd-ს ვატარებდით საყოველთაოდ მიღებული მეთოდით თითოეულ კბილთან ექვს წერტილში [4].

ალვეოლურ ძვალს ვაფასებდით რენტგენოლოგიური კვლევით პაციენტებთან პირველ ვიზიტზე და იმპლანტაციის შემდეგ იმავე დღეს (სურ. 3, 4).

სურ. 3. რენტგენოლოგიური კვლევა	სურ. 4. რენტგენოლოგიური კვლევის შედეგების სქემა	
		<p>1- BL-ის დანაკარგი; 2 - იმპლანტის ზედაპირის შეხების ადგილი ძვალთან; 3 - იმპლანტის გვირგვინოვანი ნაწილის სიგრძე; 4 - გვირგვინოვანი ნაწილის კონტაქტი ძვალთან; 5 - იმპლანტის სიგრძე.</p>

ვაფასებდით ასევე ანტაგონისტი კბილების მდგომარეობას, ყურადღებას ვაქცევდით რესტავრირებული კბილებისა და მოსახსნელი ორთოპედიული კონსტრუქციების არსებობას პირის ღრუში.

შედეგები: შეფასდა მაგარი და რბილი ქსოვილების მდგომარეობა 46 დენტალური იმპლანტის ირგვლივ. აქედან 25 კლინიკურ შემთხვევაში კერატინიზირებული ღრძილის სისქე იყო 22მმ-ზე >, ხოლო 21 კლინიკურ შემთხვევაში 22 მმ-ზე <. ყველა დენტალური იმპლანტი იყო ოსტეოინტეგრირებული. როგორც ცხრილშია ნაჩვენები Bop-ის, MPI-ის, Ppd-სა და BL-ის მაჩვენებლები იყო მომატებული იქ, სადაც ღრძილის სისქე იყო 2-მმზე <. სადაც კერატინიზირებული ღრძილის სისქე იყო 22მმ-ზე > ანალოგიური პარამეტრები უკეთესი შედეგით მივიღეთ.

ცხრილი 1. პაროდონტოლოგიური მაჩვენებლების მონაცემები იმპლანტის ირგვლივ კერატინიზირებული ღრძილის სისქის მიხედვით

პაროდონტოლოგიური მაჩვენებლები	კერატინიზირებული ღრძილის სისქე 2 მმ-ზე >	კერატინიზირებული ღრძილის სისქე 2 მმ-ზე <
ჰიგ. ინდექსი (MPI)	1,6	2,2
BOP	1,9	2,8
კერატინიზირებული ღრძილის სისქე	3,5±0,5	1,9±0,5
Ppd (მმ)	3,2±0,5	5,1±0,5
BL (მმ)	1,7±0,5	3,3 ±0,5

განხილვა: ჩატარებული კვლევის მიხედვით, ყველა დენტალური იმპლანტაციის შემთხვევაში, სადაც კერატინიზირებული ღრძილი იყო 2მმ-ზე < პაროდონტოლოგიური მაჩვენებლები მივიღეთ უფრო მაღალი, შედარებით მეორე კლინიკური შემთხვევისა, სადაც ღრძილი იყო 2 მმ-ზე >. ვინაო კერატინიზირებული ღრძილი ვერ უზრუნველყოფს იმპლანტის კარგ ადაპტაციას და მიმაგრებას რბილ ქსოვილებთან. უკანასკნელი ხელს უწყობს ნადების აბსორბციას და პერი-იმპლანტიტის განვითარებას. ეს უკავშირდება იმ ფაქტს, რომ იმპლანტისა და კბილის ირგვლივ არსებული პაროდონტის ქსოვილები განსხვავდება ბაქტერიული ინფექციისადმი მედეგობით. იმპლანტის ირგვლივ ღრძილი შეიცავს მეტ კოლაგენს და ორჯერ ნაკლებ ფიბრობლასტებს, ვიდრე კბილის ირგვლივ ქსოვილი. იმპლანტის შემთხვევაში ყელის კოლაგენური ბოჭკოები განლაგებულია პარალელურად და არ უკავშირდება იმპლანტს. ფართე კერატინიზირებული ღრძილი აფორმირებს მტკიცე ფიბროზულ მანუეტს იმპლანტის ირგვლივ ყელის არეში, რაც ხელს უშლის ბაქტერიების შეჭრასა და ლორწოვანი გარსის ტრავმულ მობილობას.

დასკვნა: კვლევის შედეგად შეიძლება ვთქვათ, რომ დენტალური იმპლანტის ირგვლივ ქსოვილების ანთების განვითარების რისკი ნაკლებია თუ კერატინიზირებული ღრძილის სისქე 2მმ-ზე >. სისხლდენის BOP-სა და ძვლის დანაკარგის BL - ის ინდექსები მაღალია ყველა გამოკვლეულ კლინიკურ შემთხვევაში, სადაც კერატინიზირებული ღრძილის სისქე 2მმ-ზე <-ია.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bulkina N. V., Vedyayeva A. V., Savina E. A. Medical bulletin of the North Caucasus. 2012, no. 3. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-zabolev>
2. Risovanny S. I. Russian journal of dentistry. 2001, no. 5, pp. 13-18.
3. Ulitovskiy S. B. Parodontics. 2000, no. 3, pp. 34-36.
4. Grudyanov A. I. Parodontal diseases. Moscow: Med. Info. Agency, 2009, 336 p.
5. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n7rasprostranennost-za> (accessed February 12, 2017).
6. Ivanov V. S. Parodontal diseases. 2nd ed. Moscow: Meditsina, 2009, 272 p.
7. Rajkarnikar J., Thomas B., Rao S. Kathmandu Univ Med J. 2013, vol. 41 (1), pp. 22-26.

**მარიამ გოვოტიშვილი, თინათინ გორგილაძე, მზია ბაქრაძე, ფრიდონ ჯაფარიძე
რბილი ქსოვილების მოცულობის როლი პერი-იმპლანტიტების განვითარებაში
ბათუმის შოთა-რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი**

რეზიუმე

პაროდონტის რბილი ქსოვილების ესთეტიკისა და ბუნებრივობის როლი ორთოპედიული კონსტრუქციების არსებობის შემთხვევაში წარმოადგენს რთულ კლინიკურ ამოცანას. არარსებობს ერთიანი მოსაზრება დენტალური იმპლანტის ირგვლივ კერატინიზირებული ღრძილის მოცულობის სიდიდის შესახებ. ჩატარდა კვლევა 46 კლინიკურ შემთხვევაზე, სადაც გაკეთდა ორ ეტაპიანი იმპლანტაცია. ოცდახუთ კლინიკურ შემთხვევაში იმპლანტთან კერატინიზირებული ღრძილის სისქე იყო 2მმ-ზე >, ოცდაერთ შემთხვევაში კი - 22მმ-ზე <. სადაც კერატინიზირებული ღრძილი 2 მმ-ზე < იყო, ჰიგიენისა და სისხლდენის ინდექსები გაიზარდა, განსხვავებით მეორე კლინიკური შემთხვევისა, სადაც კერატინიზირებული ღრძილი 2 მმ-ზე > -ია. შესაბამისად, უკანასკნელ შემთხვევაში პერი-იმპლანტიტის განვითარების რისკი არის დაბალი.



*ნინო ლეკვეიშვილი¹, მარინა ყუფარაძე^{1,2}, ია ავალიანი^{1,2}, ანზორ მელია^{1,2}, ზაზა ბერიშვილი³,
გიგი გორგაძე², გიორგი ჟორჯოლიანი²*

**ვარიკოზული ვენების თრომბოზით და ტროფიკული წყლულებით გართულებული
გენეტიკური თრომბოფილია - კლინიკური შემთხვევის აღწერა**

¹ანზორ მელიას კარდიოლოგიური კლინიკა „გული“; ² თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ გრიგოლ რობაქიძის უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.12>

*NINO LEKVEISHVILI^{1,2}, MARINA KUPARADZE^{1,2}, IA AVALIANI^{1,2}, ANZOR MELIA¹,
ZAZA BERISHVILI³, GIGI GORGADZE², GIORGI ZHORZHOLIANI²*

**GENETIC THROMBOPHILIA COMPLICATED BY VARICOSE VEIN THROMBOSIS AND
TROPHIC ULCERS – A CLINICAL CASE REPORT**

¹Cardiology clinic "Guli"; ²Tbilisi State Medical University; ³Grigol Robakidze University

SUMMARY

Genetic factor is the leading in the development of varicose veins, although certain risk factors, including: overweight, old age, female gender, sedentary lifestyle, lower limb trauma and others contribute to its formation.

Thrombophilia is a risk factor for the development of venous thrombosis and chronic recurrent trophic ulcer, although the relationship between them is not well understood. Hereditary thrombophilia is a rare disease characterized by severe complications. The correlation between thrombophilia, varicose veins, and chronic venous ulceration is quite strong.

This paper describes the case of a 43-year-old man who was treated in the intensive care unit of the clinic in July 2019 with the diagnosis: thromboembolism of the pulmonary artery, thrombophilia, phlebitis and thrombosis in the phase of recanalization, with chronic venous insufficiency of the lower limbs, with a long history of varicose veins of both limbs and with diabetes mellitus. Faced complaints were: easy fatigue, weakness, shortness of breath, heart palpitations, feeling of heaviness and pain in the lower limbs, swelling. In the anamnesis - several cases of exacerbation of superficial vein thrombophlebitis were present.

Despite the uncertain prognosis, remission was achieved on the background of intensive anticoagulation therapy. Considering recurrent thrombophlebitis, screening was prescribed.

The case is interesting from both a theoretical and a practical point of view, since the described severe process became manageable - the acute form was transformed into a chronic one with a long remission. At this stage, the disease is not progressing, there are no additional complications.

Keywords: Thrombophilia, Varicose veins, Thrombosis, Genetic factor, Anticoagulant therapy.

ლიტერატურის მიმოხილვა. ვარიკოზული ვენები დილატირებული, გრეხილი ვენებია, რომლებიც კარგად ვიზუალიზდება კილურის ზედაპირზე ინსტრუმენტული გამოკვლევის გარეშე - ინსპექციით. დაავადების მიზეზი ძირითადად ქვემო კილურების ვენების სარქველოვანი უკმარისობაა, რის გამოც ამ მიდამოში წნევა იზრდება, რომელიც იწვევს სანათურის დილატაციასა და ვარიკოზის ჩამოყალიბებას.

ქვედა კილურების ვენები აღჭურვილია სარქველებით, რომლებიც იხსნება და იხურება ერთი მიმართულებით, რაც უზრუნველყოფს სისხლის ნაკადის ცალმხრივ დინებას ქვედა კილურებიდან გულისკენ. ნორმალურად ფუნქციონირების შემთხვევაში სისხლის ნაკადის უკუსვლა არ ხდება.

როდესაც სარქველების მუშაობა ირღვევა, სისხლი გროვდება ქვედა კილურებში, არ ხდება მათი დაცლა, რაც განაპირობებს ინტრავენური წნევის მატებას. ამის გამო ვენის კედელი იბერება, სუსტდება, იკლაკნება და განიცდის დილატაციას. ვარიკოზული ვენები ძირითადად გვხვდება ქვედა კილურის ზედაპირულ ვენებში, თუმცა ზიანდება სხვა ვენებიც, როგორც არის ვულვის ვენები, თესლის გამომტანი სადინარის ვენები (ვარიკოცელე), სწორი ნაწლავის ვენები (ბუასილის კვანძები), საყლაპავის ვენები (საყლაპავშიდა ვარიკოზი).

ვარიკოზულ ვენებში სისხლის მიმოქცევა ღუნე და შენელებულია. ამან შეიძლება გამოიწვიოს სისხლის შედედება, ზედაპირული ვენების თრომბოზი ან თრომბოფილიტი. განსხვავებით ღრმა ვენების თრომბოზისაგან (DVT), ამ შემთხვევაში თრომბი წარმოიქმნება ქვემო კილურების ღრმა ვენებში. ვარიკოზულ ვენებთან დაკავშირებულ ზედაპირულ თრომბებს, როგორც წესი, ნაკლებად ახასიათებს ემბოლიის განვითარება ფილტვის არტერიაში, თუმცა, ამ თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანია თრომბის ლოკალიზაცია და ვარიკოზული ვენის დიამეტრი.

თრომბოფილით გამოწვეული ჰიპერკოაგულაცია მემკვიდრეობითი ან შეძენილი მდგომარეობაა, როდესაც ინდივიდი მიდრეკილია ვენური ან არტერიული თრომბოზებისაკენ. [2]. დერმატოლოგს შეუძლია გადამწყვეტი როლი ითამაშოს პაციენტის ჰიპერკოაგულაციის დიაგნოსტიკაში, ასოცირებული კანის გამოვლინებების ამოცნობით, როგორცაა პურპურა, ვასკულოპათია (ატროფია, ბლანში), ანეტოდერმია, ქრონიკული ზედაპირული და ღრმა ვენური წყლულები. კანის გამოვლინებები ზოგადად არასპეციფიკურია, მაგრამ ცვლილებების იდენტიფიცირებით შეიძლება მოვახდინოთ თრომბოფილიის დროული დიაგნოსტიკა [11].

თრომბოფილია ვენური თრომბოზის და ქრონიკული მორეციდივე ტროფიკული წყლულის განვითარების რისკ-ფაქტორია, თუმცა, მათ შორის კავშირი კარგად არ არის შესწავლილი. ლიტერატურის მიმოხილვა ცხადყოფს, რომ თრომბოფილიის პრევალენტობა ქრონიკული ვენური წყლულის მქონე პაციენტებში მაღალია. თრომბოფილიამ შეიძლება გამოიწვიოს მაკრო- ან მიკროსისხლძარღვთა თრომბოზი, რაც შეიძლება გახდეს ქრონიკული ვენური წყლულის განვითარების მიზეზი.

ვარიკოზული ვენების განვითარებაში წამყვანია გენეტიკური ფაქტორი. თუმცა მნიშვნელოვანია რისკ-ფაქტორებიც, რომლებმაც შეიძლება ხელი შეუწყოს ვარიკოზის ჩამოყალიბებას, მათ შორის: ჭარბი წონა, ხანდაზმული ასაკი, მდედრობითი სქესი, უმოძრაო ცხოვრების სტილი, ქვედა კილურების ტრავმა, ორსულობა, კონტრაცეპტივები, ჰორმონული პრეპარატები, ვენური დაავადების ოჯახური ანამნეზი, ქრონიკულად მომატებული ინტრააბდომინალური წნევა ქრონიკული ყაბზობის ან სიმსივნის გამო, ხანგრძლივი დგომითი ან ჯდომითი რეჟიმი.

ვარიკოზული ვენების სიმპტომები მოიცავს სიმძიმის, ტკივილის, ქავილის ან წვის შეგრძნებას, ქვედა კილურების შეშუპებას.

მემკვიდრეობითი თრომბოფილია იშვიათი დაავადებაა, მისთვის დამახასიათებელია მძიმე გართულებები, რომელიც ზოგჯერ ექიმთან პირველი ვიზიტისას არ ვლინდება [7].

ვარიკოზული ვენები ხშირად გამოვლენილი პრობლემაა, რომელიც გვხვდება ზრდასრული პოპულაციის 14%-ში ვარიკოზული ვენების და 59%-ში - მცირე ტელანგიოექტაზიების სახით.

სიმპტომები შეიძლება იყოს არასპეციფიკური. ტერმინი "ქრონიკული ვენური უკმარისობა (CVI)" განსაზღვრავს ვენური სისტემის ფუნქციურ ანომალიებს, რომლებიც მიმდინარეობს სიმპტომებით: შეშუპება, სიმძიმის შეგრძნება, ცვლილებები კანზე, ტროფიკული წყლულები. ვარიკოზული ვენები და ქრონიკული ვენური უკმარისობა შეიძლება გაერთიანდეს საერთო ტერმინით - "ქრონიკული ვენური დაავადება", რომელიც მოიცავს ვენური სისტემის მორფოლოგიური და ფუნქციური დარღვევების სრულ სპექტრს.

გავრცელებული კლასიფიკაცია ახარისხებს ქრონიკულ ვენურ დარღვევებს ანატომიური მდებარეობის, ეტიოლოგიის, პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების, კლინიკური გამოვლინების მიხედვით (CEAP). ვენური დაავადების ეტიოლოგიასთან დაკავშირებით ფიგურირებს საკამათო თეორიები. არსებობს მანკიერი წრე სარქველებში ვენური კედლის სტრუქტურულ ცვლილებებსა და ჰემოდინამიკურ ფაქტორებს შორის, რაც იწვევს რეფლუქსს და ინტრავენურ ჰიპერტენზიას, ეს კი თავის მხრივ განაპირობებს ვენის ვარიკოზულ დილატაციას. ვარიკოზული ვენების მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდი არსებობს, რაც ადრეულ ეტაპზე, უმეტეს შემთხვევაში, დამაკმაყოფილებელ შედეგს იძლევა, თუმცა წლების შემდეგ რეციდივის მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია [8].

ვარიკოზული ვენების მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდი არსებობს, რაც უმეტეს შემთხვევაში დაავადების ადრეულ ეტაპზე დამაკმაყოფილებელ შედეგს იძლევა, თუმცა წლების შემდეგ რეციდივის მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია. „ქრონიკული ვენური უკმარისობა“ საჭიროებს „ქრონიკულ მართვას“.

მკურნალობის მეთოდებია: კომპრესიული თერაპია - სამედიცინო კომპრესიული წინდების გამოყენებით, ვენური რეფლუქსის კორექცია ქირურგიული ან ენდოვენური პროცედურების საშუალებით, სკლეროთერაპია და კონსერვატიული მკურნალობა [9]. თრომბოფილია და ვარიკოზული ვენები - კორელაცია თრომბოფილიასა და ქრონიკულ ვენურ წყლულს შორის საკმაოდ ძლიერია, თუმცა გაუგებარია, რატომ ყალიბდება ქრონიკული ვენური წყლული ვარიკოზული ვენების მქონე ზოგიერთ პაციენტში, ზოგიერთში კი - არა. ვარიკოზული ვენების მქონე პაციენტებში ქრონიკული ვენური წყლულის პროგრესირებაზე დაკვირვებისას აღმოჩნდა, რომ ვენური დაავადების წყლულად პროგრესირების ხელშეწყობა შეუძლია ცვლილებებს კანზე, რეფლუქსს ვენებში, გადატანილ თრომბოზს, მომატებულ სხეულის მასის ინდექსს, თამბაქოს მოხმარებას.

ლიტერატურაში ვერ იქნა მოძიებული კვლევა პაციენტებზე თრომბოფილიით, რომელიც დაადასტურებდა, არის თუ არა თანმხლები ვარიკოზული ვენების არსებობა ქრონიკული ვენური წყლულის განვითარების პოტენციური რისკ-ფაქტორი. თუ ასეთი ურთიერთკავშირი ნამდვილად არსებობს, ვარიკოზული ვენების მქონე პაციენტები, რომელთაც აქვთ თანმხლები თრომბოფილია, შეიძლება წარმოადგენდეს ჯგუფს, რომელსაც ვენური რეფლუქსისა და მისი შედეგების უფრო მაკარი კონტროლი ესაჭიროება [6].

თრომბოფილია და ზედაპირული ვენების თრომბოზი: ზედაპირული ვენური თრომბოზი საკმაოდ გავრცელებული დაავადებაა, რომელიც გვხვდება მოსახლეობის 3-11% ში [10]. ადრე იგი განიხილებოდა როგორც მსუბუქი, ადვილად მართვადი დაავადება და მკურნალობა მიზნად ისახავდა სიმპტომების შემსუბუქებას, ძირითადად არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით და სითბური კომპრესიებით, თუმცა კვლევები აჩვენებს, რომ არსებობს ძლიერი კორელაცია ზედაპირულ ვენურ თრომბოზებსა და თრომბოფილიას შორის. თრომბოფილიის დიაგნოსტიკა უფრო ხშირია იმ პაციენტებში, რომელთაც თრომბოზი უვითარდებათ ზედაპირული ვენების არავარიკოზულ სეგმენტებში [5].

ჯერ კიდევ 1918 წელს აღიარეს, რომ ჰეპარინის ანტიკოაგულაციური აქტივობა დამოკიდებული იყო პლაზმური კოფაქტორის არსებობაზე [3]. 1965 წელს ეგებერგმა აღწერა ოჯახი, რომლის წევრებსაც ჰქონდათ თრომბოზების კენ მიდრეკილება და რომელთაც აღმოაჩნდათ კოფაქტორის დეფიციტი, რითაც პირველად დადასტურდა, რომ სწორედ აღნიშნული გახლავთ თრომბოზის განვითარების ერთ-ერთი ფაქტორი [1]. ვარიკოზულად შეცვლილი ვენების ზუსტი პათოფიზიოლოგია ჯერ კიდევ კამათის საგანია, თუმცა ცნობილია გენეტიკური მიდრეკილება დაავადების მიმართ. ასევე, ანგარიშგასაწევია მოშლილი ვენური სარქველები, რომლებიც ვერ უზრუნველყოფს სისხლის ნაკადის უკუსვლის შეჩერებას.

პოტენციურ გართულებებს მიეკუთვნება ვენური ანთებები და ინფექციები, ტროფიკული წყლულები, თრომბოზები.

დიაგნოსტიკა ხდება ვენური დუპლექსულტრასონოგრაფიით - შეგვიძლია დავადგინოთ, რომელ ვენურ სარქველშია პათოლოგია. გამოვლინდება ჩართვის სანათურის დიამეტრი, რეფლუქსის ხარისხი, არაკომპეტენტური პერფორატიული ვენები, მათი მდებარეობა და ზომა, ღრმა ვენების თრომბოზი, ზედაპირული ვენების თრომბოზები. რეფლუქსის დონე განისაზღვრება რეტროგრადული ნაკადის ხანგრძლივობით - 350 მილიწამზე (0.35წმ) მეტი პერფორაციულ ვენებში, 500 მილიწამზე (0.5წმ) მეტი ზედაპირულ და ნვივის ღრმა ვენებში და 1000 მილიწამზე (1წმ) მეტი ბარძაყის ღრმა ვენებში.

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, კომპიუტერული ტომოგრაფია და ვენოგრაფია გამოიყენება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა ვენური ულტრაბგერითი კვლევით სრული დიაგნოსტიკა ვერ ხერხდება.

მკურნალობა: მდგომარეობიდან გამომდინარე შეიძლება იყოს კონსერვატიული, ინტერვენციული ან ქირურგიული:

- კონსერვატიული მკურნალობა მოიცავს: 1. კომპრესიულ თერაპიას, 2. ცხოვრების სტილის ცვლილებებს: როგორცაა ხანგრძლივი ჯდომის ან დგომის თავიდან აცილება, წონაში კლება. 3. ვენოტონური პრეპარატების ხანგრძლივი მიღება.
- ინტერვენციული მკურნალობა მოიცავს: გარეგან ლაზერულ თერმულ აბლაციას, ენდოვენურ თერმოაბლაციას, ენდოვენურ სკლეროთერაპიას.
- ქირურგიული მკურნალობა მოიცავს ფლემბექტომიას ან კროსექტომიას [4].

კლინიკური შემთხვევის აღწერა. 43 წლის მამაკაცი 2019წ ივლისში მკურნალობდა კარდიოლოგიური კლინიკის ინტენსიურ განყოფილებაში ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის დიაგნოზით, თრომბოფილიით, ფლემბიტითა და თრომბოზით რეკანალიზაციის ფაზაში. ქვედა კიდურების ქრონიკული ვენური უკმარისობით, ორივე კიდურის ვარიკოზული ვენების ხანგრძლივი ისტორიით, შაქრიანი დიაბეტით, გულის შეგუბებითი უკმარისობით.

ჩივილები: ადვილად დაღლა, შრომის უნარის დაქვეითება, საერთო სისუსტე, ქოშინი მცირე დატვირთვაზე, გულის ფრიალი, ორივე ქვედა კიდურში სიმძიმის და ტკივილის შეგრძნება, კანის შეფერილობის ცვლილება, პროგრესირებადი შეშუპება.

ანამნეზში აღნიშნავდა ზედაპირული ვენების თრომბოფლემბიტი გამწვავების რამდენიმე შემთხვევას, რომელიც 3 წლის წინ გამოვლინდა: პირველად მარცხენა ქვედა კიდურის ტრავმის შედეგად, მდგომარეობა დამძიმდა ერთი წლის წინ თვითმფრინავით ხანგრძლივი მგზავრობის შემდგომ. სიმპტომურად ჩაიტარა თვითმკურნალობა ასპირინით. კვლევები და კვალთვალი მკურნალობა არ ჩაუტარებია. მდგომარეობა დამძიმდა, ჩივილების ინტენსივობამ და ხანგრძლივობამ მოიმატა. რადგან პაციენტი აღნიშნავდა ხშირად მორეციდივე თრომბოფლემბიტს, საჭიროდ ჩავთვალეთ სკრინინგი თრომბოფილიის გამორიცხვისა და შესაძლო გართულებების თავიდან აცილების მიზნით, როგორცაა ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია.

ობიექტური გამოკვლევები: ინსპექციით გამოვლინდა კანზე შემდეგი ცვლილებები: ჰიპერპიგმენტაცია, შეშუპება, ვარიკოზული ვენები. მარჯვენა ქვედა კიდურის მედიალურ ზედაპირზე, მედიალური გოჯიდან 5 სმ-ზე ვიზუალიზირდება ტროფიკული ზედაპირული წყლული ოვალური ფორმის, უსწორმასწორო კიდეებით, ზომით 15მმ/10მმ-ზე, პალპაციისას მარჯვენა დიდი საჩინო ვენის ბარძაყის შუა სეგმენტის პროექციაზე 7 სმ სიგრძის ლოკალური უბანი - გამკვრივებული, მტკივნეული და ჰიპერემიული.

ლაბორატორიული გამოკვლევებიდან საყურადღებო იყო სისხლში ანთების მარკერების მომატება: ლეიკოციტოზი, მაღალი CRP - 68.1mg/l (N<5.2mg/l), D-დიმერი - 1050ng/ml (N<200ng/ml).

ინსტრუმენტული გამოკვლევებიდან ჩატარდა ქვემო კიდურების ვენების დუპლექსონოგრაფია: გამოვლინდა დიდი საჩინო ვენების ორმხრივი სარქველოვანი უკმარისობა. მარჯვენა საფენო-ფემორალური სარქველის უკმარისობა, დიდი საჩინო ვენა გამავალი - არასრულად კომპრესირებადი ბარძაყის მონაკვეთში, სანათურში ვიზუალიზირდება ნანოლოზური რეკანალიზებული თრომბული მასები და სინექიები (გადატანილი თრომბოფლემბიტის სურათი). მარცხენა დიდი საჩინო ვენის ჩართვის მონაკვეთი თავისუფალი, სარქველი ნორმაში, ბარძაყის შუა სეგმენტიდან დისტალურად დიდი საჩინო ვენა არაკომპრესირებადი, სანათურში ვიზუალიზირდება

შერეული ექოგენობის თრომბული მასები. ღრმა ვენები მარცხნივ თეძოს გარეთა ბარძაყის საერთო, ღრმა მუხლქვეშა და წვივის ღრმა ვენები გამავალია, ბარძაყის ზედაპირული ვენა შუა სეგმენტიდან მთელ სიგრძეზე არაკომპრესირებადი, სანათურში ჰიპოექოგენური თრომბული მასაა მოფლოტირე მონაკვეთის გარეშე, მარჯვნივ ღრმა ვენები სრულად გამავალია. კტ კვლევით დადასტურდა ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია.

პროგნოზი იყო არასაიმედო. ინტენსიური ანტიკოაგულაციური თერაპიის ფონზე მიღწეული იქნა რემისია. რადგან პაციენტი აღნიშნავს ხშირად მორეციდივე თრომბოფლებიტს, ამიტომ საჭიროდ ჩავთვალეთ სკრინინგი თრომბოფილიის პროცესის მართვის მიზნით, რათა თავიდან ავიცილოთ შესაძლო გართულებები. პაციენტს ამბულატორულად დაენიშნა კომპრესიული წინდა, ქსარელტო 15მგ 2-ჯერ დღეში, ორი კვირა და შემდეგ 20მგ 1-ჯერ დღეში, ხანგრძლივად.

3 თვის შემდეგ პაციენტი კლინიკაში მოვიდა მკვეთრად გამოხატული სიმპტომებით, მარჯვენა მედიალური გოჯის მიდამოში ვიზუალიზდებოდა ტროფიკული წყლული. დოპლეროგრაფიით გამოვლინდა დიდი საჩინო ვენის ორმხრივი სარქველოვანი უკმარისობა. მარჯვენა დიდი საჩინო ვენა ჩართვიდან მთელ სიგრძეზე არაკომპრესირებადი, სანათურში ვიზუალიზდება შერეული ექოგენობის თრომბული მასები. მარცხენა დიდი საჩინო ვენა გამავალი, სანათურში მთელ სიგრძეზე ვიზუალიზდება სინეჩიები. ღრმა ვენები მარცხნივ თეძოს გარეთა ბარძაყის საერთო, ღრმა მუხლქვეშა და წვივის ღრმა ვენები გამავალი, ბარძაყის ზედაპირულ ვენაში ალაგ-ალაგ ვიზუალიზდება სინეჩიები, სანათური გამავალი, მარჯვნივ ღრმა ვენები სრულად გამავალი.

დადასტურდა მარჯვენა დიდი საჩინო ვენის თრომბოფლებიტი საფენოფემორალურ ჩართვასთან. გაიგზავნა ანალიზი თრომბოფილიაზე, ტესტირებამ გამოავლინა დადებითი ჰომოზიგოტური ფაქტორი V ლეიდენის მუტაცია და ჰეტეროზიგოტური პროთრომბინის G20210A მუტაცია. განვაახლეთ ანტიკოაგულანტები. მოხდა საფენოფემორალური ჩართვის სეგმენტის ლივირება.

ცხრილი N 1-ში მოცემულია სისხლის ანალიზის მონაცემები დინამიკაში 2019 წლიდან 2023 წლის ჩათვლით კლინიკაში მკურნალობისას

ცხრილი N1. სისხლის ანალიზის მონაცემები დინამიკაში

	09.19	11.19	06.20	07.20	02.21	03.22	07.22	05.23
ჰემოგლობინი (გ/ლ)	144	146	144	151	146	146	147	147
ლეიკოციტები	10.10	9.1	8.0	6.1	5.4	5.2	6.0	6.6
თრომბოციტები (10/ლ)	211	211	229	246	317	251	201	229
ედს(მმ/სთ)	45	30	20	10	10	18	10	8
პროთრომბინის ინდექსი	94%	81%	86%	48%	94%	81%	80%	86%
ფიბრინოგენი (მგ/ლ)	592	533	437	460	410	440	431	400
D-დიმერი (ნგ/მლ)	796	450	133	200	180	150	147	130
კრეატინინი სისხლში მილიმოლ/ლ	111	108	113	100	105	88	94	88
გლუკოზა ჭა-ს წინ(მგ/ლდ)	7.0	6.01	8,5	5,2	5.0	5.6	5.0	6.6
გლუკოზა ჭა-ს შემდეგ(მგ/დ)	11.5	8.7	8.5	7.2	7.0	6.3	6.3	6.0
CRP (მგ/ლ)	17,3	10	7.0	6,4	4,4	3,3	3,4	3,2

03.10.2022წ. დინამიკაში გადაიღო ქვემო კიდურების დუპლექსონოგრაფია: ღრმა ვენები სრულად გამავალი, მარჯვენა ბარძაყის ზედაპირულ ვენაში ვიზუალიზდება სინეჩიები (გადატანილი თრომბოზის სურათი).

მარჯვენა საფენო ფემორალური სარქველი არ ვიზუალიზდება (ლივირების შემდგომი მდგომარეობა), დიდი საჩინო ვენა ალაგ-ალაგ არაკომპრესირებადი, სანათურში ჰიპოექოგენური რეკანალიზებული თრომბული მასები და სინეჩიები, მარცხენა დიდი საჩინო ვენა სრულად გამავალი, ალაგ-ალაგ ვიზუალიზდება სინეჩიები, ორმხრივ ღრმა ვენები გამავალი, სრულად კომპრესირებადი.

განმეორებით კონსულტირებული იქნა ანგიოლოგის მიერ, გაუგრძელდა ანტიკოაგულაციური თერაპია, ამბულატორულად - კარდიოლოგის და ანგიოლოგის მეთვალყურეობა.

პაციენტს დაენიშნა როვაროქსაბანი ხანგრძლივად. პერიოდულად მკურნალობს კლინიკაში სიმპტომების გამწვავებისას. იმყოფება მუდმივი მონიტორინგის ქვეშ. რამდენიმე თვის განმავლობაში რეციდივი არ დაფიქსირებულა. ბოლო სტაციონარული მკურნალობა ჩაუტარდა 05.2023 წ.

პროგნოზი: შორეულ შედეგებზე საუბარი რთულია, დაავადება მიმდინარეობდა რთულად, ამჟამად მიღწეულია რემისია. დამატებით გართულებებს აღგილი არ აქვს.

დასკვნა: მიგვაჩნია, რომ ზემოაღწერილი შემთხვევა საინტერესოა როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით. აღწერილი შემთხვევიდან ყურადსაღებია პაციენტის ანამნეზში ზედაპირული ვენების თრომბოფილიის გამწვავების რამდენიმე შემთხვევა, რომელიც კლინიკაში მოსვლამდე 3 წლით ადრე გამოვლინდა. საერთო ჯამში, პროცესი გახდა მართვადი - მოხდა მწვავე ფორმის გადაყვანა ქრონიკულში, ხანგრძლივი რემისიით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Abildgaard U. Olav Egeberg-arvelig antitrombinmangel og trombofili [Olav Egeberg-hereditary antithrombin deficiency and thrombophilia]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2001 Feb 20;121(5):604-5. Norwegian. PMID: 11301618.
2. Bradbury A W, MacKenzie R K, Burns P, Fegan C European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2002; 24(2):97-104.
3. Encyclopedia of Respiratory Medicine 2006, 486-490.
4. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2011; 53(5):2S-48S.
5. Lucchi G, Bilancini S, Tucci S, Lucchi M. Superficial vein thrombosis in non-varicose veins of the lower limbs and thrombophilia. Phlebology. 2018 May; 33(4):278-281.
6. Milic DJ, Zivic SS, Bogdanovic DC, Karanovic ND, Golubovic ZV. Risk factors related to the failure of venous leg ulcers to heal with compression treatment. J Vasc Surg. 2009 May; 49(5):1242-1247.
7. Mitu F, Turcanu AM. Chronic venous insufficiency stage v ceap secondary to hereditary thrombophilia at a young man. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2012 Oct-Dec; 116(4):1044-7.
8. Partsch H. Varicose veins and chronic venous insufficiency. Vasa. 2009 Nov; 38(4):293-301.
9. Robertson L, Lee AJ, Gallagher K, et al. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: A case control study. J Vasc Surg. 2009 Jun; 49(6):1490-1498.
10. Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. J Vasc Surg. 2003; 37(4):834-8.
11. Thornsberry LA, LoSicco KI, English JC 3rd. The skin and hypercoagulable states. J Am Acad Dermatol. 2013 Sep; 69(3):450-62.

ნინო ლეკვეიშვილი ¹, მარინა ყუფარაძე ^{1,2}, ია ავალიანი ^{1,2}, ანზორ მელია ^{1,2}, ზაზა ბერიშვილი ³,
გივი გორგაძე ², გიორგი უორჟოლიანი ²

ვარიკოზული ვენების თრომბოზით და ტროფიკული წყლულებით გართულებული გენეტიკური თრომბოფილია - კლინიკური შემთხვევის აღწერა

¹ანზორ მელიას კარდიოლოგიური კლინიკა „გული“; ² თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³გრიგოლ რობაქიძის უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ვარიკოზული ვენების განვითარებაში წამყვანია გენეტიკური ფაქტორი, თუმცა გარკვეული რისკ-ფაქტორები, მათ შორის: ჭარბი წონა, ხანდაზმული ასაკი, მდედრობითი სქესი, უმოძრაო ცხოვრების სტილი, ქვედა კიდურების ტრავმა და სხვა ხელს უწყობს მის ჩამოყალიბებას.

თრომბოფილია ვენური თრომბოზისა და ქრონიკული მორეციდივე ტროფიკული წყლულის განვითარების რისკის ფაქტორია, თუმცა კავშირი მათ შორის კარგად არ არის შესწავლილი. მემკვიდრეობითი თრომბოფილია იშვიათი დაავადებაა, რომლისთვისაც

დამახასიათებელია მძიმე გართულებები. კორელაცია თრომბოფილიას, ვარიკოზულ ვენებს და ქრინიკულ ვენურ წყლულს შორის საკმაოდ ძლიერია.

მოცემულ სტატიაში აღწერილია 43 წლის მამაკაცის შემთხვევა, რომელიც 2019 წლის ივლისში მკურნალობდა კლინიკის ინტენსიურ განყოფილებაში დიაგნოზით: ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია, თრომბოფილია, ფლუბიტი და თრომბოზი რეკანალიზაციის ფაზაში. ქვედა კიდურების ქრონიკული ვენური უკმარისობით, ორივე კიდურის ვარიკოზული ვენების ხანგრძლივი ისტორიით, შაქრიანი დიაბეტით. ჩივილებით: ადვილად დაღლა, სისუსტე, ქოშინი, გულის ფრიალი, ქვედა კიდურებში სიმძიმის და ტკივილის შეგრძნება, შეშუპება. ანამნეზში - ზედაპირული ვენების თრომბოფილების გამწვავების რამდენიმე შემთხვევა.

მიუხედავად არასაიმედო პროგნოზისა, ინტენსიური ანტიკოაგულაციური თერაპიის ფონზე მიღწეული იქნა რემისია. მორეციდივე თრომბოფილების გათვალისწინებით, დაინიშნა სკრინინგი.

ზემოაღწერილი შემთხვევა საინტერესოა როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით, ვინაიდან აღწერილი მძიმე პროცესი გახდა მართვადი - მოხდა მწვავე ფორმის გადაყვანა ქრონიკულში ხანგრძლივი რემისიით. მოცემულ ეტაპზე დაავადება არ პროგრესირებს, დამატებით გართულებებს ადგილი არ აქვს.



GVANTSA ARVELADZE, TEIMURAZ MIKELADZE, SARINA BAKHTIARIAN, MARIKA AREVADZE
**THE NECESSITY OF CONDUCTING AUTISM DIAGNOSTIC OBSERVATIONS SCHEDULE AN ADOS
 TEST IN CHILDREN WITH LANGUAGE AND COMMUNICATION PROBLEMS FOR EARLY
 DETECTION OF THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS**

The University of Georgia, Clinic "Mziuri Med"

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.13>

გვანცა არველაძე, თეიმურაზ მიქელაძე, სარინა ბახთიარიანი, მარიკა არევაძე
**ენის, მეტყველების და კომუნიკაციის პრობლემების მქონე ბავშვებში აუტისტური
 დარღვევების სკალის ADOS - ტესტის ჩატარების აუცილებლობა აუტისტური სპექტრის
 დარღვევების დროული გამოვლენის მიზნით**
 საქართველოს უნივერსიტეტი, სამედიცინო ცენტრი „მზიური მედი“

რეზიუმე

კვლევის მთავარი მიზანი იყო საქართველოში ენისა და კომუნიკაციის პრობლემების მქონე ბავშვებში აუტისტური სპექტრის დარღვევების გამოვლენისთვის დიაგნოსტიკური ღონისძიებების ჩატარების აუცილებლობის დროული გამოვლენა და შეფასების საჭიროების განსაზღვრა. სამედიცინო კლინიკა მზიური მედი სკრინინგისა და მეთვალყურეობის პროგრამაში მონაწილეობდა 1-დან-16 წლამდე 234 ბავშვი და მოზარდი, რომლებმაც მიმართეს ნევროლოგებს კონსულტაციისა და ნეიროფსიქოლოგს სკრინინგული შეფასებისთვის, დასწავლის უნარების ტესტის (LAP)-ის საშუალებით. აღსანიშნავია, რომ ყველა მათგანს აღენიშნებოდა ენისა და კომუნიკაციის პრობლემა. აუტისტურ სპექტრზე ეჭვი იქნა მითანილი 101 (43,16%) პაციენტში, რომლებიც დიაგნოზის დასადასტურებლად გაიგზავნენ ADOS ტესტის ჩასატარებლად. განხორციელდა მეტყველების, კომუნიკაციისა და ქცევითი პრობლემების მქონე ბავშვებისთვის ჩატარებული სკრინინგული გამოკვლევის შედეგების პროცენტული შედარება 2 კატეგორიის შორის, შედარდა აუტიზმის ტესტირების ჩატარების აუცილებლობის მქონე ბავშვები მათთან, ვისთანაც არ დადგა ამის საჭიროება.

აუტიზმის ადრეულ დიაგნოსტიკას და ჩარევას, რაც მოიცავს ადრეული განათლების დაგეგმვას, ინფორმირებას და მხარდაჭერას ოჯახის/მომვლელისთვის, შესაბამისი სამედიცინო

დახმარების განვას და მასთან დაკავშირებულ მკურნალობას აქვს უდიდესი და დადებითი გრძელვადიანი გავლენა სიმპტომებზე და შემდგომ უნარების განვითარებაზე. შემუშავებულია სკრინინგის რამდენიმე ვარიანტი სამ წლამდე ასაკის ბავშვებში, ადრეული სოციალური და ენობრივი ეტაპების შეფასებისთვის. ერთ-ერთი ასეთი სკრინინგული ტესტია აუტიზმის მოდიფიცირებული განახლებული კითხვარი ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის, შემდგომი შეფასების სქემა/კითხვარით (M-CHAT-R/F) TM - რომელიც არის ორეტაპიანი ინსტრუმენტი ასაკის რისკის შესაფასებლად; ის განკუთვნილია 16-დან 30 თვემდე ასაკის პატარებისთვის.

Introduction: The “autism spectrum disorders” (ASD) are considered as an overlapping neurodevelopmental condition that have variable impacts on different individuals. This variability arises from dynamic interactions between biological and non-biological risk factors, which bring about increasing differentiation between individuals over time. Although this differentiation continues well into adulthood, the infancy period is when the brain and behavior develop rapidly, and when the first signs and symptoms of autism appear [1]. Autism spectrum disorders are not rare and they have been increasingly noticed by the media, clinicians, and from the general public [2].

Autism spectrum disorders (ASD) include the DSM-IV diagnoses of Autistic Disorder, Asperger’s Disorder, and Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified [3]. According to DSM-IV criteria, Autistic Disorder is characterized by persistent and heterogeneous neurodevelopmental disorder and deficiencies in the areas of communication, reciprocal social interaction, and restricted/repetitive behaviors and interests, with an onset prior to three years of age [4]. While children with Asperger’s Disorder characterized by a greater or lesser degree of impairment in language and communication skills, as well as repetitive or restrictive patterns of thought and behavior and interests, they do not have cognitive delays. Children with Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified (PDD-NOS) characterized by impairment in the development of social interaction, verbal and non-verbal communication, imaginative activity and a limited number of interests and activities that tend to be repetitive. Symptoms associated with Autistic Disorder but do not meet the full diagnostic criteria [5].

Early identification of autism spectrum disorder (ASD) and other developmental disorders often allows access to interventions, which is an important step in optimizing outcome. Early identification leads to an earlier education planning, more understanding and support from family/caregiver, delivery of appropriate medical care and treatment of associated conditions, genetic counseling (particularly if the child has a condition associated with ASD, such as tuberous sclerosis complex), early individualized intensive intervention depends on the specific strengths, weaknesses, and needs of the child and family, early and appropriate interventions are critical for optimizing outcomes in individuals with ASD [6-13]. Therefore, these emphasize on the importance of surveillance and screening for ASD [14].

Surveillance is a flexible, continuous process which knowledgeable professionals collect information from multiple sources (e.g., observation of children during child health care visits, asking specific questions to elicit caregiver concerns) for identifying the potential risk factors for developmental and behavioral disorders and addressing developmental concerns [15,16]. Developmental surveillance is supported at every health supervision visit, as is as the administration of standardized screening tests at the 9-, 18-, and 30-month visits [17]. Screening is defined as a brief, formal, standardized evaluation with the purpose of early identification of patients with unsuspected deviations from the norm. Screening instrument enables readily detection of conditions/concerns that may not be readily perceived without screening. Effective screening results arise from combination of standardized screening tests and clinical judgment. Screening does not provide a diagnosis; it is for determining the need for further investigation (e.g., a diagnostic evaluation) by clinicians with special expertise in ASD [18].

Target groups for screening include symptomatic children with clinical features associated with ASD. Symptomatic children include those with delayed language/communication milestones identified by screening tests or caregiver report, children with social or language skills regression, siblings of autistic children, children (regardless of age) whose parents, care provider, or clinician raise concerns regarding ASD (e.g., those with atypical behaviors, difficulty socializing, rigidity of behavior that interferes with function) [19]. ASD-specific screening at 18 and 24 months of age is recommended for children without

clinical features associated with ASD [20]. Some factors might delay diagnosis, such as less severe symptoms, female sex, coexisting problems (e.g., anxiety, hyperactivity, mood disorder), lack of continuity of care, hearing impairment, oversensitivity to pain, attribution of regression of skills to "stressors" (e.g., birth of a sibling), language barriers, being in an underrepresented ethnic group, living in a rural area, and lower socioeconomic status [21-24]. The presence of coexisting problems (e.g., anxiety, hyperactivity, mood) may mask or exacerbate ASD and impact on the timing or accuracy of diagnosis [25]. Delayed diagnosis can be largely prevented by recognizing early signs and red flags of ASD which are often present before 18 months of age and frequently are of concern to caregivers. The initial developmental concerns expressed by caregivers are delayed language and social/communication skills, frequent tantrums or intolerance to change. The problems of most children with developmental problems were detected through clinical judgment based on caregivers' concern.

Prospective studies of children at risk for ASD and retrospective studies using home movies to examine the early development of children with ASD have recognized a number of early symptoms and signs of autism are not present at birth but begin to appear after approximately six months of age. According to age, infants below 6 months exhibit mean decline in eye fixation from 2 to 6 months of age (as measured by eye-tracking technology); The changes are documented with technology were not visible to the naked eye. In fact, earlier eye-gaze studies done without eye-tracking technology failed to capture the pattern. Therefore, caregivers of young infants should not be concerned if the infant does not always meet their eyes. That early signs of autism can be detected in infants between the ages of 6-12 months include reduced response to name, gaze to faces, social smiling, reactivity, social interest and vocalizations to others and a tendency to fixate on particular objects in the environment. Toddlers between 12-24 months at risk for an ASD might talk or babble in a voice with an unusual tone, display unusual sensory sensitivities, carry around objects for extended periods of time, reduced frequency of sharing experiences, interests, or attention with others, repetitive behaviors, delayed expressive and receptive language, and problems with eye contact, orienting to name, pretend play, imitation, and nonverbal (e.g., gestural) and verbal communication.

Several screening tools have been developed for assessing early social and language milestones in children younger than three years old [25]. One of these screening tests is the Modified Checklist for Autism in Toddlers, revised (M-CHAT-R) which is a two-stage tool to assess risk for ASD; It's intended for toddlers between 16 and 30 months of age. The first stage is a 20-item, yes/no caregiver-report questionnaire, which takes less than 5 minutes (a combination of questions from the CHAT and questions addressing core symptoms of ASD). The current recommended scoring algorithm is categorized in three groups; M-CHAT Total Score 0-2 which do not need Follow-Up. If child is younger than 24 months, screen again at 24 months (or after 3 months has elapsed). Continue developmental surveillance-CHAT Total Score 3-6 which in this case, conducting the M-CHAT/F is important to evaluate risk. If child continues to score 3 or higher, refer immediately for clinical evaluation and to determine eligibility for early intervention services. If Follow-Up score is 2 - monitor carefully, since child may need referral. And finally-CHAT Total Score 7-23 is considered as a risky group for ASD or other developmental delays. It is acceptable to refer immediately without completing the M-CHAT Follow-Up. The second stage consists of a structured follow-up questionnaire administered by a health care professional which consists of the same questions as the first stage but for obtaining additional information and examples of at-risk behaviors for any items failed on the first stage. It takes approximately 5 to 10 minutes to administer.

Another screening tool is (STAT) which stands for screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children. (STAT) is an interactive, play-based screening measure that can be used for screening in children age 24 to 36 months which consists of 12 activities assessing imitation, play, and communication that take about 20 min to administer. It was designed specifically to differentiate young children with autism from those with other developmental concerns.

The Infant Toddler Checklist (ITC) is another tool to identify different aspects of development in infants and toddlers; this checklist should be completed by parents of children ages 6 to 24 months or children of that age who exhibit communication delays, including autism spectrum disorder (ASD) to determine if referral for evaluation is necessary. Parent's Observations of Social Interactions (POSI) is one

component of the Survey of Wellbeing of Young Children (SWYC) that was designed to detect Autism Spectrum Disorder (ASD). It is a 7-item screening tool that was developed from the Modified Checklist for Autism in children 16 months to 35 months. The (POSI) includes five of the six critical items of the M-CHAT and two questions about behavior based upon the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) criteria. In general, diagnosis of (ASD) is a two-step process: (a) screening, and (b) a comprehensive diagnostic evaluation. Therefore, after administration of screening tests, children with a positive result are referred for diagnostic evaluation.

The Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) is one of the few standardized diagnostic tests which includes scoring direct observations of the child's social interaction, communication, play, and restricted and repetitive behaviors in children and that accounts for the developmental level and age of the child. During an ADOS™-2 assessment, a specialist interacts directly with the child in social and play activities. The test takes 30 to 60 minutes to conduct and consists of four different diagnostic algorithms that allow the examiner to observe the behavior at different levels of development and language based on chronological age of the child. For example, Modules 1 and 2, which are intended for use with children with a language level of less than 48 months who are preverbal or have single-word language or with phrase speech abilities, include playing with bubbles, the release of an inflated balloon, and a pretend birthday party. Modules 3 and 4, which are designed for older children, adolescents, and adults with fluent speech and have the ability to use complex sentences and talk about things that are not immediately present, include questions about emotions and relationships as well as retelling a story from a book and demonstrating a routine activity. The examiner can use more than one module to adjust the complexity of module for a child. The goal of the ADOS is to provide a hierarchy of "presses" (social structures) that provoke behaviors in standardized contexts related to ASD. ADOS classifications are based on specific coded behaviors that are included in a scoring algorithm based on the DSM-IV diagnostic criteria, resulting in a Communication score, a Reciprocal Social Interaction score, and a Total score (a sum of the Communication and Reciprocal Social Interactions scores).

ADOS items regarding play and stereotyped behaviors are also coded but due to lack of time, they are not included in the diagnostic algorithm. Behaviors are coded using a 0- to 3-point coding system, with a 0 representing that the behavior is not abnormal in the way specified in the coding description, 2 representing a definite difference, and a 3 representing that a behavior is abnormal and interferes in some way with the child's functioning. Scores are compared with an algorithm cut-off score for autism or the more broadly defined ASD in each of these areas; If the child's score meets or exceeds cut-offs in all three areas, they are considered to meet criteria for that classification on the measure. An ADOS autism classification requires meeting or exceeding each of the three thresholds (social, communication, and social-communication total) for autism; if thresholds for autism are not met, an ADOS classification of ASD is appropriate when the three ASD thresholds are met or exceeded. In all cases, the ASD thresholds are lower for ASD than those of autism.

The purpose of this article is to evaluate the necessity of conducting an ADOS test in children with language and communication problems in Georgia. Georgia is a lower middle-income country with 3,970,720 inhabitants.

Materials and methods: We extracted the data on 234 children in the age range of 1 to 16 years who had referred to neurologists and neuropsychologist to perform Learning Accomplishment Profile™ (LAP) due to speech and language problems.

Exposure: Speech and Language problem

Children characteristics: age, language and speech development, verbal and non verbal communication skills, movement skills, mental development, behavioral characteristics, sensory and integration development, cognitive skills, eating and sleeping habits

Outcomes: Language and developmental problems, Mental development problems, ASD, ADHD

Inclusion criteria: Children in age range 1 to 16 years during study period (09.14.2020 - 12.23.2022) had speech and language problems.

Children who had speech and language problems during pediatric consultation or neurology consultation, had referred to a neurologist and psychiatrist for a screening test related to the autism

spectrum and developmental assessment. We extracted data from the Medical record of patients at Mziuri clinic. All children who had speech and language problem and been referred to Mziuri Med clinic in Georgia during study period (09.14.2020 - 12.23.2022) were included in the study.

Statistical analysis: We will use descriptive statistics for frequency tables.

The results of the research conducted in the "Mziuri Med Clinic" - The number of patients participating in the screening in 2020-2022 were 234, who came to clinic "Mziuri Medi" with various complaints, among which all of them had language and communication problems. Autistic spectrum was suspected in 101 patients. To confirm the diagnosis, these patients, i.e. 43.16%, were sent for the ADOS Test.

Quantity of Patients	Age range	Complaints	Screening results	Psychologist's conclusion	ADOS necessity	%
234	1.10Y-16Y	Speech delay	language and communication problems	Autistic spectrum signs	101 patients	43,16

(Autism pathway preassessment questionnaire for clinicians)

<https://www.southwestyorkshire.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/10/1455-Autism-pre-assessment-questionnaire.pdf>

(Communicative difficulties questionnaire)

<https://www.scielo.br/j/rsbf/a/C9b5xrkh5wsJqSrijZVyFK9c/?lang=en&format=pdf>

(Social communication Questionnaire)

<https://www.questionpro.com/blog/social-communication-questionnaire/>

Guideline for parents:

<https://www.autismspeaks.org/sites/default/files/2018-08/Parents%20Guide%20to%20Autism.pdf>

<https://iapindia.org/pdf/Ch-018-IAP-Parental-Guideline-AUTISM.pdf>

References:

1. Elsabbagh M. Linking risk factors and outcomes in autism spectrum disorder: is there evidence for resilience? *BMJ*. 2020 Jan 28;368:l6880. doi: 10.1136/bmj.l6880. PMID: 31992555.
2. Baird G, Cass H, Slonims V. Diagnosis of autism. *BMJ*. 2003 Aug 30;327(7413):488-93. doi: 10.1136/bmj.327.7413.488. PMID: 12946972; PMCID: PMC188387.
3. Akshoomoff N, Corsello C, Schmidt H. The Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in the Assessment of Autism Spectrum Disorders in School and Community Settings. *Calif School Psychol*. 2006;11:7-19. doi: 10.1007/BF03341111. PMID: 17502922; PMCID: PMC1868476.
4. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C; Technical Expert Panel; HRSA Autism Intervention Research – Behavioral (AIR-B) Network. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*. 2012 Nov;130 Suppl 2:S169-78. doi: 10.1542/peds.2012-0900O. PMID: 23118248.
5. Dworkin PH. Detection of behavioral, developmental, and psychosocial problems in pediatric primary care practice. *Curr Opin Pediatr*. 1993 Oct;5(5):531-6. doi: 10.1097/00008480-199310000-00003. PMID: 7506962.
6. Hyman SL, Levy SE, Myers SM; COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020 Jan;145(1):e20193447. doi: 10.1542/peds.2019-3447. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31843864.
7. Sign 145 • assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum... (n.d.). Retrieved December 27, 2022, from <https://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>
8. Tsang LPM, How CH, Yeleswarapu SP, Wong CM. Autism spectrum disorder: early identification and management in primary care. *Singapore Med J*. 2019 Jul;60(7):324-328. doi: 10.11622/smedj.2019070. PMID: 31378825; PMCID: PMC6658658.

9. UpToDate. (n.d.). Retrieved December 27, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-surveillance-and-screening-in-primary-care>
10. Diagnosis in autism: A survey of over 1200 patients in the UK. (n.d.). Retrieved December 27, 2022, from <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1362361397012003>
11. Zwaigenbaum L, Bryson S, Lord C, et al. Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1383-91. doi: 10.1542/peds.2008-1606. PMID: 19403506; PMCID: PMC2833286.
12. Glascoe FP. Can clinical judgment detect children with speech-language problems? *Pediatrics*. 1991 Mar;87(3):317-22. PMID: 2000271.
13. Palomo R, Belinchón M, Ozonoff S. Autism and family home movies: a comprehensive review. *J Dev Behav Pediatr*. 2006 Apr;27(2 Suppl):S59-68. doi: 10.1097/00004703-200604002-00003. PMID: 16685187.
14. Thorsen KL, Goldberg WA, Osann K, Spence MA. Birthday and non-birthday videotapes: the importance of context for the behavior of young children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2008 Jul;38(6):1047-58. doi: 10.1007/s10803-007-0479-9. Epub 2007 Nov 6. PMID: 17985221.
15. Study: Eye contact declines early in babies who later develop autism. *Autism Speaks*. (n.d.). Retrieved December 27, 2022, from <https://www.autismspeaks.org/science-news/study-eye-contact-declines-early-babies-who-later-develop-autism>
16. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):468-79. doi: 10.1212/wnl.55.4.468. PMID: 10953176.
17. Baird G, Charman T, Baron-Cohen S, Cox A, Swettenham J, Wheelwright S, Drew A. A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 Jun;39(6):694-702. doi: 10.1097/00004583-200006000-00007. PMID: 10846303.
18. Lord C. Follow-up of two-year-olds referred for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1995 Nov;36(8):1365-82. doi: 10.1111/j.1469-7610.1995.tb01669.x. PMID: 8988272.
19. Stone WL, Lee EB, Ashford L, et al. Can autism be diagnosed accurately in children under 3 years? *J Child Psychol Psychiatry*. 1999 Feb;40(2):219-26. PMID: 10188704.
20. Johnson CP. Recognition of autism before age 2 years. *Pediatr Rev*. 2008 Mar;29(3):86-96. doi: 10.1542/pir.29-3-86. PMID: 18310467.
21. Dawson G, Munson J, Estes A, et al. Neurocognitive function and joint attention ability in young children with autism spectrum disorder versus developmental delay. *Child Dev*. 2002 Mar-Apr;73(2):345-58. doi: 10.1111/1467-8624.00411. PMID: 11949896.
22. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Jun;47(6):629-38. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01531.x. PMID: 16712640.
23. Nadig AS, Ozonoff S, Young GS, Rozga A, Sigman M, Rogers SJ. A prospective study of response to name in infants at risk for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Apr;161(4):378-83. doi: 10.1001/archpedi.161.4.378. PMID: 17404135.
24. Miller M, Iosif AM, Hill M, Young GS, Schwichtenberg AJ, Ozonoff S. Response to Name in Infants Developing Autism Spectrum Disorder: A Prospective Study. *J Pediatr*. 2017 Apr;183:141-146.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.071. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28162768; PMCID: PMC5370582.
25. Modified checklist for autism in toddlers, revised (M-chat-R™). *Autism Speaks*. (n.d.). Retrieved December 27, 2022, from <https://www.autismspeaks.org/screen-your-child#:~:text=The%20Modified%20Checklist%20for%20Autism,further%20evaluation%20may%20be%20needed>.
26. Robins DL, Casagrande K, et al. Validation of the modified checklist for Autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):37-45. doi: 10.1542/peds.2013-1813. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24366990; PMCID: PMC3876182.

27. Scoring M-chat - M-chat™. M. (2020, February 24). Retrieved January 29, 2023, from <https://mchatscreen.com/m-chat/scoring-2/>
28. The diagnostic process. Operation Autism. (n.d.). Retrieved December 27, 2022, from <https://operationautism.org/autism-101/the-diagnostic-process/>
29. Best practice review: The autism diagnostic observation schedule (ADOS). Best Practice Autism. (2017). Retrieved December 12, 2022, from <https://bestpracticeautism.blogspot.com/2012/01/best-practice-review-autism-diagnostic.html>

GVANTSA ARVELADZE, TEIMURAZ MIKELADZE, SARINA BAKHTIARIAN, MARIKA AREVADZE
**THE NECESSITY OF CONDUCTING AUTISM DIAGNOSTIC OBSERVATIONS SCHEDULE AN ADOS
TEST IN CHILDREN WITH LANGUAGE AND COMMUNICATION PROBLEMS FOR EARLY
DETECTION OF THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS**

The University of Georgia, Clinic “Mziuri Med”

SUMMARY

Background: Children and adolescent, in the 1 to 16 years age group in Georgia participated in screening and surveillance program for autism spectrum disorders at “Mziuri Med” clinic.

Aim: to evaluate the necessity of conducting an Autism Diagnostic Observation Schedule in children with language and communication problems in Georgia.

Method: Conducting screening tests for children with speech, communication and behavioral problems and evaluating their screening test results and comparing the percentage of children who have referred to do Autism Diagnostic Observation Schedule with those who have not. We used Excel to do basic data analysis tasks

Results: The study showed that 43.16% of children with speech, communication and behavioral problems, whose screening tests’ results were positive, were sent for the Autism Diagnostic Observation Schedule.

Conclusions: The early diagnosis and interventions for autism have major long-term positive effects on symptoms and later skills. Such as earlier education planning, more understanding and support from family/caregiver, delivery of appropriate medical care and treatment of associated conditions.

Keywords: autism spectrum disorders, language and communication problems, screening tests, ADOS test



NATO KORSANTIA¹, ALEXANDER KATSITADZE¹, NINO KORSANTIA²,
LELA BERIDZE³, TEA KATSITADZE⁴

PEMPHIGUS VULGARIS, CURRENT STATUS AND PROSPECTS

¹TSMU Department of Dermatovenereology, ²TSMU Department of Odontology, ³Batumi Shota Rustaveli State University; ⁴Health Institute

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.14>

ნატო კორსანტია¹, ალექსანდრე კაციტაძე¹, ნინო კორსანტია², ლელა ბერიძე³, თეა კაციტაძე⁴
ვულგარული პემფიგუსი, მიმდინარე მდგომარეობა და პერსპექტივები

¹თსსუ კანისა და ვენ.სნეულებათა დეპარტამენტი, ²თსსუ ოდონტოლოგიის დეპარტამენტი, ³ბათუმის შოთა რუსთაველის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ⁴ჯანმრთელობის ინსტიტუტი

რეზიუმე

ვულგარული პემფიგუსი აუტოიმუნური დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება ლორწოვანი გარსებისა და კანის ბუბტოვანი და ეროზიული ელემენტების განვითარებით. ეტიოპათოგენები არ არის ცნობილი, თუმცა მკვლევარები მიიჩნევენ, რომ გენეტიკური და გარემოს მავნე ფაქტორები შესაძლოა მოქმედებდნენ დაავადების მიმდინარეობაზე.

სტატიაში წარმოდგენილია ვულგარული პემფიგუსის მკურნალობის სხვადასხვა მეთოდი, თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარეებით. მნიშვნელოვანია, რომ ყოველი მეთოდი და ღობირება სწორად შეირჩეს, რათა დადებითი თერაპიული ეფექტი მიღწეულ იქნას მინიმალური გვერდითი ეფექტების ფონზე.

Pemphigus vulgaris refers to a group of autoimmune blistering diseases of skin and mucous membranes that are characterized histologically by intraepidermal blisters due to acantholysis (i.e., separation of epidermal cells from each other) and immunopathologically by in vivo bound and circulating immunoglobulin directed against desmogleins 3 and 1. Desmogleins are the desmosomal protein members belonging to the cadherin family. These proteins help the keratinocytes in the epidermis attach to each other. When these proteins are targeted, intraepidermal blisters form usually just above the basal layer [13,14].

Patients will have ongoing, painful, superficial blisters or erosions of the skin and/or mucosa. Some patients will only have mucosal involvement, usually the oral cavity.

Because the blister is forming in the epidermis, it is flaccid and easily ruptured. Many patients will only have crusted erosions where the blisters used to be. The blisters and erosions are painful. The mucosal involvement is usually the oral cavity, but may involve the pharynx, larynx, esophagus, conjunctiva, and genitals. The skin rash typically involves the head, upper trunk, and intertriginous zones. When the patient has ongoing activity of the disease, a positive Nikolsky sign may be present at the edge of a blister. A Nikolsky sign is positive when the top layers of the skin slip away from the lower layers when rubbed, leaving a moist base [7,8].

The four major types of pemphigus include pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, IgA pemphigus, and paraneoplastic pemphigus. Pemphigus vulgaris is the most common form of pemphigus and occurs all over the world. Its frequency is influenced by geographic location and ethnicity. Pemphigus vulgaris occurs between 0.1 and 2.7 per 100,000 people per year. Studies have found certain populations (e.g., people of Jewish ancestry, particularly Ashkenazi Jews, and inhabitants of India, Southeast Europe, and the Middle East) are at a greater risk for pemphigus vulgaris. In some places (e.g., North Africa, Turkey, and South America), pemphigus foliaceus is more common than pemphigus vulgaris [5,6].

Moreover, hereditary associations have been seldom reported in the literature and may be relevant to specific populations; the association with certain HLA haplotypes and alleles has been reported in Brazilian subjects with pemphigus and in family studies conducted in Brazil and in Italy. Such genetic associations hint at a possible genetic predisposition that may underlie susceptibility to PV and to other autoimmune disorders.

Typically, pemphigus vulgaris and nonendemic pemphigus foliaceus typically occur in adults between 40-60 years old. Pemphigus is pretty rare in children (except for endemic pemphigus foliaceus, which

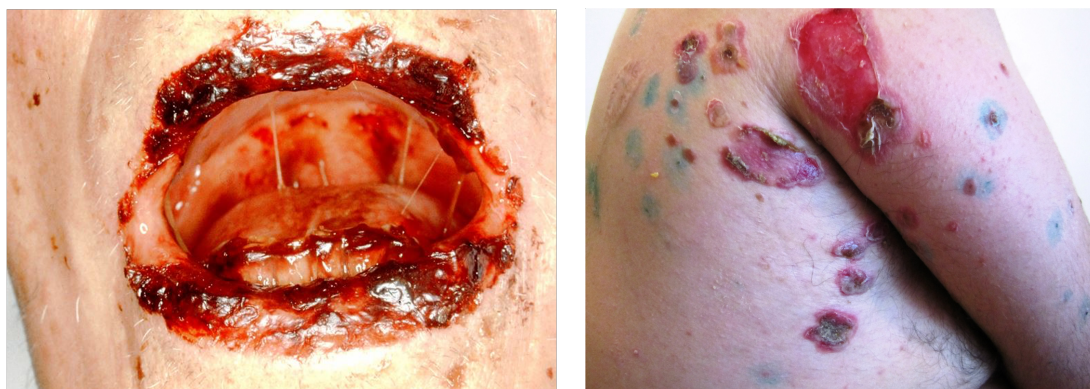
affects children and young adults in endemic areas). Neonatal pemphigus is a rare form of pemphigus that happens when an affected mother's autoantibodies are transferred to the fetus [3].

Like other autoimmune diseases, what causes the pemphigus diseases is not really understood. Researchers believe genetic and environmental factors may influence the diseases. Some suggest that ultraviolet radiation could lead to pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris activity. Pemphigus has even developed following burns or electrical injury. Others have suggested viral infections, certain food compounds, ionizing radiation, and pesticides may trigger or worsen the disease [13,14].

Although there are sporadic case reports of pemphigus associated with the use of several different drugs, the association with penicillamine, and perhaps captopril, is the most significant. The prevalence of pemphigus in penicillamine users is estimated to be approximately 7%. PF (including pemphigus erythematosus) is more common than PV in these penicillamine-treated patients, although either may occur. Both penicillamine and captopril contain sulfhydryl groups that are postulated to interact with the sulfhydryl groups in desmoglein 1, 3, or both, thereby causing pemphigus either by directly interfering with these adhesion molecules or, more likely, by modifying them so that they become more antigenic. The use of these drugs may also lead to a more generalized dysregulation of the immune response, allowing production of other autoantibodies such as those resulting in myasthenia gravis. Most, but not all, patients with drug-induced pemphigus go into remission after they stop taking the offending drug [7,8].

Interestingly, anecdotal case reports have reported improvement of PV with cigarette smoking, as well as with the cholinergic agonists pyridostigmine, carbachol, and pilocarpine. Studies suggest that activation of cholinergic receptors may regulate signaling pathways modulated by PV IgG, thereby affecting cell adhesion. These results are intriguing given the clinical benefit of nicotine noted in other inflammatory diseases, such as ulcerative colitis.

CLINICAL MANIFESTATION. Almost all pemphigus vulgaris patients will have some mucosal involvement. The mouth is the most common location of mucosal lesions, and often is the first area the disease manifests. Other mucous membranes areas are also often affected (e.g., eyes, nose, esophagus, vulva, vagina, cervix and anus). Oropharyngeal erosions can be so painful that the patient is unable to eat or drink. The inability to eat or drink adequately may require inpatient hospitalization for disease control and intravenous fluid and nutrient repletion. (Picture 1.)



Picture 1. Clinical Manifestations.

In women with cervical involvement, pemphigus vulgaris may be mistaken for cervical dysplasia during Papanicolaou (Pap) smears. Because mucosal blisters erode quickly, erosions are often the only clinical findings. The inner mouth (cheeks, lips, and floor of the mouth) are the most common areas for oral lesions.

In the majority of patients, painful mucous membrane erosions are the presenting sign of PV and may be the only sign for an average of 5 months before skin lesions develop. However, the presenting symptoms may vary; in a study from Croatia, painful oral lesions were the presenting symptom in 32% of patients. Most of these patients progressed to a more generalized eruption in 5 months to 1 year; however, some had oral lesions for more than 5 years before generalization. On the other hand, in Tehran, 62% of

patients presented with oral lesions only. Skin involvement without mucous membrane involvement in PV is less common, accounting in one study for 11% of PV cases.

Skin involvement is characterized by soft blisters occurred on normal or reddened, irritated skin. The blisters pop easily, resulting in painful sores that bleed. While any area of the skin may be affected, the palms and soles are usually not.

Blistering may be accompanied by severe pain, itching, burning, and stinging. If extensive, blistering can lead to life-threatening fluid loss, infection, and disfigurement. PV can also cause significant damage to the skin, including nail loss and pigmentary alteration, making timeliness of intervention and treatment essential to prevention of disability. Exposure to ultraviolet radiation may exacerbate disease activity [11,12].

A characteristic finding in pemphigus patients is that erosions can be extended into visibly normal skin by pulling the remnant of the blister wall or rubbing at the periphery of active lesions; additionally, erosions can be induced in normal-appearing skin distant from active lesions by pressure or mechanical shear force. This phenomenon is known as the *Nikolsky sign*. This sign helps differentiate pemphigus from other blistering diseases of the skin such as pemphigoid; however, similar findings can also be elicited in staphylococcal scalded skin syndrome, Stevens–Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis [4].

<p>PEMPHIGUS SUBTYPES</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemphigus vulgaris ▪ Pemphigus vegetans ▪ Pemphigus foliaceus ▪ Pemphigus erythematosus ▪ Endemic pemphigus foliaceus (e.g., fogo selvagem) ▪ Immunoglobulin A (IgA) pemphigus ▪ Subcorneal pustular dermatosis ▪ Intraepidermal neutrophilic dermatosis ▪ Paraneoplastic pemphigus 	<p>MOUTH ULCERS/EROSION WITHOUT AUTOANTIBODIES</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aphthous ulcers ▪ Candidiasis ▪ Lichen planus ▪ Behçet disease
<p>INTRAEPIDERMAL BLISTERING DISEASES WITHOUT AUTOANTIBODIES</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Familial benign pemphigus (Hailey–Hailey disease) ▪ Bullous impetigo, staphylococcal scalded-skin syndrome ▪ Blisters from herpes simplex and zoster ▪ Allergic contact dermatitis (e.g., rhus dermatitis) ▪ Epidermolysis bullosa simplex ▪ Incontinentia pigmenti 	<p>SUBEPIDERMAL BLISTERING DISEASES WITH AUTOANTIBODIES</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bullous pemphigoid ▪ Herpes gestationis ▪ Cicatricial pemphigoid ▪ Epidermolysis bullosa acquisita ▪ Linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood ▪ Dermatitis herpetiformis ▪ Bullous lupus erythematosus
	<p>SUBEPIDERMAL BLISTERING DISEASES WITHOUT AUTOANTIBODIES</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erythema multiforme ▪ Toxic epidermal necrolysis ▪ Porphyria ▪ Junctional or dystrophic epidermolysis bullosa

LABORATORY TESTS. Diagnosis of pemphigus relies on skin biopsy of a fresh lesion for histology to determine the site of blister formation. A skin biopsy of the edge of a blister or erosion will show suprabasilar bulla with acantholysis and minimal inflammation. A skin biopsy for direct immunofluorescence of normal skin next to a blister or erosion will show intercellular IgG and C3. Indirect immunofluorescence of the blood will show intercellular IgG deposition on stratified squamous epithelium. The titer level will usually parallel disease activity. ELISA for desmogleins 3 and 1 are available and may also parallel disease activity. The key diagnostic findings of pemphigus are flaccid bullae with a positive Nikolsky sign.

TREATMENT METHODS. There are Three Phases of Blistering Disease Treatment:

1. **Control:** A period of intense therapy given to suppress disease activity until no new lesions appear.
2. **Consolidation:** Drugs and doses are maintained until complete clearance of lesions.
3. **Maintenance:** Medications can be gradually tapered aiming for the lowest dose that prevent new lesions from appearing.

Initial therapy: control and consolidation. Initial therapy is determined by the extent and rate of the progression of lesions. The priority is to control lesions. Usually in a slow progressive form of the disease, initial treatment includes intralesional injections of corticosteroids or topical application of corticosteroids.

Maintenance therapy. Once most lesions have healed, the dose and type of medication are gradually reduced to limit the risk of side effects. Understanding the rate of dose reduction is determined by clinical response and overall disease activity. It is important to monitor this balance and limit use of unnecessary medication as many fatalities are related to complications with therapy.

Relapse may occur at any time, resulting in renewed disease control effort.

TYPES OF THERAPIES.

SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS are the most established therapy for the management of PV. In most cases, when used in high doses, they can rapidly control disease. The most common corticosteroids include Prednisone and Prednisolone. Prednisone suppresses the immune system and limits inflammation in the body. Prednisolone is an oral corticosteroid that is usually used in combination with an immunosuppressant.

Before adjuvant immunosuppressive therapy was available, very high initial doses of prednisone (>2.0 mg/kg/day) were used for treatment, although such regimens have retrospectively been associated with significant morbidity and mortality from therapy. In many patients the disease can be brought under control with a 0.5-1.0 mg/kg/day single daily dose, especially if used in combination with adjunctive immunosuppressive therapy, which is thought to result in fewer complications and decreased mortality as compared to higher dose glucocorticoid regimens. For patients who do not initially respond or worsen, splitting the dose using a twice or three times daily schedule may achieve disease control. The full systemic dose of glucocorticoids has been defined in the consensus guidelines as 1.5 mg/kg/day of prednisone equivalent for 3 weeks. Therefore, patients whose total daily prednisone dose exceeds approximately 100 mg should be considered for adjunctive treatments, discussed below. Some experts still recommend controlling initial refractive disease with escalating doses of prednisone (increasing by 50% every 1 to 2 weeks until disease control or prohibitive side effects occur), with total daily doses as high as 240 mg [18].

Once disease activity is controlled, tapering prednisone to as low a dose as possible should be the goal. Minimal therapy is defined as 10 mg daily of prednisone equivalent. Although there are no set guidelines, if disease activity can be fully controlled on minimal dose prednisone or lower, then glucocorticoid mono-therapy may be feasible depending on the patient's other comorbidities and contraindications to alternative immunosuppressive agents. If patients have continued relapses with daily prednisone doses of 10 mg or higher, adjunctive immunosuppressive agents should be considered.

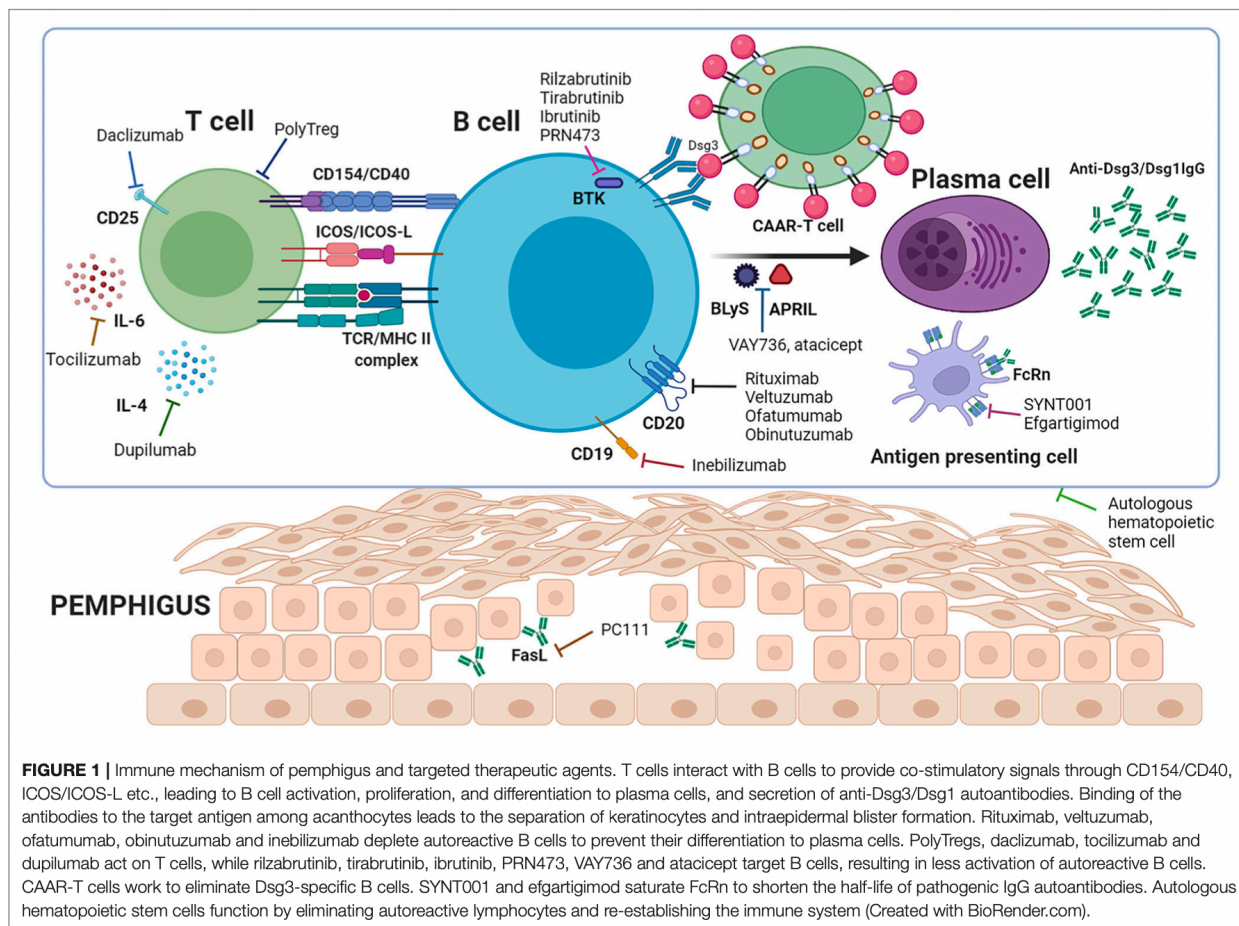
Interestingly, prednisone can control blistering within days, at a time when the autoantibody titer would be unchanged. A possible explanation is that prednisone may increase the synthesis of desmogleins or other cell adhesion molecules or change their posttranscriptional processing to prolong their half-life. If pemphigus IgG depletes desmosomes of desmogleins, then prednisone could counteract this effect.

Topical steroids can be used for the treatment of pemphigus. To address oral erosion, steroid mouthwash, paste, ointment or aerosol can be used. Topical cyclosporine can also be used for the treatment of oral pemphigus lesions.

If only the mouth and nose are impacted, treatment should be limited to topical steroids, intralesional steroid injections, or occasional short burst of oral corticosteroids. If the gums are involved, topical therapy should be applied with flexible dental trays.

Potential side effects of Corticosteroids may include: headaches, nausea, stomach aches, high blood pressure, stroke, emotional difficulties or mood swings, weight gain. A common side effect of prednisone is Type 2 Diabetes (steroid-induced diabetes), this creates a need for a modified diet. Generally, this type of diabetes will diminish as the dosage of prednisone is reduced and will no longer be present when prednisone is discontinued.

Weight gain is another commonly reported side effect of prednisone. A high protein, low carbohydrate, low fat diet, and a regular exercise program is recommended for those taking prednisone. Osteoporosis glaucoma, and cataracts are also known side effects of prednisone [9,10].



IMMUNOSUPPRESSANTS. When greater than minimal doses of glucocorticoids are required for disease control, or if there are contraindications to oral glucocorticoids, other immunosuppressive agents are used for pemphigus therapy. In many cases, treatment regimens often begin with an immunosuppressive agent and prednisone simultaneously. Prospective randomized studies have shown that immunosuppressive agents such as mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide have a steroid-sparing effect; retrospective studies suggest decreased mortality with use of adjuvants plus steroids compared to steroids alone.

The following immunosuppressants are used to suppress the immune system. **Azathioprine** (Imuran®, Azasan®) is used after initial treatment to manage pemphigus. **Mycophenolate** (CellCept®, Myfortic®) is composed of several penicillium species that is used after initial treatment for pemphigus. **Cyclophosphamide** (Cytoxan®) is an oral cyclophosphamide that is considered an alternative to azathioprine. Due to the potential toxicities, this drug should be reserved for patients who do not respond to other immunosuppressives. **Cyclosporine** Gengraf®, Neoral®, Sandimmune® Capsules, Sandimmune® oral solutions [18].

Because patients may die from complications of therapy, it is important to monitor all patients closely for potential side effects, such as blood count, liver and kidney laboratory abnormalities, gastrointestinal ulcer disease, high blood pressure, diabetes, glaucoma, cataracts, osteoporosis, and infection. The decision to use immunosuppressive agents, particularly in young patients, must also take into account the potential incidence of malignancies that might be associated with the long-term use of these drugs, as well as the risks of infertility (for cyclophosphamide) and teratogenicity (for mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide, which are all pregnancy category D) [9,10].

Main Side effects of immunosuppressants: Azathioprine (chest pain, cough or hoarseness, fever or chills, lower back or side pain, painful or difficult urination, pinpoint red spots on the skin, shortness of breath, sore throat, bleeding gums, blood in the urine or stools); Mycophenolate (blood in the urine, chest pain or discomfort, cough or hoarseness, fever or chills, increased cough, lower back or side pain, painful or difficult urination, shortness of breath, swelling of the feet or lower legs); Cyclophosphamide (more

common: cough or hoarseness, fever or chills, lower back or side pain, missing menstrual periods, painful or difficult urination; With high doses and/or long-term treatment: blood in the urine, dizziness, confusion, or agitation, fast heartbeat, joint pain, shortness of breath, swelling of the feet or lower legs, unusual tiredness or weakness; Less common: black, tarry stools, pinpoint red spots on the skin; unusual bleeding or bruising)

Azathioprine has historically been considered as a first-line immunosuppressive agent for pemphigus, with clinical remission rates of approximately 50% in retrospective studies. In a prospective randomized trial of high dose methylprednisolone (2.0 mg/kg/day) plus azathioprine (2.0 mg/kg/day), 72% of patients achieved clinical remission within a mean of 74 days, although 33% experienced significant adverse effects of therapy, including hyperglycemia, dizziness, abnormal liver enzyme tests, and infection [9].

Azathioprine is a prodrug, which is converted to active mercaptopurine, thioguanine, and thioinosine metabolites, in part by thiopurine methyltransferase (TPMT), an enzyme whose levels can vary widely in the population. 89% of Caucasians demonstrate normal to high levels of TPMT, 11% are intermediate, and 0.3% are deficient for TPMT, the latter group representing those who do not tolerate azathioprine therapy. Additionally, 1%-2% of Caucasians may have "super high" levels of TPMT, which is correlated with both treatment resistance as well as increased hepatotoxicity from excessive metabolite production. Altogether, it is estimated that 5% of patients will be azathioprine intolerant, although the genotype-phenotype correlation is imperfect. In patients with normal TPMT levels, the consensus dosing regimen that defines treatment failure is 2.5 mg/kg/day for 12 weeks. From a practical standpoint however, not all laboratories offer TPMT testing. Additionally, since patients with normal levels of TPMT may also experience azathioprine toxicity, it is reasonable to start all patients at a lower dose (e.g., 50-100 mg daily) and titrate upward until clinical remission, the target dose of 2.5 mg/kg/day, or unacceptable side effects result. Frequent blood and liver monitoring should continue, particularly over the first 8-12 weeks when delayed toxicity from the accumulation of metabolites may emerge [18].

Mycophenolate mofetil is also considered to be a first-line immunosuppressive agent for pemphigus. In 2006, the FDA granted orphan drug status to mycophenolate mofetil for the treatment of PV, thereby increasing the feasibility of a new drug approval. Typical doses range from 30-40 mg/kg/day dosed twice daily (2.0-3.0 g/day), although certain patients such as the elderly may achieve disease control with doses as low as 1.0 g/day.

In case series, mycophenolate mofetil has been shown to have a rapid effect in lowering pemphigus antibody titers and decreasing disease activity, even in patients whose disease is unresponsive to azathioprine. A prospective randomized trial comparing methylprednisolone (2.0 mg/kg/day) with azathioprine (2.0 mg/kg/day) or mycophenolate mofetil (2.0 g/day) in pemphigus patients showed 72% in the azathioprine group and 95% in the mycophenolate mofetil group went in clinical remission in a mean of 74 and 91 days, respectively. 19% of patients experienced significant side effects of mycophenolate mofetil therapy, compared to 33% in the azathioprine group. None of these differences was statistically significant [9].

Another prospective randomized study indicated that azathioprine was significantly more effective than mycophenolate mofetil as a steroid sparing agent, although this study compared a full dose of azathioprine (2.5 mg/kg/day) to a partial dose of mycophenolate mofetil (2.0 g/day). Caution with use of mycophenolate mofetil is warranted, as fatal infection and sepsis occurred in 2%-5% of transplant patients receiving mycophenolate mofetil, and increased risk of infection with or reactivation of cytomegalovirus, herpes zoster, atypical mycobacteria, tuberculosis, and John Cunningham (JC) virus (in progressive multifocal leukoencephalopathy) have been noted in post marketing surveillance. Interestingly, mycophenolate mofetil may offer protection against *Pneumocystis carinii* infection [18].

Cyclophosphamide, although more toxic than azathioprine or mycophenolate mofetil, is thought to be very effective in controlling severe disease, with one report of 19 of 23 patients with pemphigus achieving complete remission in a median time of 8.5 months. A variety of small case series have evaluated different cyclophosphamide regimens for pemphigus, including daily oral therapy (1.1-2.5 mg/kg/day), daily oral therapy (50 mg) with intermittent high-dose intravenous dexamethasone and

cyclophosphamide, and immunoablative intravenous cyclophosphamide. All methods were effective in the short-term, although none were curative. Significant side effects, including hematuria, infection, and transitional cell carcinoma of the bladder, were observed with higher dose regimens, although one study using a lower daily dose of cyclophosphamide (1.1-1.5 mg/kg/day) did not report a significantly different safety profile compared with other immunosuppressive agents. Together with the risk of infertility, cyclophosphamide is not generally considered a first-line agent in the treatment of PV [9].

Cyclosporine is a potent immunosuppressant that can effectively suppress immune responses through inhibition of the phosphatase activity of calcineurin. This leads to the downregulation of several transcription factors, especially the nuclear factor of activated T lymphocytes. Moreover, it reduces matrix metalloproteinase-9 expression and blocks both c-Jun N-terminal kinase (JNK) and the p38 signaling pathways. Therefore, cyclosporine could reversibly suppress both humoral and cellular immunity.

Cyclosporine treatment of 3-5 mg/kg/day is infrequently added to systemic corticosteroids as second-line adjuvant therapy in PV. Current data are insufficient to support cyclosporine use in PV, and it is not recommended by the EDF or BAD guidelines [17].

ADDITIONAL THERAPIES. There are additional therapies that can be used when the more standard treatments, discussed previously, are not effective.

Rituximab is a B-cell antibody treatment option for patients with pemphigus that is being used as first line therapy by many clinicians. In June 2018, the FDA approved Rituxan for the treatment of adults with moderate to severe PV. Earlier in the year, the FDA had granted Priority Review, Breakthrough Therapy Designation, and Orphan Drug Designation to Rituxan for the treatment of PV.

B-cells are responsible for producing antibodies for the body, rituximab works as an immunosuppressant that destroys B-cells of the immune system. A course of rituximab is administered with the hope that it will destroy all the B-cells that make antibodies in pemphigus or pemphigoid are removed. Retreatment with Rituxan may be required, usually at six months or longer after the initial treatment. Side effects of **Rituximab** may include: dizziness, weakness, nausea, light-headedness, itch; Additional symptoms for an individual with a fever may include: chills, muscle pain, sneezing, sore throat, trouble breathing, pain in chest or shoulders. Infusion reactions often occur within the first 24 hours after first rituximab infusion [18].

Rituximab is infused intravenously at a dose of 375 mg/m² once weekly for 4 weeks. Alternatively, the rheumatoid arthritis dosing regimen can be used (1,000 mg intravenously on day 1 and day 15). The course can be repeated in approximately 6 months for patients with more refractory disease, although a single cycle of rituximab has been shown to be highly effective, with 86% of patients experiencing complete remission lasting 34 months or greater. Disease activity usually begins to remit within 1–2 months after the course of therapy. Some experts consider rituximab the therapy of choice for severe pemphigus uncontrolled by corticosteroids and azathioprine or mycophenolate mofetil or who have contraindications to corticosteroids. However, fatal infections with rituximab therapy have been observed, including *Pneumocystis* pneumonia, reactivation of hepatitis B, and JC virus infection or reactivation causing progressive multifocal leukoencephalopathy. Although these complications are rare, some experts recommend *Pneumocystis* prophylaxis for 1 year following rituximab infusion [1,2].

Intravenous Immunoglobulin (IVIG) therapy is prepared from extracting the plasma in human blood. IVIG is given intravenously; under the skin via a syringe or catheter. The dosage required is patient-specific. To treat pemphigus, the doses are as high as 2000 mg/kg. Due to the fact that doses are higher, infusions are administered over the course of up to five days. This treatment can become a lifetime commitment or the condition may be resolved and IVIG can be discontinued. IVIG is considered to be safe, and the majority of people tolerate it without problems. The adverse reactions occur only in less than 1% of patients: stroke, deep venous thrombosis, and renal failure with sucrose-containing formulations. Some centers will use IVIG to establish initial control of blistering in severely affected patients because it does not increase risk of infection as much as corticosteroids and immunosuppressants. IVIG has also been used in combination with rituximab, although it is unclear whether the combination is safer or more effective compared to either alone [18].

Anti-inflammatory agents such as **Dapsone** and **Tetracyclines** are used as they also may have a steroid sparing effect in mild to moderate disease, often in patients who are in maintenance phase but corticosteroid-dependent. Dapsone is a first-line treatment in dermatitis herpetiformis, linear IgA disease, and milder cases of pemphigus foliaceus [9].

Dapsone must be started after glucose-6-P-dehydrogenase screening and is administered as 7.5mg/kg/day, up to 200 mg/day.

Tetracycline antibiotics. Tetracycline, Doxycycline and Minocycline have been used by some in glucocorticoid-dependent patients in the maintenance phase of therapy, often with Niacinamide (nicotinamide). It is administered as Tetracycline 2 g/day and Niacinamide 1.5 g/day (in divided doses, or Minocycline 100 mg twice daily) and Niacinamide 1.5 g/day (in divided doses).

Methotrexate is a useful and well-tolerated therapy with considerable steroid-sparing effect in patients with pemphigus vulgaris. It may be considered a first-line adjuvant therapy in the treatment of this difficult disease.

Studies regarding the use of methotrexate in pemphigus vulgaris date back to 1968, but few have quantitatively described a steroid-sparing effect conferred by methotrexate. Retrospective chart review was used to analyze the records of patients with pemphigus vulgaris treated with methotrexate at the New York University Langone Medical Center for at least three consecutive months between 2000 and 2012. Diagnosis was made by tissue biopsy and either direct or indirect immunofluorescence tests and enzyme-linked immunosorbent assay. Improvement in clinical symptoms was observed in 91% of patients. Sixteen patients (70%) were eventually weaned completely off prednisone, with a mean time to discontinuation of 18 months. In total 23% of patients enjoyed a partial steroid-sparing effect, requiring a mean maintenance dose of prednisone of 6.75 mg daily. Two patients (9%) developed possible adverse events requiring cessation of the drug, and one patient received no therapeutic benefit from the drug. All patients were treated with 15 mg MTX per week. In another open prospective study of 18 cases, low-dose methotrexate was shown to be effective for maintenance of clinical remission induced by initial short-term use of potent topical steroids [15,16].

Plasmapheresis is sometimes used for severe pemphigus, or for pemphigus that is unresponsive to a combination of prednisone and immunosuppressive agents. Although one controlled study found it to be ineffective, other studies have found that it both reduces serum levels of pemphigus autoantibodies and controls disease activity. Plasmapheresis plus intravenous pulse therapy with cyclophosphamide has been reported to result in remissions of PV. For maximum effectiveness, it is probably necessary to perform plasmapheresis on patients taking immunosuppressive agents to prevent the antibody-rebound phenomenon that can follow the removal of IgG. Protein A immunoabsorption, which removes IgG selectively from plasma, has also been used.

Intravenous, pulse administration of methylprednisolone, 250-1,000 mg given over approximately 3 hours daily for 4-5 consecutive days, can result in long-term remissions and decrease the total dose of glucocorticoids necessary to control disease. Although the purpose of this therapy is to decrease the incidence of complications of long-term steroid use, it can result in all the usual glucocorticoid complications, as well as cardiac arrhythmias with sudden death, and its use is controversial. Furthermore, a controlled trial found that adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in addition to standard therapy with prednisolone and azathioprine for PV is not beneficial. It may be that simply giving divided lower doses of prednisone could accomplish the same result with fewer side effects [9].

ORAL THERAPY.

For multiple oral erosions, corticosteroid mouthwashes are practical, for example, soluble betamethasone sodium phosphate 0.5 mg tablet dissolved in 10 mL water may be used up to four times daily, holding the solution in the mouth for about 5 min. Isolated oral erosions could be treated with application of triamcinolone acetonide 0.1% in adhesive paste or clobetasol 0.05% gel. Topical cyclosporine (100 mg/ml) in oral pemphigus has been described and may be of some benefit but is expensive.

CONCLUSION.

The ultimate goal is to achieve rapid disease control, complete disease remission, and disease cure. With the accumulation of the knowledge of pemphigus pathogenesis, novel targets could be identified, and more therapeutic agents with improved efficacy will be developed and applied for PV management in clinical practice. It is important that all physicians, doctors, and specialists involved with a treatment are in contact with one another to avoid conflicting medications and to be sure that each doctor's treatments are working in harmony. Lab results should also be shared with all physicians. Each individual may experience side effects when they begin a new treatment, it is important to monitor and contact physician if patients experience any adverse reactions.

REFERENCES:

1. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1990. doi:10.3389/fimmu.2019.01990
2. Cheesman S. Introduction of biosimilar rituximab: a hospital perspective. *Hemasphere.* 2020;5(1):e515.
3. Brochado MJF, Nascimento DF, Campos W, Deghaide NHS, Donadi EA, Roselino AM. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region. *J Autoimmun.* 2016;72:19–24. doi:10.1016/j.jaut.2016.04.007
4. Walsh P, Brochado MJF, Vernal S, et al. Relationship between pemphigus and American tegumentary leishmaniasis: insights from serological and genetic profiles. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2017;111(8):345–53.
5. Salathiel AM, Brochado MJF, Kim O, Deghaide NHS, Donadi EA, Roselino AM. Family study of monozygotic twins affected by pemphigus vulgaris. *Hum Immunol.* 2016;77(7):600–604.
6. Fania L, Moro F, De Paolis E, et al. Pemphigus vulgaris in two pairs of siblings from two unrelated Italian families: human leukocyte antigen genotypes, ST18 mutation and immunological profile. *J Dermatol.* 2021;48(2):211–214. doi:10.1111/1346-8138.15656
7. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. An updated review of pemphigus diseases. *Medicina.* 2021;57(10):1080. doi:10.3390/medicina57101080
8. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res.* 2018;66(2):255–270. doi:10.1007/s12026-018-8986-7
9. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2019;10:1418. doi:10.3389/fimmu.2019.01418
10. Yuan H, Pan M, Chen H, Mao X. Immunotherapy for Pemphigus: Present and Future. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 15; 9:901239. Doi: 10.3389/fmed.2022.901239
11. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):84–89. PMID: 20713186.
12. Pohla Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):365–372, vii. PMID: 21605801.
13. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):373–380. PMID: 21605802
14. Aimee S. Payne, John R. Stanley. Pemphigus. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine.* Section 8. Chapter 54. P 586-599.
15. Tran KD, Wolverson JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol.* 2013 Oct;169(4):916-21. doi: 10.1111/bjd.12474. PMID: 23772610.
16. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, Solomon M, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2012 Jan-Feb;22(1):83-7. doi: 10.1684/ejd.2011.1611. PMID: 22266247.
17. Barthelemy H, Frappaz A, Cambazard F, Mauduit G, Rouchouse B, Kanitakis J, Souteyrand P, Claudy AL, Thivolet J. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Jun;18(6):1262-6. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70132-2. PMID: 3385040.
18. Schiavo AL, Puca RV, Ruocco V, Ruocco E. Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):337–343.

*NATO KORSANTIA ¹, ALEXANDER KATSITADZE ¹, NINO KORSANTIA ²,
LELA BERIDZE ³, TEA KATSITADZE ⁴*

PEMPHIGUS VULGARIS, CURRENT STATUS AND PROSPECTS

¹TSMU Department of Dermatovenereology, ²TSMU Department of Odontology,

³Batumi Shota Rustaveli State University; ⁴Health Institute

SUMMARY

Pemphigus vulgaris refers to a group of autoimmune blistering diseases of skin and mucous membranes. Like other autoimmune diseases, what causes the pemphigus diseases is not really understood. Researchers believe genetic and environmental factors may influence the disease.

The article presents various methods of treatment of pemphigus vulgaris, with its pros and cons. It is important that each method and dosage are properly chosen to achieve a positive therapeutic effect on the background of minimal side effects.

Keywords: Pemphigus vulgaris, treatment, side effects.



ბესიკ ჯაფარიძე, ნინო ხოტივარი, ზაზა ბოხუა, ლანა ეზიშვილი

საკვერცხის ორსულობის დიაგნოსტიკა: კლინიკური შემთხვევის აღწერა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.15>

BESIK JAPARIDZE, NINO KHOTIVARI, ZAZA BOKHUA, LANA EZIESHVILI

DIAGNOSIS OF OVARIAN PREGNANCY: CASE REPORT

First University Clinic of Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Ectopic pregnancy is the localization of the embryo outside of the uterus, most often it occurs in the fallopian tube. The ovarian form of ectopic pregnancy is a rare form of pregnancy and its frequency is 0.3-3%. Diagnosis of ovarian pregnancy is quite difficult and can be diagnosed only by morphological examination after surgery.

At present, methotrexate is considered as an alternative method of surgical treatment of ectopic pregnancy, although most of the treatment methods are surgical (laparotomy, laparoscopic). In our case we present a 35-year-old woman who underwent surgical treatment at TSMU First University Clinic. Before the surgical intervention, inpatient studies and diagnostic methods established the probable diagnosis: pregnancy of the left fallopian tube with the type of abortion, hemoperitoneum, after which due to the instability of hemodynamic parameters, laparotomy with salpingectomy and ovarian resection have been done. The diagnosis of ovarian pregnancy was made only as a result of the morphological study of the preparation, which once again indicates the implementation of the perfection of diagnostic methods in the case of the mentioned pathology.

Keywords: Ectopic pregnancy, ovarian pregnancy, laparoscopy, laparotomy, methotrexate

შესავალი. საშვილოსნოსგარე ორსულობის საკვერცხისმიერი ფორმა იშვიათი მოვლენაა. ამ მდგომარეობის დიაგნოსტიკა ქირურგიულ ჩარევამდე რთულია, არასპეციფიკური კლინიკური სიმპტომებისა და ულტრაბგერითი კვლევის არაზუსტი დასკვნების გამო, თუმცა მისი საბოლოო დიაგნოსტიკა ძირითად შემთხვევებში პათომორფოლოგიურ კვლევას ეფუძნება.

ჰარდიგის და თანავეტორების შეფასებით, საკვერცხის ორსულობა ხდება 25,000-40,000 ორსულობიდან ერთ შემთხვევაში. მისი სიხშირე მთლიანი საშვილოსნოსგარე ორსულობათა 0.3-3.0%-ს შეადგენს. სენტ მონესისმა მე-17 საუკუნეში აღწერა საკვერცხის ორსულობის პირველი

შემთხვევა. საშვილოსნოსგარე ორსულობის პირველი წარმატებული ქირურგიული ოპერაცია ჩატარდა 1759 წელს აშშ-ში, თუმცა დედის სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ამ პერიოდში 60% იყო. სწორედ ამან განაპირობა გადამწყვეტი ნაბიჯების აუცილებლობა აღნიშნული პათოლოგიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საკითხების სრულყოფისაკენ. სალპინგექტომიის დანერგვამ 1800-იანი წლებიდან დედათა სიკვდილიანობის მაჩვენებელი თითქმის 5%-მდე შეამცირა [1].

საკვერცხის საშვილოსნოსგარე ორსულობა ხდება პერიტონეალურ ღრუში კვერცხუჭრედის განაყოფიერებით და შემდგომ საკვერცხის ზედაპირზე მისი იმპლანტაციით. არსებობს საკვერცხის ორსულობის განვითარების რამოდენიმე ჰიპოთეზა: მომნიშვნელოვანი კვერცხუჭრედის გამოყოფის შეფერხება საკვერცხის ზედაპირიდან, თეთრი გარსის (Tunica albuginea) გასქელება, ასევე ფალოპის მილის დისფუნქცია და ხელოვნური რეპროდუქციული ტექნოლოგიის (ART) და საშვილოსნოშიდა კონტრაცეპტიული საშუალებების მოხმარების (IUCD) ზრდა. საკვერცხის ორსულობის, ისევე როგორც ყველა ტიპის ორსულობების დიაგნოსტიკა, ხდება ქორიონალური გონადოტროპინის განსაზღვრით შარდის საშინაო და კონფირმატორული ტესტების საშუალებით [2].

საშვილოსნოსგარე ორსულობის საკვერცხისმიერი ფორმის დროს, ისევე როგორც სხვა ფორმების შემთხვევაში, ადრეულ დიაგნოსტიკას და დროულ მკურნალობას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს, თუმცა ხშირად წინასაოპერაციო და ზოგჯერ ინტრაოპერაციული დიაგნოსტიკაც გართულებულია. დღეს არსებული მონაცემებით, შემთხვევათა უმეტესობაში ორსულობა სრულდება პირველ ტრიმესტრში, რაც იწვევს მასიურ ინტრააბდომინალურ სისხლდენას, რის შედეგადაც ვითარდება ჰიპოვოლემია, რომელიც შეიძლება სიცოცხლისათვის საშიში იყოს. ასევე ფიქსირდება იშვიათი შემთხვევებიც, როდესაც საკვერცხის ორსულობის ვადა მეორე ტრიმესტრსაც აღწევს. ასევე გამოქვეყნებულია ტყუპით საკვერცხის საშვილოსნოსგარე ორსულობის შემთხვევები, რომლებიც დიაგნოსტირებულია ოპერაციამდე ულტრაბგერითი და მაგნიტურ-რეზონანსური ტომოგრაფიის მეთოდებით. თუმცა, უმეტესი მონაცემები, რომლებითაც დასტურდება საკვერცხის ორსულობა, ეხება მათ პოსტოპერაციულ დიაგნოსტიკას პათომორფოლოგიური კვლევით [3].

კლინიკური შემთხვევის აღწერა. ჩვენს კლინიკურ შემთხვევაში 35 წლის განმეორებით მშობიარე (G2P1) მოთავსდა თსსუ-ის პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკის პერინატოლოგიის განყოფილებაში. პაციენტი უჩიოდა საერთო სისუსტეს, მოვლითი ხასიათის ტკივილს მუცლისა და წელის ქვედა არეში, განსაკუთრებით მარცხნივ, გამოხატული იყო პერიტონეუმის გაღიზიანების ნიშნები, შროტკინ-ბლუმბერგის სიმპტომი დადებითი იყო ამავე მხარეს. უკანა კნელი მენსტრუაციით ორსულობის ვადა - 4-5 კვირა. პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა ორსულობის საშინაო ტესტი და ასევე განსაზღვრული იყო ქორიონალური გონადოტროპინის დონე სისხლში, რომელიც შეესაბამებოდა აღნიშნული ორსულობის ვადას. პაციენტი რამდენიმე დღის მანძილზე უჩიოდა ტკივილს წელისა და მუცლის ქვედა არეში, ეს ტკივილი თანდათან გაუძლიერდა, ჰქონდა გონების დაკარგვის ეპიზოდები, პულსი 120/წთ, BP 90/60 mmHg.

პაციენტს კლინიკაში შემოსვლისას ჩატარდა გინეკოლოგიური ულტრაბგერითი ვაგინალური კვლევა, რომლის მიხედვითაც საშვილოსნო ოდნავ გადიდებული იყო ნორმასთან შედარებით, მასში არ ფიქსირდებოდა სანაყოფო პარკი, მარცხენა საკვერცხის მიმდებარედ ისახებოდა ოვალური ფორმის წარმონაქმნი 40X30მმ-ზე, მის ცენტრალურად ფიქსირდებოდა ანექოგენური სითხოვანი ჩანართი - ფალოპის მილი, სავარაუდო იყო მარცხენა ფალოპის მილის ორსულობა, ასევე ფიქსირდებოდა ჰიპოგასტრიუმში თავისუფალი სითხე, სავარაუდოდ სისხლი, დაახლოებით 300მლ. ბიმანუალური გინეკოლოგიური კვლევის შედეგად ასევე დაისვა სავარაუდო დიაგნოზი: მწვავე მუცელი, მარცხენა კვერცხსავალი მილის ორსულობა, მიმდინარე აბორტის ტიპით, ჰემოპერიტონეუმი.

ვინაიდან სახეზე იყო არასტაბილური ჰემოდინამიკის ნიშნები: ჰიპოტენზია, ტაქიკარდია, ულტრაბგერითი კვლევით დასტურდებოდა თავისუფალი სითხის არსებობა ჰიპოგასტრიუმში, ასევე დაგვიანებული იყო პაციენტისათვის მკურნალობის შეთავაზება მეტოტრექსატით, განისაზღვრა ოპერაციის მასშტაბი ლაპარატომია, სალპინგექტომიით, ვინაიდან ლაპარასკოპიისათვის არ იყო შესაბამისი სტაბილური ჰემოდინამია.

ინტრაოპერაციულად ნანახი იქნა მუცლის ღრუში სისხლი 250-300მლ, როგორც თხიერი, ასევე კოლტების სახით, საშვილოსნო გადიდებული 8-10 კვირის ორსულობის ოდენობამდე, ვარდისფერი ელფერი, სადა ზედაპირით, მარცხენა კვერცხსავალი მილის ნაწილი შეხორცებებში საკვერცხესთან, შემსხვილებული ძეხვისებურად დაახლოებით 4X5სმ-მდე, დარღვეული მთლიანობით, საიდანაც მოჟონავდა მუქი შეფერილობის სისხლი და ფიქსირდებოდა მრავლობითი სისხლის კოლტები. მარჯვენა დანამატი პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე, შინაგანი ორგანოების მხრივ ხილული პათოლოგიური ცვლილებები არ აღინიშნებოდა. ინტრაოპერაციული სავარაუდო დიაგნოზი იყო მარცხენა კვერცხსავალი მილის ორსულობა მიმდინარე აბორტის ტიპით, ჰემოპერიტონემი. ნაწარმოები იქნა მარცხენამხრივი სალპინგექტომია, ვინაიდან მარცხენა ფალოპის მილი წარმოადგენდა ერთიან კონგლომერატს მარცხენა საკვერცხესთან, გადანყდა საკვერცხის სოლისებური რეგექციის წარმოებას სალიქსოვილის ფარგლებში, მუცლის ღრუს ღრენინება, სანაცია.

მასალა ოპერაციის შემდეგ გაიგზავნა ჰისტომორფოლოგიურ კვლევაზე, რის შემდეგაც დაისვა დიაგნოზი: საკვერცხის ორსულობა, კერძოდ საკვერცხის დანარჩენ ქსოვილში აღმოჩნდა ფოლიკულური ცისტები, ყვითელი სხეულის ფრაგმენტები, ჰემორაგიული ინფილტრაციის ზონები. ფალოპის მილში ლორწოვანის ნაოჭების მიკროლიპიდური ყვითელი სხეულის ფრაგმენტები, ჰემორაგიული ინფილტრაციის ზონებით. ფალოპის მილში ლორწოვანის ნაოჭების მიკროლიპიდური ინფილტრაცია, კედლის დანარჩენ შრეებში მწვავე ჰემოდისცირკულაციური ჰიპერპლაზია. ცალკე საკვერცხიდან აღებულ ქსოვილსა და სისხლის კოლტების ფრაგმენტში მოჩანდა ქორიონის ბუსუსები, რომელთა ნაწილი მკვეთრად შეშუპებული იყო და მოჩანდა დანეკროზებული ქსოვილის კონტურები.

განხილვა. საკვერცხის ორსულობის დაგვიანებული დიაგნოზი შეიძლება იყოს ფატალური მასიური სისხლის დანაკარგის მიზეზი და წარმოქმნას ოოფორექტომიის შემდგომი რისკი, რაც თავისთავად იწვევს შვილოსნობის შემცირებას. როგორც ჩვენს განხილულ შემთხვევაშია ნაჩვენები, საკვერცხის ორსულობის პირველადი დიაგნოსტიკა რთულია, რადგან სიმპტომები არასპეციფიკურია და ულტრაბგერითი კვლევის შედეგები არაზუსტი. ულტრაბგერითი კვლევის ახალმა მიღწევებმა შეიძლება უზრუნველყოს ამ პათოლოგიური მდგომარეობის ადრეული გამოვლენა. კომსტოკის და სხვების მიერ ჩატარებული შემთხვევების სერია, საკვერცხის საშვილოსნოსგარე ორსულობის ულტრაბგერითი გამოვლენის შესახებ, აჩვენებს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ იშვიათად ხდებოდა ყვითლის პარკის ან ემბრიონის ვიზუალიზაცია, საკვერცხის ორსულობა ჩვეულებრივ ჩნდებოდა როგორც კისტა, რომელსაც ფართო, ექოგენური გარეთა არშია ჰქონდა. ეს არშია განასხვავებს მას სწორედ ყვითელი სხეულისაგან საკვერცხის ზედაპირზე. საკვერცხის ორსულობის დასადგენად არსებობს ასევე შპიგელბერგის მიერ აღწერილი კრიტერიუმები, რომლებიც ჩვენს კლინიკურ შემთხვევაში არ აღინიშნებოდა სრული სახით, თუმცა ამის მიუხედავად მორფოლოგიური კვლევით დადგინდა საკვერცხის ორსულობის დიაგნოზი. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ შპიგელბერგის კრიტერიუმების დადგენა შესაძლებელია მხოლოდ ოპერაციის დროს და არა ულტრასონოგრაფიით, ამ კრიტერიუმების დასადგენად ოქროს სტანდარტი დღეისათვის არის დიაგნოსტიკური ლაპარასკოპია.

საკვერცხის საშვილოსნოსგარე ორსულობის წინასაოპერაციო ან ინტრაოპერაციული დიაგნოსტიკის შემთხვევაში, თუ პაციენტი კლინიკურად სტაბილურია და ჰემოდინამიკა ნორმალურია, კლინიცისტმა შეიძლება პაციენტს შესთავაზოს კონსერვატიული მკურნალობის მოდელი, კერძოდ ისეთ პაციენტებს, ვისაც აქვთ გარკვეული რისკები ოპერაციული ჩარევისათვის, ასევე ვინც მომავალში აპირებს შვილოსნობას, არაქირურგიული მკურნალობით შესაძლებელია საკვერცხის ქსოვილის შენარჩუნება.

ტროფობლასტის განვითარების შესაჩერებლად კონსერვატიული მკურნალობა მოიცავს მეტოტრექსატის, პროსტაგლანდინების და კალიუმის ქლორიდის გამოყენებას. 2003 წელს მიტალი და სხვები წარმატებით მკურნალობდნენ საკვერცხის ორსულობას ლაპაროსკოპიის მეშვეობით მეტოტრექსატის ინექციის ფონზე. აუნზიატა და სხვები, ვარაუდობენ, რომ მეტოტრექსატით წარმატებული თერაპიის კრიტერიუმებია ჩანასახოვანი პარკის ზომა <30 მმ, ნაყოფის კარდიალური აქტივობა და 6 კვირაზე ნაკლები ორსულობის ვადა. ხუანმა და მისმა კოლეგებმა აღწერეს

შემთხვევა, როდესაც ეტოპოზიდი (VP-16) შეჰყავთ საკვერცხის ზედაპირზე, ჩანასახის ჰარკში, რის შედეგადაც ხდება მისი სრული განვითარება. ვარაუდობენ, რომ ეს ერთ-ერთი პოტენციური ვარიანტი იქნება მომავალში [4,5].

დასკვნა. ბოლო წლების მანძილზე დიაგნოსტიკური საკვერცხის ორსულობათა სიხშირე გაზრდილია. მიუხედავად იმისა, რომ ამ პათოლოგიის პრეოპერაციული და ინტრაოპერაციული დიაგნოსტიკა რთულია, ულტრაბგერითი სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმების სრულყოფით შესაძლებელია მისი ადრეული დიაგნოსტიკის მეთოდების დანერგვა, რაც თავიდან აგვააცილებს ხშირ ქირურგიულ ჩარევებს. ჰემოდინამიკურად სტაბილურ პაციენტებში მკაცრად და დროულად უნდა იქნას დადგენილი სამედიცინო ჩარევის მასშტაბები და სახეები. მკურნალობის მეთოდის შერჩევას ასევე გასათვალისწინებელია, რომ საკვერცხის ორსულობა, საკვერცხის კარგი სისხლისმომარაგების გამო, შესაძლებელია გახდეს მასიური, სიცოცხლესთან შეუთავსებელი სისხლდენის მიზეზი. მკურნალობის მეთოდის შერჩევამდე ასევე გასათვალისწინებელია ქალის შვილოსნობის სურვილი მომავალში.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Y. Melcer, R. Maymon, Z. Vaknin et al. Primary ovarian ectopic pregnancy: still a medical challenge. The Journal of reproductive medicine, 2016; 61(1-2):58-62.
2. L. Ge, W. Sun, L. Wang et al. Ultrasound classification and clinical analysis of ovarian pregnancy: a study of 12 cases. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019 Nov; 48(9):731-737.
3. Stein MW, Ricci ZJ, Novak L, Robert SJH, Koenigsberg M. Sonographic comparison of the tubal ring of ectopic pregnancy with the corpus luteum. J Ultrasound Med. 2004; 23:57-62.
4. Medical treatment of ectopic pregnancy: The practice committee of the American society of reproductive. Fertil Steril. 2008; 90:S206-12.
5. Sergent F, Mauger-Tinlot F, Gravier A, Verspyck E, Marpeau L. Ovarian pregnancies: Reevaluation of diagnostic criteria. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2002; 31:741.

ბესიკ ჯაფარიძე, ნინო ხოტივარი, ზაზა ბოხუა, ლანა ეზიეშვილი

საკვერცხის ორსულობის დიაგნოსტიკა: კლინიკური შემთხვევის აღწერა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა

რეზიუმე

სამვილოსნოსგარე ორსულობა არის ჩანასახის ლოკალიზაცია სამვილოსნოს გარეთ, ყველაზე ხშირად კი ეს ხდება ფალოპის მილში. სამვილოსნოსგარე ორსულობის საკვერცხის ფორმა ორსულობის იშვიათი ფორმაა და მისი სიხშირე 0,3-3%-ს შეადგენს. საკვერცხის ორსულობის დიაგნოსტიკა საკმაოდ რთულია და მისი დიაგნოსტიკა შესაძლებელია მხოლოდ ქირურგიული ჩარევის ან ოპერაციის შემდეგ მიღებული პრეპარატის პათომორფოლოგიური კვლევის შედეგად. დღეისათვის სამვილოსნოსგარე ორსულობის ქირურგიული მკურნალობის ალტერნატიულ მეთოდთა მიჩნევა მკურნალობა მეტოტრექსატით, თუმცა უმეტესად მკურნალობა ტარდება ქირურგიული (ლაპარატომიული, ლაპარასკოპული) მეთოდებით.

ჩვენს შემთხვევაში წარმოდგენილია 35 წლის ქალი, რომელმაც ქირურგიული მკურნალობა ჩაიტარა თსუ-ის პირველ საუნივერსიტეტო კლინიკაში. ოპერაციულ ჩარევამდე სტაციონარში ჩატარებული კვლევებით და დიაგნოსტიკური მეთოდებით დადგენილ იქნა სავარაუდო დიაგნოზი: მარცხენა ფალოპის მილის ორსულობა მიმდინარე აბორტის ტიპით, ჰემოპერიტონეუმი, რის შემდეგაც ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების არასტაბილურობის გათვალისწინებით, ნაწარმოები იქნა ლაპარატომიული ჩარევა, კერძოდ მარცხენამხრივი სალპინგექტომია და საკვერცხის სოლისებური რეზექცია. საკვერცხის ორსულობის დიაგნოზი კი მხოლოდ პრეპარატის მორფოლოგიური კვლევის შედეგად მოხდა, რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს დიაგნოსტიკური მეთოდების სრულყოფის დანერგვაზე აღნიშნული პათოლოგიის დროს.



ლიანა ჯაში^{1,2}, რუსუდან კვანჭახაძე¹, ქეთევან დუნდუა^{1,2}, თამარ პეშკოვა^{2,3}, ლელა ბერიძე^{2,3},
კობა ქამაშიძე², ეთერ მარგალიტაძე^{2,3}

ჩვევების ცვლილებების გავლენა გართულებების პროგრესირებაზე კოვიდ 19 პანდემიის დროს სოციალური იზოლაციის პირობებში 65 წლამდე ასაკის შაქრიანი დიაბეტით პაციენტებში აჭარის რეგიონში

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი; ²ავიციენა - ბათუმის სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.16>

LIANA JASHI^{1,2}, RUSUDAN KVANCHAKHADZE¹, KETEVAN DUNDUA^{1,2},
TAMAR PESHKOVA², LELA BERIDZE^{2,3}, KOBAMAMASHIDZE², ETER MARGALITADZE^{2,3}

THE IMPACT OF CHANGES IN HABITS ON THE PROGRESSION OF COMPLICATIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS UNDER 65 YEARS OF AGE UNDER CONDITIONS OF SOCIAL ISOLATION IN ADJARA REGION

¹David Aghmashenebeli University of Georgia, Tbilisi, Georgia; ²Avicenna – Batumi Medical University; ³Batumi Shota Rustaveli state University, Batumi, Georgia

SUMMARY

The aim of the study was to study glycemic control, habit changes, frequency of complications and the need for medical assistance in patients with diabetes under 65 years of age.

Results and discussion: according to the results of our study, no statistically significant difference was found between the groups in terms of sleep, weight and eating habits during social isolation, although weight gain in females is higher n=231 (33.14%), compared to males n=183 (26.26%).

There is no reliable difference in the way the patients contact the doctor, the contact was mainly made by phone or they did not contact at all. Statistically significant difference in blood sugar level fluctuations during isolation was systematically higher than 250mg% and ranged from 140mg% to 250mg%. It is significantly higher in female patients and amounts to n=115 (17.75%) and n=137 (21.14%) respectively p =.023. The difference in terms of physical training is statistically reliable, men n=149 (21.07%) and women n=127 (17.96%) did not exercise, respectively. p = <.001. Outpatient care during isolation due to high blood pressure is significantly higher in female patients n=127 (22.01%) p =.001. The increase in cigarette and alcohol consumption is significantly higher in male patients and is n=106 (15.08%) p = <.001 and n=61 (8.7%) p = <.001, respectively. Both factors in the general population equally increase the risk of hospitalization due to heart problems by bypassing/stenting n=119 (16.83%) - alcohol consumption p = <.001 and n=120 (16.95%) cigarette consumption p = <.001.

Thus, our research shows that in the conditions of isolation and limitation of medical care, the tendency to bad habits increases in diabetic patients, as well as the glycemic profile and blood pressure indicators are violated, which reliably increases the risk of hospitalization due to heart problems due to bypassing / stenting and the risk of developing multiple micro-macroangiopathy.

Keywords: sleep, nutrition, physical activity, alcohol, tobacco, diabetes, covid-19

შესავალი: მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ გამოცხადებული კოვიდ 19 პანდემიამ მნიშვნელოვნად შეცვალა მოსახლეობის ცხოვრება. ვირუსის გავრცელების შეკავების მხრივ მიღებულ იქნა სოციალური დისტანცირების უპრეცედენტო ღონისძიებები [1]. ჩინეთში დაწყებულმა იზოლაციის და ლოქდაუნის სექემა გადაიღეს მთელ მსოფლიოში, რამაც მნიშვნელოვნად შეაკავა მასიური ინფიცირება [2].

საქართველომ გადაიტანა კოვიდ 19 პანდემიის 6 ტალღა, შესაბამისი „დარჩი სახლში“ პროპაგანდით, რაც მნიშვნელოვნად აისახა ქრონიკული დაავადებების მქონე პაციენტების მდგომარეობაზე (NCDC V გადახედვა). ერთ-ერთი რისკის ჯგუფი, მაღალი სიკვდილობის მხრივ, იყო პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით. დაავადების ადეკვატური მართვის და მისი გართულებების პრევენციისთვის აუცილებელია ნორმოგლიკემიის შენარჩუნება. ძილის და კვების რეჟიმის მონესრიგება, ზომიერი ფიზიკური აქტივობა, ასევე მავნე ჩვევების შეზღუდვა.

დიაბეტი წარმოადგენს სიკვდილობის ერთ-ერთ წამყვან მიზეზს, როგორც განვითარებულ, ასევე განვითარებად ქვეყნებში. არსებობს მნიშვნელოვანი მტკიცებულება, რომ მრავალ განვითარებად და ინდუსტრიულ ქვეყანაში ის ეპიდემიის მასშტაბს აღწევს. დაავადება ხასიათდება მწვავე (კეტოაციდოზი, ჰიპერგლიკემია, ჰიპოგლიკემია, კომა) და მოგვიანებითი გართულებების განვითარებით, როგორცაა ნეიროპათია, ნეფროპათია, თირკმლის უკმარისობა, რეტინოპათია, მხედველობის დაკარგვა, კარდიოვასკულური დაავადებები, ამპუტაციები, რაც ზრდის პაციენტების ინვალიდობის რისკს, ხოლო მაკროვასკულური გართულებანი (ინფარქტი, ინსულტი, ქვედა კიდურების თრომბოზი) დიაბეტიანი პირების სიკვდილის ძირითად მიზეზს წარმოადგენს [3].

კვლევის აქტუალობა: პირველად საქართველოში ჩატარდა კროსსექციული კვლევა დიაბეტის მქონე პაციენტებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სოციალური იზოლაციის პირობებში კოვიდ 19 პანდემიის დროს შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში მეტაბოლური კონტროლის, ჩვევების ცვლილებების შესწავლა, გართულებების განვითარების სიხშირე და სამედიცინო დახმარების აუცილებლობა.

მასალა და მეთოდები: საკვლევი პოპულაციის რაოდენობა გამოთვლილია სპეციალური ფორმულით (Sampling frame) 95%-იანი სანდობის ($Z=1.96$), შენარჩვევის ზომის განსაზღვრის მიზნით გამოყენებულ ფორმულაში შეცდომის დასაშვებ დონედ განისაზღვრა 5% ($e=0.05$), ძირითადი საკვლევი ინდიკატორების (შაქრიანი დიაბეტის გავრცელება ანუ დიაბეტიან პირთა რაოდენობა) პრევალენტობა შეადგენს (<https://www.idf.org/our-network/regions-members/Europe/members/174-georgia.html>) 6.8% ($P=0.068$); შესაბამისად, გამოსაკვლევი პირთა რაოდენობამ შეადგინა 750 დიაბეტიანი პაციენტი.

ჩართვის კრიტერიუმი: ასაკი <65 წელზე, დიაბეტის ხანგრძლივობა 1 წელზე მეტი. გამორთვის კრიტერიუმი: 1 წელზე ნაკლები დიაბეტის ხანგრძლივობა, ასაკი >65 წელზე, უარი მონაწილეობაზე.

კვლევის მეთოდოლოგია: შემუშავებული იქნა საერთაშორისო სკალების გამოყენებით სპეციალური კითხვარი. გადატანილ იქნა Microsoft office თვითადმისტრირებად ფორმაში. შევსება ხორციელდებოდა ონლაინ, პირისპირ კონტაქტით Galaxy Tab S8 5G საშუალებით. რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის განისაზღვრა საშუალო, საშუალო კვადრატული გადახრა; ხარისხობრივი მაჩვენებლები წარმოდგენილია სიხშირით და %-ით. ხარისხობრივი მაჩვენებლებისათვის ჯგუფებს შორის განსხვავებას ვითვლიდით χ^2 . მონაცემთა ანალიზი განხორციელდა SPSS 23 გამოყენებით.

სტატიაში განვიხილავთ შემდეგი ფაქტორების ანალიზს: იზოლაციის დროს სიგარეტის და ალკოჰოლის მოხმარება, იზოლაციის პირობებში ხომ არ შეიცვალა კვებითი ჩვევა? როგორ შეიცვალა თქვენი წონა? შეიცვალა თუ არა თქვენი ძილის რითმი? იზოლაციის პირობებში ფიზიკურად ვარჯიშობდით სახლში? როგორ უკავშირდებოდით ოჯახის ექიმს ან ენდოკრინოლოგს იზოლაციის დროს? როგორი იყო სისხლში შაქრის დონის მერყეობა? არტერიული წნევის ცვალებადობა? დიაბეტის გართულებები, იზოლაციის დროს ხომ არ დაგჭირდათ ამბულატორიული დახმარება ან სტაციონარში ჰოსპიტალიზაცია.

შედეგები: კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 750 პაციენტმა, აქედან არ დაეთანხმა კითხვარის შევსებას 27 პაციენტი. მამრობითი სქესის იყო $n=308$ (44,78%), მდედრობითი $n=392$ (55,21%), პაციენტების 44,21% იყო ბათუმის მაცხოვრებელი, საშუალო ასაკი 51-60 წლამდე (49,17%), უმრავლესობა - 58,03% იყო დაქორწინებული, უმაღლესი განათლება ჰქონდათ პაციენტების 32%, მუშაობდა 50,1%, 68,64% ჰქონდა საყოველთაო დაზღვევა, დიაბეტის ხანგრძლივობის მხრივ უმრავლესობამ დააფიქსირა >10 წელზე - 43,1%, 87,27% ჰქონდა დიაბეტი ტიპი 2. სრული სოციოდემოგრაფიული მახასიათებლები იხ. ცხრილი 1.

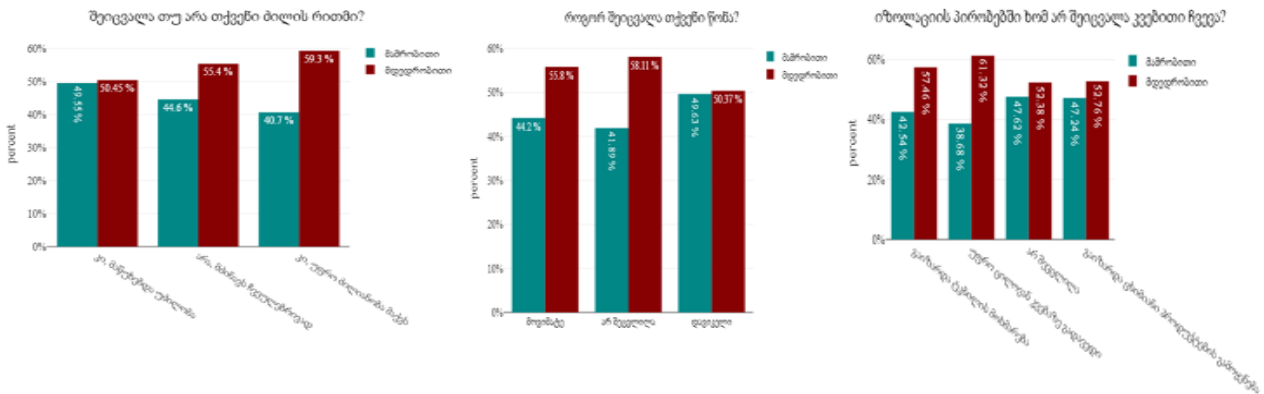
ცხრილი.1 პაციენტების სოციოდემოგრაფიული მახასიათებლები

სქესი	მამრობითი	318	44.79%	თქვენი განაღობა	არარეული უზღვევი	131	18.48%	
	მდედრობითი	392	55.21%		უზღვევი	229	32.3%	
სადა ცხოვრობ?	ქალაქი/მათივე	314	44.23%		სამუშაო ტექნიკური	194	27.36%	
	ხელოვნური	139	19.58%		არარეული სამუშაო	50	7.05%	
	ქონიერები	165	23.24%		სამუშაო	101	14.25%	
	მადლიზიანი აკარა	92	12.96%		სამუშაო/სამსახური	4	0.56%	
ზართი თუ არა რელიგიური	ქრისტიანი	493	70.43%	მუშაობა?	არა	179	25.25%	
	მუსულმანი	175	25%		კი	359	50.63%	
	გრიგორიანული	12	1.71%		დავარე სამსახური პანდემიის გამო	106	14.95%	
	არ ვარ მოწოდებული	20	2.86%		პენსიონერი	65	9.17%	
ასაკი	40-50	168	23.33%	დაზღვევის სარგებლობა?	საყოველითი დაზღვევა	486	68.64%	
	51-60	354	49.17%		მაქს კერძო დაზღვევა	161	22.74%	
	60-65	156	21.67%		არა, თავად ვაფინანსებ	61	8.62%	
	20-30	10	1.39%		დიაბეტის ისტორია	5-10 წლამდე	236	33.24%
	31-40	32	4.44%			10-ზე მეტი	306	43.1%
			3-5 წლამდე	17		2.39%		
			1-3 წლამდე	151		21.27%		
			რამდენი ტიპის დიაბეტის გაქვია?	ლათა		52	7.36%	
თქვენი ოჯახური მდგომარეობა	დაქორწინებული	412	58.03%	ტიპი 2	617	87.27%		
	გაქორწინებულია/მარტული	89	12.54%	ტიპი 1	31	4.38%		
	ქორწინება არასდროს მოვიცი	78	10.99%	მთავი	7	0.99%		
	ქვრივი	131	18.43%					

ფაქტორები შევადარეთ ერთმანეთს სქესის მიხედვით. ძილის, წონის და კვებითი ჩვევის დარღვევის მხრივ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა. „უძილობა მანუხებდა“ თანაბარია ორივე ჯგუფში.

წონის ცვლილების მხრივ არასარწმუნოდ მაღალია მომატება მდედრობითი სქესის პირებში n=231 (33.14%), მამაკაცების n=183 (26.26%) შედარებით $\chi^2 = 1.84, p = .399$. სრული გადანაწილება იხ. დიაგრამა 1.

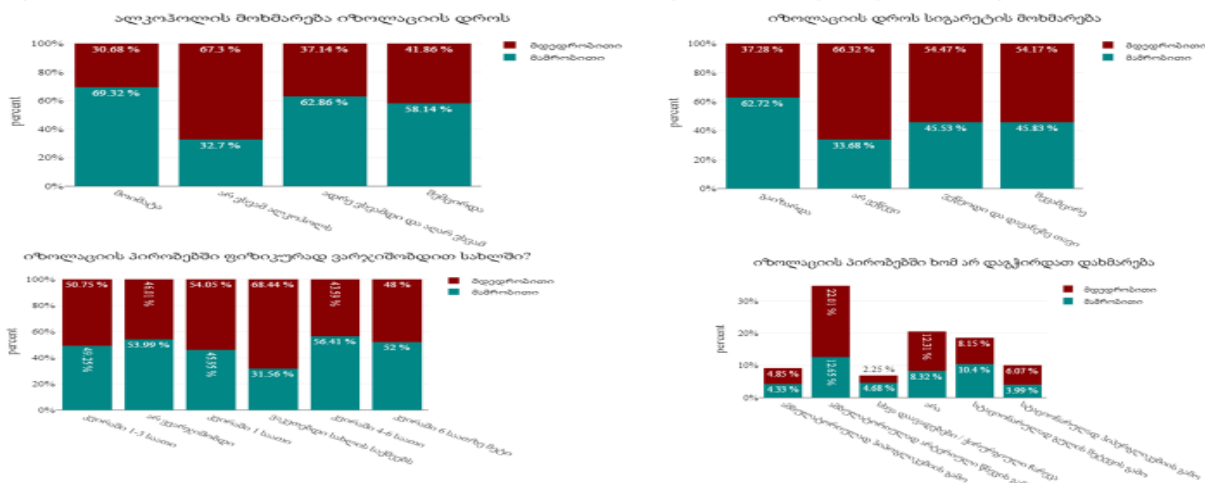
დიაგრამა.1 ძილის, წონის და კვებითი ჩვევის ცვლილებების გადანაწილება



სიგარეტის მოხმარების მხრივ პასუხებში სარწმუნო სხვაობაა. არ ეწეოდა მამაკაცების n=98 (13.94%) და ქალების n=193 (27.45%), „გაიზარდა“ უპასუხა მამაკაცების n=106 (15.08%). $\chi^2 = 36.59, p = <.001$, ალკოჰოლის მოხმარების მხრივ ქალების n=284 (40.51%) არ ღებულობდა ალკოჰოლს, რაც სარწმუნოდ განსხვავდება მამაკაცებთან n=138 (19.69%) შედარებით. ასევე მამრობითი სქესის პაციენტებში იზოლაციის დროს მოიმატა ალკოჰოლის მოხმარება n=61 (8.7%) $\chi^2 = 66.36, p = <.001$, ფიზიკური ვარჯიშის მხრივ ორივე სქესის პაციენტებში სარწმუნოდ მაღალია პასუხი „არ ვვარჯიშობდი“ და შეადგენს მამაკაცებში n=149 (21.07%) და ქალებში n=127 (17.96%) შესაბამისად.

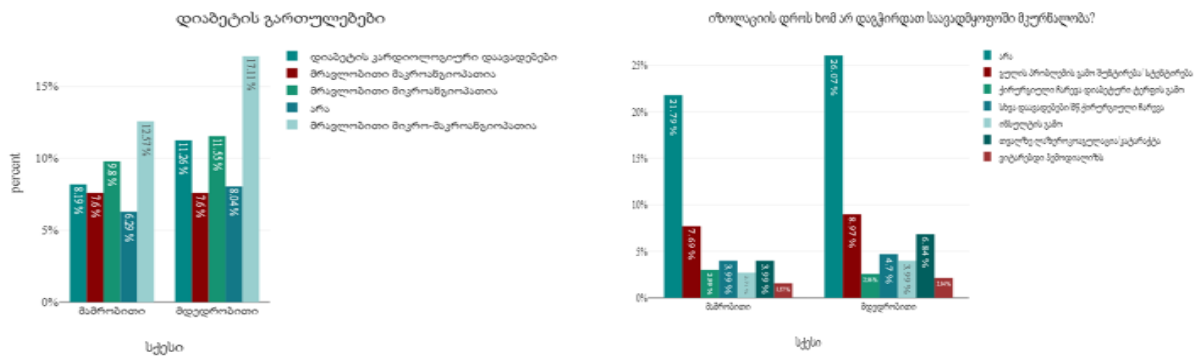
კითხვაზე „ვაკეთებდი სახლის საქმეებს“ მეტია მდედრობითი სქესი რესპოდენტები n=180 (25.46%) $\chi^2 = 31.26, p = <.001$. „იზოლაციის პირობებში ხომ არ დაგჭირდათ დახმარება“ სარწმუნოდ მაღალია მდედრობითი სქესის პაციენტებში, ამბულატორიულად არტერიული წნევის გამო n=127 (22.01%) მამაკაცების n=73 (12.65%) შედარებით. მამაკაცებში კი უფრო მეტია „სტაციონარულად გულის შეტევის გამო“ პასუხი n=60 (10.4%) ქალების n=47 (8.15%) შედარებით $\chi^2 = 21.1, p = .001$, სრული გადანაწილება დიაგრამა 2.

დიაგრამა 2 სიგარეტის, ალკოჰოლის მოხმარების, ფიზიკური ვარჯიშის და იზოლაციის დროს დახმარება გადანაწილება



ლიბეტის კარდიოლოგიური დაავადებები მამრობითი სქესის პაციენტებში n=56 (8.19%) მდედრობითი n=77 (11.26%), ორივე სქესის პაციენტებში მაღალია მრავლობითი მიკრო - მაკროანგიოპათია და შეადგენს n=86 (12.57%) მამაკაცებში და n=117 (17.11%) ქალებში. $\chi^2 = 2.09$, $p=.72$, საავადმყოფოში მკურნალობის საჭიროების მხრივ პაციენტების ნახევარი, ორივე სქესის აფიქსირებს პასუხს „არა“. პათოლოგიებიდან ორივე ჯგუფში ყველაზე მეტი იყო გულის პრობლემის გამო, შენტირება/სტენტირება n=54 (7.69%) მამაკაცებში და n=63 (8.97%) ქალებში. $\chi^2=3.86$, $p=.696$, სხვაობა არასანშუნოა, ასევე ამავე ჯგუფში ქალებს უფრო მეტად დასჭირდათ იზოლაციისას თვალზე ჩარევა ლაზეროკოაგულაცია / კატარაქტის გამო ოპერაცია. დიაგრამა 3.

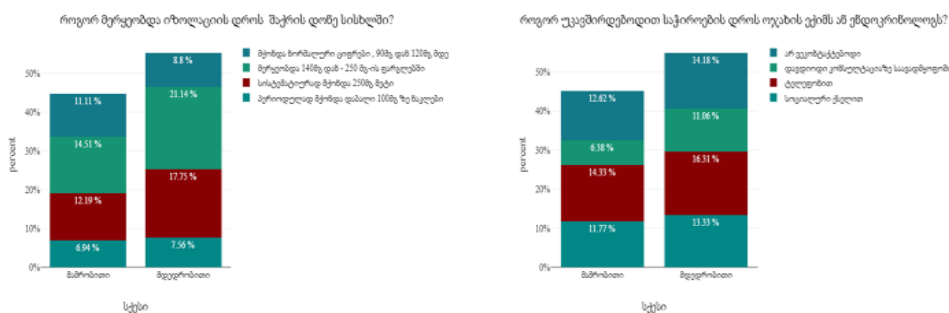
დიაგრამა 3 დიაბეტის გართულებების და იზოლაციის დროს ხომ არ დაგჭირდათ საავადმყოფოში მკურნალობა გადანაწილება



სისხლში შაქრის დონის მერყეობის მხრივ არის სარწმუნო სხვაობა მდედრობითი სქესის პაციენტებში, „სისტემატიურად მქონდა 250 მეტი და მერყეობდა 140მგ%-დან 250 მგ%-ის ფარგლებში“ დაფიქსირდა n=115 (17.75%) და n=137 (21.14%). $\chi^2 = 9.57$, $p = .023$.

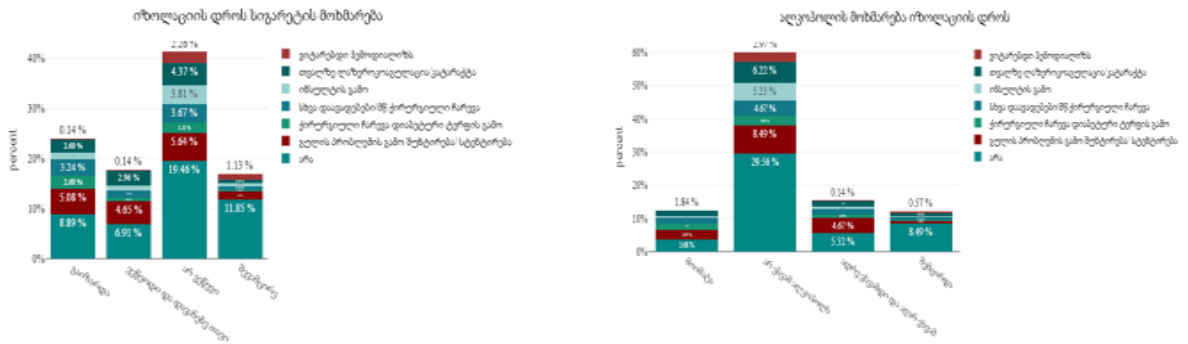
ორივე სქესის პაციენტები ექიმთან კონტაქტს ახორციელებდა ტელეფონით მამაკაცები n=101 (14.33%), ქალები n=115 (16.31%), თუმცა ორივე სქესის პაციენტებში პასუხი „არ ვეკონტაქტებოდი“ მაღალია, სხვაობა არასარწმუნოა $\chi^2 = 4.37$, $p = .224$, სრული გადანაწილება დიაგრამა 4.

დიაგრამა 4 შაქრის დონის მერყეობა და ექიმთან დაკავშირებადობის სქესობრივი გადანაწილება



ასევე შევადარეთ „ალკოჰოლის და სიგარეტის მოხმარების“ გავლენა „ხომ არ დაგჭირდათ საავადმყოფოში მკურნალობას“. $n=119$ (16,83%) - ალკოჰოლის $\chi^2(18) = 76.73$, $p = <.001$ და $n=120$ (16.95%) $\chi^2 = 79.82$, $p = <.001$ სიგარეტის მოხმარება თითქმის თანაბარი პროცენტით, სარწმუნოდ ზრდის გულის პრობლემის გამო შუნტირება/სტენტირების მხრივ საავადმყოფოში მოხვედრის რისკს. სრული გადანაწილება დიაგრამა 5.

დიაგრამა 5. სიგარეტის და ალკოჰოლის მოხმარების გავლენის გადანაწილება იზოლაციის დროს ხომ არ დაგჭირდათ საავადმყოფოში მკურნალობაზე



განხილვა: ჩვენი კვლევის მიხედვით გამოვლინდა იზოლაციის პაციენტებში სიგარეტის მოხმარების სარწმუნოდ ზრდა, რაც თანხვედრა მსოფლიოში ჩატარებულ კვლევებს, ერთ-ერთი ბოლო კვლევა - გაიზარდა ამერიკაში სიგარეტის, ელექტროსიგარეტის გაყიდვები იზოლაციის დროს, ასევე თამბაქოს მოწვევას კავშირი აქვს ინფიცირებისას მდგომარეობის დამძიმებასთან [4]. ასევე ესპანური კვლევის მიხედვით მოიმატა იზოლაციის დროს ალკოჰოლის და თამბაქოს მოხმარებამ, რას სავარაუდოდ უკავშირდებოდა სტრესს [5]. შაქრის დონის მერყეობა სარწმუნოდ მაღალია მდებარეობითი სქესის პაციენტებში, ასევე ამბულატორიული დახმარების აუცილებლობა არტერიული ჰიპერტენზიის გამო, რაც თანხვედრა კანადაში და ინგლისში ჩატარებულ კვლევებს და ევროპის კარდიოლოგთა ასოციაციის რეპორტს [7].

რამდენიმე კვლევაში შეიცვალა ფიზიკური აქტივობა და ცხოვრების წესი [6], ჩვენს კვლევაში თანაბრად დაქვეითებულია აქტივობა, მაგრამ სარწმუნოდ მაღალია ქალებში სახლის საქმეების გაკეთება, რასაც თვლიდნენ ფიზიკურ აქტივობად. იზოლაციისას ექიმთან ძირითადი კავშირი ხორციელდებოდა ტელეფონის მეშვეობით, ან საერთოდ არ ეკონტაქტებოდნენ.

დასკვნა: ამრიგად, ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით სოციალური იზოლაციის დროს ძილის მხრივ სარწმუნოდ სხვაობა არ არის, თუმცა ორივე ჯგუფში დაფიქსირდა „მანუხებდა უძილობა“ მაღალი პროცენტით. კვებითი ჩვევის ცვლილების მხრივაც სარწმუნოდ სხვაობა არაა, საინტერესოდ გადანაწილდა ტკბილი და ცხიმოვანი საკვების მოხმარების ზრდა, ქალებში უფრო მეტი იყო ტკბილი პროდუქტების მოხმარების ზრდა, მამაკაცებში კი ცხიმოვანი საკვების.

იზოლაციის დროს მამრობითი სქესის პაციენტებში სარწმუნოდ მატულობს ალკოჰოლის და თამბაქოს მოხმარება, რაც საერთო პოპულაციაში სარწმუნოდ ზრდის საავადმყოფოში მოხვედრის რისკს გულის პრობლემების გამო შუნტირება/სტენტირების მხრივ. ფიზიკური აქტივობა შემცირდა ორივე ჯგუფში, მდებარეობითი სქესის პაციენტებში სარწმუნოდ მაღალია სახლის საქმეების გაკეთების ჩვევა, რასაც თვლიდნენ ფიზიკურ აქტივობად. ამბულატორიულად სამედიცინო დახმარების აუცილებლობა მაღალი არტერიული წნევის გამო სარწმუნოდ მაღალია ქალებში. ასევე შაქრის დონის მაღალი ციფრები და მერყეობა ასევე მეტია მდებარეობითი სქესის პაციენტებში. ალკოჰოლის, თამბაქოს მოხმარების ზრდა, გლიკემიის მაღალი ციფრები, ფიზიკური ვარჯიშის უკუღვევლყოფა იზოლაციის დროს არასარწმუნოდ ზრდის ორთავე ჯგუფში მრავლობითი მიკრო-მაკროანგიოპათიის განვითარების რისკს.

რეკომენდაციები: საჭიროა გაიზარდოს დიაბეტიანი პაციენტების ინფორმირებულობა ჩვევების, განსაკუთრებით სიგარეტის და ალკოჰოლის ჭარბი გამოყენების ზიანის შესახებ; ასევე სწორი ფიზიკური აქტივობა და ცხოვრების წესის (კვების რეჟიმი, ძილის, ვარჯიშის) ადეკვატური რეჟიმის დაცვის მნიშვნელობა, ასევე არტერიული წნევის, გლიკემიის ნორმალური ციფრების შენარჩუნება, ვინაიდან სწორედ ეს ფაქტორებია ასოცირებული დიაბეტის გართულებების, განსაკუთრებით კარდიოვასკულური დაავადების რისკის ზრდასთან.

კვლევა (PHDF-22-2943) განხორციელდა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის (SRNSF) მხარდაჭერით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. <https://www.coronavirus.gov/>
2. Burki, Talha. China's successful control of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, ISSN:1473-3099, 2020; 20(11):1240-1241. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30800-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30800-8)
3. Machón Sobrado M., Mateo-Abad M., Vrotsou K. et al. Health Status and Lifestyle Habits of Vulnerable, Community-Dwelling Older People During the COVID-19 Lockdown. *J Frailty Aging*, 2021; 10:286-289. <https://doi.org/10.14283/jfa.2021.12>
4. Chattopadhyay S, Malayil L, Kaukab S, Merenstein Z, Sapkota AR. The predisposition of smokers to COVID-19 infection: A mini-review of global perspectives. *Heliyon*. 2023 Jun 29; 9(7): e17783. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17783.
5. García-Álvarez L, Fuente-Tomás L, Sáiz PA, García-Portilla MP, Bobes J. Will changes in alcohol and tobacco use be seen during the COVID-19 lockdown? *Adicciones*. 2020 Apr 1; 32(2):85-89. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1546. PMID: 32347962.
6. Caroppo E, Mazza M, et al. Will Nothing Be the Same Again? Changes in Lifestyle during COVID-19 Pandemic and Consequences on Mental Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 10; 18(16):8433. doi: 10.3390/ijerph18168433. PMID: 34444180; PMCID: PMC8393535.
7. European Society of Cardiology. Social isolation during COVID-19 pandemic linked with high blood pressure. *ScienceDaily*. 2020, Nov 19. www.sciencedaily.com/releases/2020/11/201119083923.htm.

ლიანა ჯაში^{1,2}, რუსუდან კვანჭახაძე¹, ეთევეან ღუნდუა^{1,2}, თამარ პეშკოვა^{2,3}, ლელა ბერიძე^{2,3},
კობა ქამაშიძე², ეთერ მარგალიტაძე^{2,3}

ჩვევების ცვლილებების გავლენა გართულებების პროგრესირებაზე კოვიდ 19 პანდემიის დროს სოციალური იზოლაციის პირობებში 65 წლამდე ასაკის შაქრიანი დიაბეტით პაციენტებში აჭარის რეგიონში

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი; ²ავიცენა - ბათუმის სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა 65 წლამდე პაციენტებში, შაქრიანი დიაბეტით, გლიკემიური კონტროლი, ჩვევების ცვლილებები, გართულებების განვითარების სიხშირე და სამედიცინო დახმარების აუცილებლობა.

შედეგები და განხილვა: ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით სოციალური იზოლაციის დროს ძილის, წონის და კვებითი ჩვევის დარღვევის მხრივ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა, თუმცა წონის მომატება მდებარეობითი სქესის პირებში მეტია n=231 (33.14%) მამაკაცების n=183 (26.26%) შედარებით.

პაციენტების მიერ ექიმთან დაკავშირების მხრივ სარწმუნო სხვაობა არ არის, კავშირი ძირითადად ხორციელდებოდა ტელეფონით ან საერთოდ არ ეკონტაქტებოდნენ. სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა იზოლაციის დროს სისხლში შაქრის დონის მერყეობის მხრივ „სისტემატიურად მქონდა 250მგ% მეტი და მერყეობდა 140მგ% დან 250მგ%-ის ფარგლებში“ სარწმუნოდ მაღალია მდებარეობითი სქესის პაციენტებში და შეადგენს n=115 (17.75%) და n=137 (21.14%) შესაბამისად p = .023. ფიზიკური ვარჯიშის მხრივ სხვაობა სტატისტიკურად სარწმუნოა, არ ვარჯიშობდა მამაკაცების n=149 (21.07%) და ქალების n=127 (17.96%) შესაბამისად. p = <.001. იზოლაციის დროს ამბულატორიული დახმარება მაღალი არტერიული წნევის გამო სარწმუნოდ მეტია მდებარეობითი სქესის პაციენტებში n=127 (22.01%) p = .001. სიგარეტის და ალკოჰოლის მოხმარების ზრდა სარწმუნოდ მაღალია მამრობითი სქესის პაციენტებში და შეადგენს n=106 (15.08%) p = <.001 და n=61 (8.7%) p = <.001, შესაბამისად. ორივე ფაქტორი საერთო პოპულაციაში თანაბრად ზრდის გულის პრობლემის გამო შუნტირება/სტენტირების მხრივ საავადმყოფოში მოხვედრის რისკს n=119 (16,83%) - ალკოჰოლის მოხმარება p = <.001 და n=120 (16.95%) სიგარეტის მოხმარება p = <.001.

ამრიგად, ჩვენი კვლევა აჩვენებს, რომ დიაბეტიან პაციენტებში იზოლაციის, სამედიცინო დახმარების შეზღუდვის პირობებში მატულობს მავნე ჩვევებისკენ მიდრეკილება, ასევე ირღვევა გლიკემიური პროფილი და არტერიული წნევის მაჩვენებლები, რაც სარწმუნოდ ზრდის გულის პრობლემების გამო შენტირება/სტენტირების მხრივ საავადმყოფოში მოხვედრის და არასარწმუნოდ მრავლობითი მიკრო-მაკროანგიოპათიის განვითარების რისკს.



აკაკი ბურკაძე¹, თეიმურაზ სილაგაძე¹, თამარ ყანდაშვილი²

დეპრესიის დიაგნოსტიკა გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის დროს

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფსიქიატრიის კათედრა;

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა დეპარტამენტი #3

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.17>

AKAKI BURKADZE¹, TEIMURAZ SILAGADZE¹, TAMAR KANDASHVILI²

DIAGNOSING DEPRESSION DURING IRRITABLE BOWEL SYNDROME

¹Tbilisi State Medical University, Department of Psychiatry;

²Tbilisi State Medical University, Department of internal medicine #3

SUMMARY

A significant proportion of patients worldwide diagnosed with irritable bowel syndrome (IBS) experience comorbid psychiatric conditions, with depression being the most prevalent disorder among them. In Western countries, the prevalence of mental disorders among IBS patients ranges between 40% and 60%. However, in Asian countries, such as India, the rates are even higher, with mental disorder rates exceeding 80% among individuals with IBS. The disease is mostly studied in Western regions and the prevailing focus is on studying IBS from a psychiatric standpoint. Various diagnostic tools are available for diagnosing depression. These include self-report mood scales like the Beck Depression Inventory (BDI) and interviewer-administered scales like the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD). This paper discusses the manifestation of depression during irritable bowel syndrome and its identification through the BDI and HRSD scales. The advantages and limitations of the scales are also suggested.

Keywords: Irritable Bowel Syndrome, Depression, Psychosomatic conditions

გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომი (გნს) ქრონიკული, მორეციდივე დაავადებაა, რომელიც ძირითადად 20-30 წლის ასაკში იჩენს თავს. მისი გამოვლინება ორჯერ ხშირია ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში. დაავადების ფორმირებას ხელს უწყობს სხვადასხვა ფაქტორი - გენეტიკური, ფიზიოლოგიური, ფსიქიკური და ა.შ. [1,2]. რომის ჯგუფის კრიტერიუმების IV გამოცემის თანახმად, რომელიც სინდრომის დიაგნოსტიკის უახლეს მექანიზმს გვთავაზობს, გნს-ის დიაგნოზის დასადასტურებლად, პაციენტს ბოლო 3 თვის განმავლობაში, კვირაში მინიმუმ 1 დღე მაინც უნდა აღენიშნებოდეს მუცლის მორეციდივე ტკივილი, ორი ან მეტი თანხმლები სიმპტომით: ტკივილის ცვლილება - მომატება ან შემცირება დეფეკაციისას, განავლის სიხშირის ცვლილება, განავლის ფორმის ცვლილება. ამასთანავე, დიაგნოზის დასმა სიმპტომების გამოვლენიდან მინიმუმ 6 თვის შემდეგ უნდა მოხდეს [3].

გნს-ს მქონე პაციენტების დიდ ნაწილს აღენიშნება ფსიქიატრიული აშლილობები. მათგან ყველაზე გავრცელებულია დეპრესია. მკვლევარები ვარაუდობენ, რომ დეპრესიის მაღალი გავრცელება აიხსნება დაბალი რეაგირებით 5-ჰიდროქსიტრიპტამინის (5-HT) სეკრეციაზე, როგორც ცენტრალურ, ასევე პერიფერიულ ზონებში. აღსანიშნავია ისიც, რომ დეპრესია ყოველთვის არ გამოვლინდება ტიპური სიმპტომებით. მოხტარისა და მისი კოლეგების გამოკვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტების ნაწილს შესაძლოა ფარული დეპრესია განუვითარდეს, რომლის სიმწვავე დაბალია და არ ითხოვს გადაუდებელ პასუხს. თუმცა, ამ ფაქტორის მხედველობიდან გაშვება მკვლევარებმა საზიანოდ მიიჩნიეს [4].

აღსანიშნავია ისიც, რომ დასავლეთის ქვეყნებში ფსიქიკური აშლილობების მაჩვენებელი პაციენტთა 40-60%-ს შორის მერყეობს. ეს რიცხვი განსხვავებულია მსოფლიოს სხვა ქვეყნებში. მაგალითად, ინდოეთში, სადაც დაავადება მეტ-ნაკლებად შესწავლილია, პაციენტთა 80%-ზე მეტს უფიქსირდება ფსიქიკური აშლილობები [5]. ეს განსხვავებები ცხადყოფს, რომ გეოგრაფიული და სოციო-კულტურული ფაქტორების გათვალისწინება დაავადების შესასწავლად მნიშვნელოვანია. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ განსხვავებების გამოვლენას ნაკლები ყურადღება ეთმობა და ფსიქიატრიული პერსპექტივიდან დაავადებას უმეტესად დასავლეთში სწავლობენ. ამიტომ გნს-ს დროს დეპრესიის დიაგნოსტიკების თანამედროვე კრიტერიუმები სწორედ ამ სივრციდან მოდის.

დეპრესიის განმარტებისას შეგვიძლია ვისარგებლოთ ფსიქიკური აშლილობის სტატისტიკური სახელმძღვანელოს მეხუთე გამოცემით (DSM-5) და დეპრესია განვიხილოთ, როგორც მძიმე დეპრესიული ეპიზოდი (MDD) და ქრონიკული დეპრესიული აშლილობა (PDD), რომელიც წარმოადგენს ორ დიაგნოსტიკურ მდგომარეობას ცალკე კრიტერიუმებით [6]. მძიმე დეპრესიული ეპიზოდი არის ფსიქიატრიული დარღვევა, რომელიც ხასიათდება მინიმუმ ორი კვირის განმავლობაში დაქვეითებული გუნება-განწყობით და/ან ინტერესის დაკარგვით მანამდე არსებულ სასიამოვნო აქტივობების მიმართ. ამასთანავე, ამ მდგომარეობას თან უნდა ახლდეს ჩამოთვლილთაგან ოთხი ან ხუთი სიმპტომი მაინც: დაბალი თვითშეფასება, დანაშაულის გრძნობა, ძილის დარღვევა, ენერჯის ნაკლებობა, მადის ცვლილებები, დაბალი კონცენტრაციის უნარი, გაურკვეველი ეტიოლოგიის ტკივილი. ქრონიკული დეპრესიული გუნება-განწყობა, ცნობილი როგორც დისტიმია, არის ქრონიკულად დაქვეითებული განწყობა, რომელიც გრძელდება მინიმუმ ორი წლის განმავლობაში. ტრადიციულად, მას მიაწერენ ნეიროტრანსმიტერების - სეროტონინის, ნორეპინეფრინის და დოფამინის დისბალანსს [7].

დეპრესიის დიაგნოსტიკისთვის არსებობს დამხმარე ინსტრუმენტები. მათ მიეკუთვნება განწყობის თვითშეფასების შკალები, რომელთაგან ყველაზე ხშირად იყენებენ ბეკის დეპრესიის საზომს (Beck Depression Inventory (BDI)) და ჰამილტონის დეპრესიის შეფასების შკალას (Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)).

ბეკის დეპრესიის კითხვარი დეპრესიული მდგომარეობის საზომია. შკალა 21 კითხვისგან შედგება და შეისწავლის დეპრესიის მქონე პაციენტებისთვის დამახასიათებელ სიმპტომებს და დამოკიდებულებებს, რომლებიც იშვიათად, ან თითქმის არ გვხვდება დეპრესიის არმქონე პირთა შორის. ბეკის კითხვარი აკვირდება ემოციურ, ქცევით და სომატურ გამოვლინებებს. ფაქტორული ანალიზის შედეგად ბეკმა და მისმა კოლეგებმა პაციენტების მდგომარეობაში სამ ფაქტორს მიაქციეს ყურადღება. ესენი იყო: ნეგატიური დამოკიდებულება საკუთარი თავის მიმართ, პრომისუნარიანობის დაქვეითება და სომატური დარღვევები [8].

ჰამილტონის შეფასების შკალა - ერთ-ერთი ყველაზე ფართოდ გამოყენებული ინსტრუმენტია კლინიკურ პრაქტიკაში. მისით ფასდება დეპრესიის სიმძიმე. იგი ასევე გამოყენებულია მდგომარეობის გაუმჯობესების/გამოჯანმრთელების გასაზომად. შკალით ხშირად სარგებლობენ პირველადი ჯანდაცვის რგოლში, სადაც, სამედიცინო პერსონალს დეპრესიის სკრინინგის საშუალება ეძლევა. შკალა არ წარმოადგენს თვითშეფასების ტესტს. კითხვარი შეიცავს 21 ელემენტს, თუმცა, მათგან მხოლოდ 17 ელემენტია გამოყენებული ინსტრუმენტის შეფასებისას. შკალა აკვირდება სომატურ სიმპტომებს და ნაკლებად შეისწავლის კოგნიტურ, ან აფექტურ სიმპტომებს. ჰამილტონმა ყურადღება გაამახვილა სამ ფაქტორზე. ესენია: ზოგადი დეპრესია (ზოგჯერ სიმპტომების დამძიმებით), აუტიტაცია და უძილობა [8]. როგორც ჰამილტონი აღნიშნავდა, შკალა „შემუშავდა მხოლოდ იმ შემთხვევებში გამოსაყენებლად, როდესაც პაციენტს უკვე დასმული ჰქონდა დეპრესიული ტიპის აფექტური აშლილობის დიაგნოზი. ის გამოიყენება ინტერვიუს საფუძველზე მოპოვებული მონაცემების რაოდენობრივი შეფასებისთვის“ [9].

გნს-ს კვლევის ფარგლებში ბეკისა და ჰამილტონის შკალების გამოყენება სრულიად რელევანტურია. კლინიკურმა კვლევებმა მრავალგზის დაადასტურა მათი გამოყენების საჭიროება. შკალების უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ ორივე მათგანი სომატურ სიმპტომებს აკვირდება. სომატიზებული ფორმით გამოხატული დეპრესია რთული შესამჩნევია, ვინაიდან, პაციენტები უჩივიან სომატურ სიმპტომებს, ყოველგვარი ორგანული მიზეზის გარეშე. დეპრესიის სიმპტომები ხანდახან თანმხლები სიმპტომების სახითაა წარმოდგენილი, ხან კი საერთოდ არ ჩანს.

ამის გამო, პაციენტებს ხშირად უსვამენ სომატური, სომატოფორმული ან ფსიქოსომატური აშლილობის, კონვერსიული დარღვევის და იპოქონდრიის დიაგნოზს [10].

სომატურ გამოვლინებებზე დაკვირვება დეპრესიული მდგომარეობის უკეთ შესწავლის შესაძლებლობას იძლევა. თუმცა, შკალებს, უპირატესობასთან ერთად, აქვთ თავისი შეზღუდვები, რომელთა გათვალისწინება კვლევის შედეგების გაანალიზებისას მნიშვნელოვანია. უფრო კონკრეტულად - ბეკის კითხვარი პაციენტის თვითშეფასებას ეყრდნობა, იგი შესწავლის ინდივიდის აღქმას მისი სიმპტომების შესახებ, რაც შეიძლება გაზვიადებული ან პირიქით, არაჯეროვნად იყოს წარმოჩენილი. ხოლო ჰამილტონის კითხვარის შეზღუდვა არის ის, რომ ის ინტერვიუერის უნარზე დამოკიდებული, მოიპოვოს საჭირო ინფორმაცია და გარდა ამისა, სომატური სიმპტომების ფართო სპექტრის გათვალისწინების მიუხედავად, ცალკეული ატიპიური სიმპტომები ამ შკალით, შესაძლოა არ შეფასდეს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Cao, J. „Challenge for conventional gastroenterology and discussion for psychosomatic model of gastroenterology.“ Chinese Journal of digestive diseases 38, no. 9 (2018): 586-90.
2. Yeh, H. Chien, W. Chung, C. “Risk of psychiatric disorders in irritable bowel syndrome- A nationwide, population-based, cohort study.” International Journal of Clinical Practice 79, no. 7 (2018): e13212.
3. Hellström, P.M & Benno, P. “The Rome IV: irritable bowel syndrome - a functional disorder.” Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, no. 40-41 (2019): 101634.
4. Mokhtar, N. M. Bahrudin, M. F. et al. “Prevalence of Subthreshold Depression Among Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Patients.” Frontiers in Psychology, no. 11 (2020): a1936.
5. Kawoos, Y. Wani, Z. A. et al. “Psychiatric Comorbidity in Patients With Irritable Bowel Syndrome at a Tertiary Care Center in Northern India.” Journal of Neurogastroenterol Motil. 2017; 23(4): 555-560.
6. American Psychiatric Association. “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5” (American Psychiatric Publishing: London and New York, 2013), 155.
7. Mudyanadzo, T. A. Hauzaree, Ch. Yerokhina, O. Architha, N. N. Ashqar, H. M. „Irritable Bowel Syndrome and Depression: A Shared Pathogenesis.“ Cureus 10, no. 8 (2018): e3178.
8. Shafer, A. B. “Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung.” Journal of Clinical Psychology 62, no. 1 (2006): 123-146.
9. Hamilton, M. “A Rating Scale for Depression.” Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 23, no. 1 (1960): 56-62.
10. Kreutzer, J. S. DeLuca, J. Caplan, B. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology (Springer International Publishing: New York, 2018), 1524.

აკაკი ბურკაძე¹, თეიმურაზ სილაგაძე¹, თამარ ყანდაშვილი²

დეპრესიის დიაგნოსტიკა გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის დროს

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფსიქიატრიის კათედრა; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან დაავადებათა დეპარტამენტი #3

რეზიუმე

გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის მქონე პაციენტების დიდ ნაწილს აღენიშნება ფსიქიატრიული აშლილობები. მათგან ყველაზე გავრცელებულია დეპრესია. აღსანიშნავია ისიც, რომ დასავლეთის ქვეყნებში ფსიქიკური აშლილობების მაჩვენებელი პაციენტთა 40-60%-ს შორის მერყეობს. ეს რიცხვი განსხვავებულია აზიის ქვეყნებში. მაგ., ინდოეთში პაციენტთა 80%-ზე მეტს უფიქსირდება ფსიქიკური აშლილობები. მიუხედავად ამ მაჩვენებლებისა, ფსიქიატრიული პერსპექტივიდან დაავადებას უმეტესად დასავლეთში სწავლობენ. დეპრესიის დიაგნოსტიკისთვის არსებობს სხვადასხვა ინსტრუმენტები, მათ შორის განწყობის თვითშეფასების შკალები (მაგ: ბეკის დეპრესიის საზომი - Beck Depression Inventory (BDI)) და ასევე ინტერვიუერის შკალები (ჰამილტონის დეპრესიის შეფასების შკალა - Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)). ამ ნაშრომში მიმოხილულია დეპრესიის გამოვლინება გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომის დროს და მისი დიაგნოსტიკა აღნიშნული შკალების მეშვეობით. ასევე შემოთავაზებულია მათი უპირატესობები და შეზღუდვები.

თამარ ებანოიძე¹, გიორგი დურგლიშვილი¹, ლელა ბერიძე², ნინო გრძელიძე³

ქრონიკული ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის მკურნალობა (კლინიკური შემთხვევა)

¹კანისა და ვენ.სნეულებათა ს/კ ეროვნული ცენტრი; ²ბათუმის რესპუბლიკური კლინიკური საავადმყოფო; ³დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.18>

TAMAR EBANOIDZE¹, GIORGI DURGLISHVILI¹, LELA BERIDZE², NINO GRDZELIDZE³

TREATMENT OF CHRONIC PURULENT HIDRADENITIS (CLINICAL CASE)

¹National center of Dermatology and Venereology; ²Batumi Republic Clinical Hospital;

³National Center of Disease Control, Georgia

SUMMARY

Hidradenitis suppurativa is a chronic, recurrent disease associated with inflammation of the apocrine sweat glands. The inflammatory process in the apocrine sweat glands spreads from the hair follicle and develops mainly in the armpits, in the groin area, around the nipple and the anus. The treatment of the disease depends on the stage. The goal of treating hidradenitis suppurativa is to prevent new lesions, reduce inflammation, and remove holes and pits. The purpose of our observation was to evaluate the use of isotretinoin in the treatment of chronic suppurative hidradenitis. For hidradenitis suppurativa, we chose isotretinoin in the ratio of 0.5 mg/kg of the body weight in 2 doses, which was 20 mg twice daily for 4 months or until full improvement. Our observation showed that isotretinoin is successfully used in the treatment of chronic suppurative hidradenitis as an alternative remedy.

Keywords: Hidradenitis, chronic, treatment, Isotretinoin

ჩირქოვანი ჰიდრადენიტი ქრონიკული, მორეციდივე დაავადებაა, რომელიც დაკავშირებულია აპოკრინული საოფლე ჯირკვლების ანთებასთან. ანთებადი პროცესი აპოკრინულ საოფლე ჯირკვლებში ვრცელდება თმის ფოლიკულიდან, რომელიც ზიანდება პირველად [1]. დაავადებისათვის დამახასიათებელია მტკივნეული, დერმაში ღრმად განლაგებული კვანძები, კისტები, სავალები, ნაწიბურები, ძირითადად აპოკრინული საოფლე ჯირკვლების განლაგების ადგილებზე (ილიის ფოსო, საზარდულის არე, ანოგენიტალური მიდამოები). დაავადება იშვიათია, გვხვდება 1-4% მოსახლეობაში, ორივე სქესში თანაბრად, ძირითადად იწყება სქესობრივი მომწიფების შემდეგ. შეიძლება ოჯახური შემთხვევებიც (აუტოსომურ-დომინანტური ტიპის), თუმცა ჯერჯერობით რელევანტური გენი არ გამოვლენილა. დაავადების დიაგნოზი ისმევა კლინიკურად. მკურნალობა დამოკიდებულია დაავადების სტადიაზე [3].

Hurley-ს მიხედვით სტადიის განსაზღვრა ასახავს დაავადების სიმძიმეს:

- I სტადია: ერთი ან რამოდენიმე ჩირქმბადის ფორმირება სავალებისა და ნაწიბურების გარეშე
- II სტადია: ერთი ან რამოდენიმე ერთმანეთისაგან შორს განლაგებული მორეციდივე ჩირქმბადი, რომლებიც წარმოქმნიან ხვრელებსა და სავალებს ან ნაწიბურებს.
- III სტადია: დიფუზური ან თითქმის დიფუზური განშტოებები ან რამდენიმე ერთმანეთთან გაერთიანებული ხვრელები და სავალები და ჩირქმბადები დაზიანების ზონაში [1].

მკურნალობა ითვალისწინებს: კისტოზური აბსცესების გახსნა/დრენირებას, მცირე კისტების კერებში ტრიაიმცინოლონ აცეტონიდის ინექციებს, სხეულის მასის კორექციას, თავისუფალი ტანსაცმლის ტარებას (ოკლუზიის თავიდან ასაცილებლად), თამბაქოს მოხმარების შეწყვეტას. სამკურნალოდ შეიძლება გამოყენებულ იქნას: 1. სისტემური ანტიბიოტიკების ხანგრძლივი კურსი: **ტეტრაციკლინი, ერითრომიცინი, დოქსიციკლინი**. 2. მეორე რიგის ანტიბიოტიკები: **ტრიმეტოპრიმ/სულფამეტოქსაზოლი მეტრონიდაზოლი, კლინდამიცინი** 3. ზოგჯერ ეფექტურია **ორალური კონტრაცეპტივები** (მენსტრუაციის დროს). 4. სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ბლოკატორი - ინფლიქსიმაბი, ეტანერცეპტი და ადალიმუმაბი - ეფექტურია ზოგიერთ შემთხვევაში. 5. ერთეულ შემთხვევებში აღწერილია აგრეთვე ეფექტი დაფსონით, თუთიის გლუკონატით და ანტიანდროგენული პრეპარატებით მკურნალობისას. 6. შეიძლება ეფექტური იყოს თმის მოცილება ლაზერით. 7. ზოგიერთი შემთხვევების დროს ეფექტურია რეტინოიდები (**იზოტრეტინოინი - 0,25-0,4მგ/კგ/ დღეში 2 ჯერ 20 კვირა**) [2].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის მკურნალობის კურსის შერჩევა, რომელიც გამოიწვევდა ახალი დაზიანებების აღმოფხვრას, ანთების შემცირებას და სავალეების მოცილებას.

მასალა და მეთოდები. ჩვენი დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 32 წლის მამაკაცი (ჭარბწონიანი), 14 წლიანი ანამნეზით, Hurley-ის მიხედვით ქრონიკული ჰიდრადენიტის მე-3 სტადიის დიაგნოზით. ოჯახური ანამნეზის გარეშე, რომელიც პერიოდულად მკურნალობდა ანტიბიოტიკით და მუდმივად ქირურგიული ჩარევით. დაზიანება მოიცავდა აპოკრინული საოფლე ჯირკვლების განლაგების თითქმის ყველა არეს, ორმაგი და სამმაგი შავი კომედონები, ვარდისფერი/წითელი კვანძები-ცენტრალური ნეკროზის გარეშე, დერმის ღრმა ანთება - მტკივნეული, მრავლობითი სავალეები, მრავლობითი ფოლიკულური პაპულები და პუსტულები, მრავლობითი ეპიდერმალური კისტები, მრავლობითი მკვრივი ნაწიბურები. პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა კლინიკურ-ლაბორატორიული გამოკვლევები: სისხლის საერთო ანალიზი - N, ჰელიკობაქტერია პილორის - დადებითი, გასტრო-ენტეროლოგის კონსულტაცია (კრონის დაავადება) - არ ჩაუტარებია, დერმატოლოგის კონსულტაცია. დიაგნოზი დაისვა კლინიკურად, ჩირქოვანი ჰიდრადენიტი - მე-3 სტადია. ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის სამკურნალოდ ჩვენს მიერ შერჩეულ იქნა იზოტრეტინოინი 0,5მგ/კგ წონაზე გათვლით 2 მიღებაზე, რაც წარმოადგენდა 20მგ 2 ჯერ დღეში, 4 თვის განმავლობაში, ან გაუმჯობესების მიღწევამდე.

მიღებული შედეგები და მათი განსჯა: 3 თვის შემდეგ პაციენტის მდგომარეობა მკვეთრად გაუმჯობესდა: ანთებადი კვანძები შემცირდა რაოდენობრივად და ზომაში, შავი კომედონები გაქრა, კანის ფერი შეიცვალა, ნაწიბურები დარბილდა, ფოლიკულიტები შემცირდა/გაქრა, ჩირქოვანი ინფილტაცია შემცირდა/დარბილდა. ამის შემდეგ პაციენტი დარჩა შემანარჩუნებელ მკურნალობაზე დოზის შემცირებით და მისი მდგომარეობა რამოდენიმე თვეა რაც სტაბილურია.

მკურნალობის შედეგი. ამგვარად, იზოტრეტინოინი შეიძლება წარმატებით იქნას გამოყენებული ქრონიკული ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის მკურნალობაში, როგორც ალტერნატიული საშუალება.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. [Jonette E. Keri MD, PhD, University of Miami, Miller School of Medicine. 2022](#)
2. Thomas P Habif. Skin disease Diagnosis and treatment. 2016
3. Burova SA, Borodulina KS. Hydradenitis suppurativa: issues of pathogenesis, rating scales, treatment. Overview (part 2) Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2019;18(3):265-269.

თამარ ებანიძე¹, გიორგი ღერვლიშვილი¹, ლელა ბერიძე², ნინო გრძელიძე³

ქრონიკული ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის მკურნალობა (კლინიკური შემთხვევა)

¹კანისა და ვენ.სნეულებათა ს/კ ეროვნული ცენტრი; ²ბათუმის რესპუბლიკური კლინიკური საავადმყოფო; ³დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრი

რეზიუმე

ჩირქოვანი ჰიდრადენიტი ქრონიკული, მორეციდივე დაავადებაა, რომელიც დაკავშირებულია აპოკრინული საოფლე ჯირკვლების ანთებასთან. ანთებადი პროცესი აპოკრინულ საოფლე ჯირკვლებში ვრცელდება თმის ფოლიკულიდან, რომელიც ზიანდება პირველად. დაავადების მკურნალობა დამოკიდებულია სტადიაზე. ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის მკურნალობის მიზანია ახალი დაზიანებების პრევენცია, ანთების შემცირება. ჩვენი დაკვირვების მიზანი იყო იზოტრეტინოინის გამოყენების შეფასება ქრონიკული ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის სამკურნალოდ. ჩირქოვანი ჰიდრადენიტისთვის ავირჩიეთ იზოტრეტინოინი 0,5 მგ/კგ სხეულის მასაზე 2 დოზით, რაც იყო 20 მგ ორჯერ დღეში, 4 თვის განმავლობაში ან სრულ გაუმჯობესებამდე. ჩვენმა დაკვირვებამ აჩვენა, რომ იზოტრეტინოინი წარმატებით შეიძლება გამოიყენებულ იქნას ქრონიკული ჩირქოვანი ჰიდრადენიტის სამკურნალოდ, როგორც ალტერნატიული საშუალება.



ნატო გორგაძე¹, ჯუმბერ უნგიადე¹, მანანა გიორგობიანი¹, ვერა ბაზიარი¹,
ხათუნა ლომაური², დავით კოჰელეტი³

დედის სისხლში ტყვიის დაბალი შემცველობის გავლენა ნაყოფზე ანტენატალურ და ინტრანატალურ პერიოდში

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახ. უნივერსიტეტი, ²თსსუ პედიატრიის N1 დეპარტამენტი,
³თელ-ავივის უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.19>

*NATO GORGADZE¹, JUMBER UNGIADZE¹, MANANA GIORGOBIANI¹, VERA BAZIARI¹,
KHATUNA LOMAURI², DAVIT KOHELET³*

THE IMPACT OF EXPOSURE TO SMALL DOSES OF LEAD IN THE PRENATAL AND INTRANATAL PERIOD ON THE CHARACTERISTICS OF THE FETUS

¹David Aghmashenebeli University of Georgia, ²Tbilisi State Medical University, ³Tel Aviv University

SUMMARY

Among the most dangerous substances that have a negative impact on the human body, lead occupies the second place. It has no physiological importance in the human body and therefore it can accumulate over time, causing harmful long-term effects. It is especially dangerous for pregnant women, since previously stored lead is released into the blood during pregnancy, and has the capacity to freely pass through the placental barrier and harm the fetus. We studied the level of lead exposure in the prenatal and intranatal period and its effect on the characteristics of the fetus, newborn and placenta. Our data revealed differences in relation to gestation and gender, as well as the levels of lead in the blood when the effect was maximal.

Keywords: fetus, placenta, newborn, lead, impact

შესავალი. ყველასათვის ცნობილია მძიმე მეტალების უარყოფითი ზეგავლენა ადამიანის ჯანმრთელობაზე. ისინი შეიძლება მოხვდნენ ადამიანის ორგანიზმში საკვების, წყლის, ჰაერის ჩასუნთქვის გზით. მზარდი მტკიცებულებები არსებობს იმის თაობაზე, რომ საშვილოსნოსშიდა პერიოდში დედის სისხლში მძიმე მეტალების მცირე დოზებსაც კი შეუძლიათ მოახდინონ სერიოზული გავლენა ბავშვების ჯანმრთელობაზე, არამხოლოდ დაბადებისას, არამედ შემდგომშიც [25]. ტყვია წარმოადგენს კლასიკურ მძიმე მეტალს და გამოირჩევა ძალიან მაღალი მდგრადობით გარემოში [1]. ტერმინი მძიმე მეტალი მოიცავს მეტალისა და მეტალოიდების ჯგუფს, რომლებიც სისხლში ძალიან დაბალი კონცენტრაციის პირობების შემთხვევაში ხასიათდებიან ტოქსიური ეფექტებით. მათ გააჩნიათ შედარებით მაღალი სიმკვრივე და შხამიანი ბუნება [2]. მძიმე მეტალებად ითვლება ნივთიერებები, რომელთა ხვედრითი სიმკვრივე არის მეტი 5გ/სმ³-ზე. ამერიკის შეერთებული შტატების დაავადებისა და ტოქსიური ნივთიერებების რეგისტრაციის სააგენტომ პრიორიტეტულად საშიშ ნივთიერებებს შორის ტყვია წარმოადგინა მეორე ადგილზე (დარიშხანის შემდეგ) [13].

ტყვიას არ აქვს არანაირი ფიზიოლოგიური ფუნქცია ორგანიზმში, მისი მავნე ზეგავლენა კი გამოიხატება რეაქტიული რადიკალების ჩამოყალიბებაში, რომლებიც აზიანებენ უჯრედოვან სტრუქტურებს, მათ შორის დნმ-ს და უჯრედულ მემბრანებს [12]. დადგენილია, რომ სისხლში არსებული ტყვიის 99% შეკავშირებულია ერითროციტებთან, ხოლო დანარჩენი 1% არის შრატში ქსოვილებთან დიფუზიის ხარჯზე. შესუნთქული ტყვიის დაახლოებით 35-40% შეიწოვება ფილტვების საშუალებით, ხოლო 60% ხვდება სისხლში. ტყვია ხანგრძლივად აკუმულირდება ფრჩხილებსა და თმაში, ხოლო გამოიყოფა კუჭ-ნაწლავისა და თირკმლის გზით [11].

წარმოშობის მიხედვით შეიძლება იყოს ბუნებრივი, რასაც წარმოადგენს მაგალითად ვულკანური წარმოშობის ტყვია და ადამიანის მოქმედების შედეგად (პესტიციდების გამოყენება, მადანწარმოება და ა.შ). ტყვია, ისევე როგორც სხვა მძიმე მეტალები, ბუნებაში მაღალი მდგრადობის გამო განაპირობებს მის ადამიანზე ექსპოზიციის მაღალ რისკს. იგი ტოქსიურია არამარტო ნერვული სისტემის მიმართ, არამედ მოიცავს თირკმლებს, იმუნურ სისტემასა და რეპროდუქციულ სისტემას [5]. ამავდროულად, საინტერესოა, რომ ისეთი მძიმე მეტალი,

როგორცაა მანგანუმი, წარმოადგენს რა მნიშვნელოვან საკვებ ნივთიერებას, მისი შემცველობა ადამიანის ორგანიზმში მაღალ კონცენტრაციებში ასევე იწვევს ნეიროტოქსიურ ეფექტებს. როგორც წესი, მამაკაცებისა და ქალების ორგანიზმში სხვადასხვანაირად რეაგირებს დაბინძურებულ გარემო პირობებში, რაც პირველ რიგში აისახება ასევე ნერვულ სისტემაზეც [5].

უძველესი დროიდან, ჩვენს წელთაღრიცხვამდე მეორე საუკუნეში, ექიმებმა შეამჩნიეს კავშირი ტყვიასა და ნეიროკოგნიტურ დარღვევებს შორის. ისტორიულად საპას გამოყენება ღვინის დასატკობად უკავშირდება რომის იმპერიის დაცემას. მე-19 საუკუნის ბოლოსკენ მრეწველობის განვითარებასთან ერთად ტყვია უკვე წარმოადგენს პროფესიონალურ ტოქსინსაც [3]. დღეისათვის ცნობილია, რომ ბეთჰოვენის სიკვდილი ისტორიული წყაროების მიხედვით უკავშირდება ტყვიით მონამვლას. კერძოდ, მისი სხეული განიცდიდა ექიმის მიერ დანიშნული ტყვიის შემცველი პრეპარატის ზემოქმედების გვერდით ეფექტს. მის თმაში აღმოჩენილი იქნა დიდი რაოდენობით ტყვია [4].

ორსულობისა და ლაქტაციის პერიოდში ტყვიის ენდოგენურ წყაროს წარმოადგენს დედის ჩონჩხი. განსაკუთრებით უხვი ტყვიის მობილიზაცია შეინიშნება ლაქტაციის პერიოდში, რაც განპირობებული შეიძლება იყოს კვების შედეგად კალციუმის არასაკმარისი მიწოდებით [9]. ადამიანის ნაყოფის სიჭანსაღე მთლიანად დამოკიდებულია პლაცენტაზე, რომელიც წარმოადგენს ფილტრს. პლაცენტა ამცირებს მავნე ნივთიერებების გატარებას და იცავს ნაყოფს, თუმცა იგი არ წარმოადგენს ბარიერს ტყვიისათვის. პლაცენტა არის შუალედური რგოლი გარემო ფაქტორებს, დედასა და ნაყოფს შორის. იგი ამაგრებს ნაყოფს დედის საშვილოსნოში და აკავშირებს მას დედის სისხლის მიმოქცევასთან [10]. ტყვია განსაკუთრებით ადვილად გადის პლაცენტაში. ცნობილია, რომ ორსულის სისხლში დარიშხანის, მანგანუმის და ტყვიის ხანგრძლივი ექსპოზიცია აქვეითებს ნაყოფის ზრდას, მაღლა სწევს ნეონატალური სიკვდილიანობის რისკს და განსაზღვრავს ჩვილ და მოზრდილ ბავშვთა ავადობას [7]. ნაყოფი აწარმოებს 1.25 დიჰიდროქსივიტამინ D-ს. იგი აკონტროლებს კალციუმის ტრანსპორტს პლაცენტაში. მისი აქტიურობა განსაკუთრებით მაღალია მესამე ტრიმესტრში, რაც წარმოადგენს კრიტიკულ პერიოდს ნერვული სტრუქტურების განვითარების, სინაპტოგენეზის, თავის ტვინის ზრდისთვის. სინაპსური სტრუქტურების და ნეიროტრანსმიტერების ბლოკირება შეიძლება მოხდეს ტყვიის მიერ [6]. გასათვალისწინებელია, რომ დედის ასაკი და ნუტრიციოლოგიური სტატუსი ძალიან მნიშვნელოვანია და გავლენას ახდენს დედის ორგანიზმში არსებული ტყვიის მობილიზაციაზე, როგორც ენდოგენურ წყაროზე [24].

აპგარის სკალა წარმოადგენს უნივერსალურ მეთოდს ახალშობილის ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესაფასებლად [15]. მიკვლეული იქნა, რომ სიცოცხლის 1,5,10-ე წუთზე აპგარის შეფასებები (7-9) ბავშვებში, რომლებსაც არ აღენიშნებათ განვითარების ანომალია, კავშირშია ბავშვთა ავადობის რისკთან [16]. მიუხედავად იმისა, რომ დღეისათვის სისხლში ტყვიის შემცველობა რიგი ღონისძიებების მიღების შედეგად რჩება შემცირებულად, საკითხის აქტუალობას ხელს უწყობს ის, რომ იგი არის კუმულაციური მეტალი, გროვდება ჩონჩხში და ისეთი ფიზიოლოგიური სტრესის დროს, როგორცაა ორსულობა, მობილიზდება სისხლისაკენ. ტყვიის შემცველობა ჭიპლარის სისხლში თითქმის იდენტურია მშობიარობის პერიოდში დედასა და პლაცენტაში ტყვიის მაჩვენებელთან [17].

არსებობს ბევრი ეპიდემიოლოგიური კვლევა, რომლებიც ურთიერთსაინანაღმდებო ინფორმაციას იძლევა ტყვიის პრენატალურ ექსპოზიციასა და ნაყოფის ზრდის შეფერხებას შორის [18,19,20,21]. თუმცა, საერთო ჯამში, მაინც ტყვიის ზეგავლენასთან არის დაკავშირებული დაბადებისას ანთროპომეტრული მონაცემების დაქვეითება [22]. ტყვიის ზეგავლენა ნაყოფის ზრდაზე არის მრავალმხრივი, იგი აქვეითებს დედის ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის კონცენტრაციას, რაც მნიშვნელოვნად არღვევს ნაყოფის ზრდის ტრაექტორიას. ტყვია აქვეითებს იმ ფერმენტების აქტივობას, რომლებიც მონაწილეობენ როგორც ჰემის წარმოქმნაში, ასევე მონაწილეობენ D ვიტამინის სინთეზში. D ვიტამინი კი თავის მხრივ არეგულირებს კალციუმის მეტაბოლიზმს. მოქმედებს რა ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზარულ ღერძზე ტყვია ასევე ანელებს ზრდას [14]. ასევე გასათვალისწინებელია, რომ ტყვიის სისხლში კონტროლის ქვეყნებში ეს ეფექტები შეიძლება არაძლიერად იყოს გამოხატული. საინტერესოა ისეთი მონაცემები, სადაც არ ხდება ტყვიის მაჩვენებლის კონტროლი ორსულის სისხლში [23]. რიგი კვლევების მიხედვითაც ტყვიის ზემოქმედების მიმართ გოგონები უფრო მგრძობიარენი არიან, ვიდრე ბიჭები. მონაცემები ტყვიის

დიფერენცირებულ გავლენაზე სქესთან მიმართებაში იმავე ავტორების მიხედვით არის ძალიან მწირი და საჭიროებს უფრო დეტალურად შესწავლას [8]. ჩვილობის ასაკში ტყვიის ექსპოზიციისას სქესსპეციფიური, დიფერენცირებული გავლენა გამოიკვეთა სიმაღლისა და წონის სიჩქარეზე 4-6 წლის გოგონებში, ხოლო ვაჟებში ეს ეფექტი აისახა თავის გარშემონეროლობაზე [9].

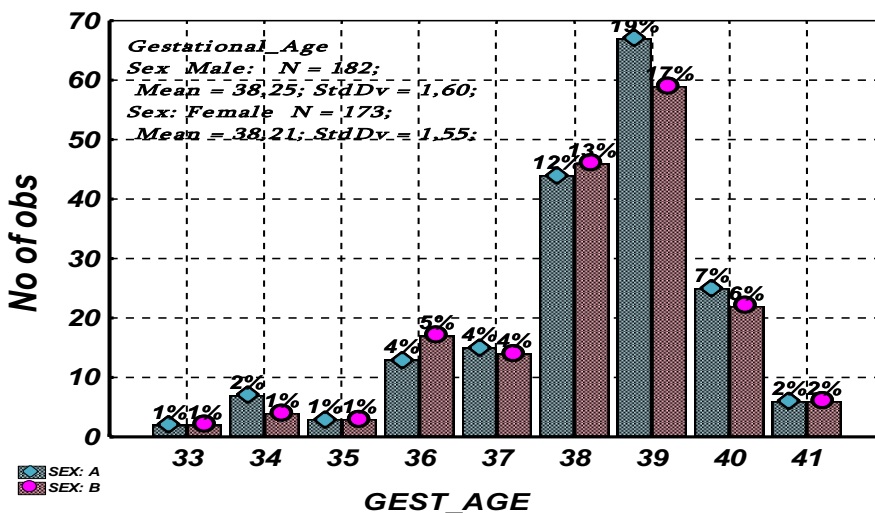
კვლევის მიზანი: შესწავლილ იქნას პრენატალურ და ინტრანატალურ პერიოდში ტყვიის მცირე დოზების ექსპოზიციის გავლენა ნაყოფის, ახალშობილისა და პლაცენტის მახასიათებლებზე.

მასალა და მეთოდები. გაანალიზდა/შეირჩა ბათუმის სამედიცინო ცენტრსა და შპს „ი.ბორჩაშვილის სახ. ჯანმრთელობის ცენტრ „მედინა“-ში დაბადებული ორივე სქესის ახალშობილთა ჩართვისა და გამორთვის კრიტერიუმები. სულ შესწავლილ იქნა 363 ორსულის და შესაბამისად ახალშობილის მონაცემები. ორსულთან სისხლში ტყვიის მაჩვენებელი განსაზღვრული იქნა პრენატალურად, პირველ, მეორე, მესამე ტრიმესტრში. განმეორებით სკრინინგის შემთხვევაში აღებული იქნა მაქსიმალური მაჩვენებელი. გამოკვლეული იქნა ტყვიის ზეგავლენა როგორც ანტენატალურ, ასევე ინტრა და პოსტნატალურ პერიოდზე. გამორიცხვის კრიტერიუმი იყო ყველა ის ორსული, სადაც სისხლში ტყვია არ იყო განსაზღვრული.

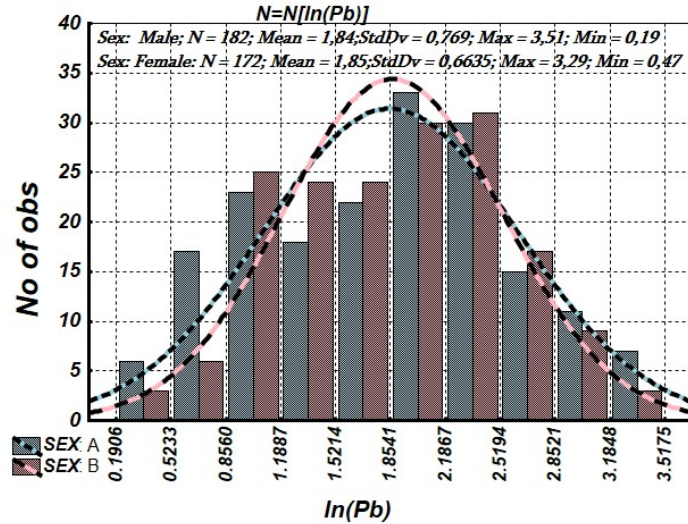
კვლევის დიზაინი: 1)Blood Lead Level Measurements, 2)apgar score, 3)Statistical Analysis: ინტერვალური მახასიათებლების (Length, Mass, Head, Ponderal, Pb-level) ანალიზისათვის გამოიყენებოდა ვარიაციული ანალიზის (One-way and factorial ANOVA), საკვლევი კოჰორტის სხვადასხვა სუბჯგუფები რანგული ცვლადების (Apgar Score, Gestational age) ანალიზისათვის გამოიყენებოდა არაპარამეტრული სტატისტიკის მეთოდები (Kruskal-Wallis), ANOVA - მრავლობითი შედარებებისათვის, Mann-Whitney U test - ორი ჯგუფის შედარებისათვის, χ^2 -კრიტერიუმი - კატეგორიულ და რანგულ მახასიათებელთა მოსალოდნელ და დამზერულ სისშირეთა ანალიზისათვის. მონაცემთა დამუშავებისა და შედეგების ვიზუალიზაციისათვის გამოყენებული იყო სტატისტიკური Soft - SPSS12.

შედეგები და მათი ანალიზი. სურათი 1-ზე წარმოდგენილია საკვლევი პოპულაციის სტრუქტურა გესტაციური ასაკის მიხედვით. ხოლო სურათი 2-ზე სხვადასხვა სქესის ახალშობილთა განაწილება დედის სისხლში ტყვიის შემცველობის ლოგარიტმის მიხედვით. (ლოგარიტმი იმიტომ აიღება, რომ სანყისი განაწილება ტყვიის დონეების მიხედვით ექსპონენციალურია, ხოლო სტატისტიკური მეთოდები ეფუძნება ნორმალურ (გაუსის) განაწილებას, ამიტომ მოხდა ლინეარიზაცია ლოგარიტმული გარდაქმნის საშუალებით).

სურათი 1. სხვადასხვა სქესის ახალშობილთა რაოდენობის განაწილება გესტაციური ასაკის მიხედვით



სურათი 2. სხვადასხვა სქესის ახალშობილთა განაწილება დედის სისხლში ტყვიის შემცველობის ლოგარითმის მიხედვით



ანალიზის პირველ ეტაპზე შეისწავლებოდა ახალშობილთა მახასიათებლებზე დედის სისხლში ტყვიის დონის გავლენა, სხვა ფაქტორების (სქესი, გესტაციური ასაკი, დედის ასაკი) გათვალისწინების გარეშე. ამ მიზნით საკვლევი კოჰორტა დაიყო სამ ჯგუფად, დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარითმის სამი დიაპაზონის მიხედვით (<1,6; 1,6-2,1;>2,1). (1,6 შეესაბამება 4,95 მკგ/დლ-ს)

ცხრილი 1 და ცხრილი 2-ში წარმოდგენილი შედეგები ცხადყოფს, რომ უშუალოდ ტყვიის ზემოქმედების ეფექტი არცერთი მახასიათებლის კოორდინატებში არ ვლინდება.

ცხრილი 1. დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარითმზე ორივე სქესის ახალშობილთა 1 და 5 წთ. აპგარის ქულის დამოკიდებულების სტატისტიკური სარწმუნოება

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks			
Value versus Ln (Pb)			
Value	N	H	p
Apgar Score 1min	354	0,687	0,709
Apgar Score 5min	354	0,146	0,536

ცხრილი 2. დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარითმზე ახალშობილთა ანთროპომეტრული მახასიათებლების დამოკიდებულების სტატისტიკური სარწმუნოება

Multivariate ANOVA		
Value versus Ln (Pb)		
Value	F	p
LENGTH	0.674	0.509
MASS	0.302	0.738
HEAD	0.732	0.481
PONDERAL	0.064	0.937
PLACENTA	0.282	0.754

თუმცა, აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ გარდა ტყვიის მცირე კონცენტრაციის ეფექტებისა, განხილული მახასიათებლები შესაძლებელია გაცილებით ძლიერად არიან დამოკიდებული სხვა ფაქტორებზეც, მაგალითად გესტაციურ ასაკზე, დედის ასაკზე და ნუტრიციოლოგიურ სტატუსზე. ამ პოზიციებიდან მოსალოდნელია, რომ ტყვიის ეფექტების მასკირება ხდებოდეს გაცილებით დიდი ამპლიტუდის ეფექტების ფონზე. ტყვიის ტოქსიური ეფექტები შესაძლებელია დამოკიდებული იყოს ისეთ ფაქტორებზე, როგორცაა დედის ნუტრიციოლოგიური სტატუსი. კერძოდ, ცილოვანი საკვების, ცხიმისა და კალციუმის დეფიციტმა შესაძლოა კიდევ მეტად გააღრმავონ ტყვიის ტოქსიურობა და მისი გვერდითი ეფექტები [26]. ტოქსიურ ეფექტად შეიძლება განვიხილოთ

ნადრევი მშობიარობა და დღენაკლი ბავშვის დაბადება, დაბადებისას მცირე მასა. ზემოქმედების მიზეზი შეიძლება იყოს როგორც მიმდინარე, ასევე წინა ექსპოზიციიდან შემორჩენილი ძვლის დეპოზი არსებული ტყვიის მარაგი, რომელიც გადადის დედის სისხლში და თავისუფლად ხვდება ნაყოფის სისხლში პლაცენტის გზით [27]. ცხრილი 3, ცხრილი 4 და სურათი 3-ზე წარმოდგენილია ახალშობილთა მახასიათებელთა დამოკიდებულება გესტაციურ ასაკზე.

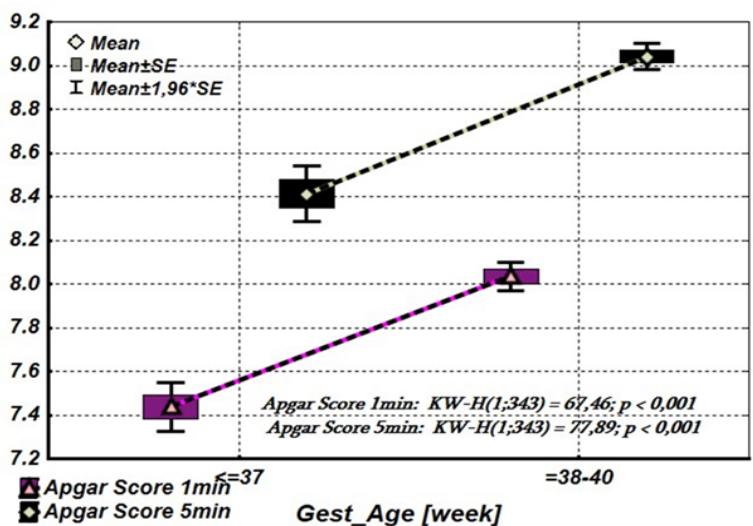
ცხრილი 3. გესტაციურ ასაკზე ორივე სქესის ახალშობილთა 1 და 5 წთ. აპგარის ქულის დამოკიდებულების სტატისტიკური სარწმუნოება

<i>Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks</i>		
<i>Value versus Gestational Age</i>		
<i>Value</i>	H	p
<i>Apgar Score 1min</i>	67,46	< 0,001
<i>Apgar Score 5min</i>	77,89	< 0,001

ცხრილი 4. გესტაციურ ასაკზე ახალშობილთა 1 და 5 წთ. აპგარის ქულის დამოკიდებულების სტატისტიკური სარწმუნოება

<i>Multivariate ANOVA</i>		
<i>Value versus Gestational Age</i>		
<i>Value</i>	F	p
<i>LENGTH</i>	126.2044	< 0,001
<i>MASS</i>	97.0353	< 0,001
<i>HEAD</i>	82.0725	< 0,001
<i>PONDERAL</i>	10.6997	< 0,001
<i>PLACENTA</i>	14.8436	< 0,001

სურათი 3. ახალშობილთა 1 და 5 წთ. აპგარის ქულის საშუალო მნიშვნელობის, სტანდარტული ცდომილებისა და 95% კონფიდენციალური ინტერვალის დამოკიდებულება გესტაციურ ასაკზე



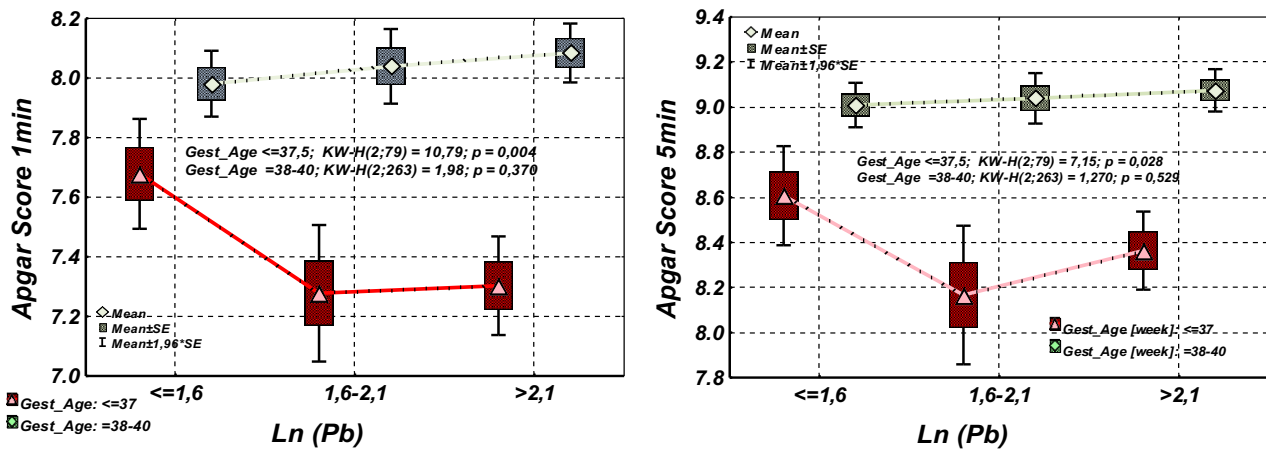
როგორც ჩანს, ახალშობილთა ჯგუფები, რომელთა გესტაციური ასაკი მოქცეულია ღიაპაზონებში <=37 კვირა და 38-40 კვირა, სარწმუნოების მაღალი ხარისხით განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან (41 კვირის ახალშობილებში მახასიათებელთა გაუარესება ფიქსირდება, რაც შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს, როგორც ტყვიის, ასევე სხვა რაღაც ჩვენთვის უცნობ ფეფქტებთან, რომელთა იდენტიფიცირება და კვლევა ამ ეტაპზე მიზანშეწონილად არ მიგვაჩნია, რადგან მასალის რაოდენობა ძალიან მცირეა).

ამ შედეგების გათვალისწინებით, მიზანშეწონილად ჩაითვალა ტყვიის ეფექტების შესწავლა გესტაციური ასაკის გათვალისწინებით. ცხრილი 5 და სურათი 4-ზე წარმოდგენილია ახალშობილებში აპგარის (1 და 5 წთ) ქულის დამოკიდებულება დედის სისხლში ტყვიის დონეზე გესტაციური ასაკის მიხედვით.

ცხრილი 5. გესტაციურ ასაკსა და დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარიტმზე ორივე სქესის ახალშობილთა 1 და 5 წთ. აპგარის ქულის დამოკიდებულების სტატისტიკური სარწმუნოება

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks			
Value versus Ln(Pb)			
Value	Gest_Age	H	p
Apgar Score 1 min	≤ 37	10,79	0,004
	38-40	1,98	0,370
Apgar Score 5 min	≤ 37	7,15	0,028
	38-40	1,270	0,529

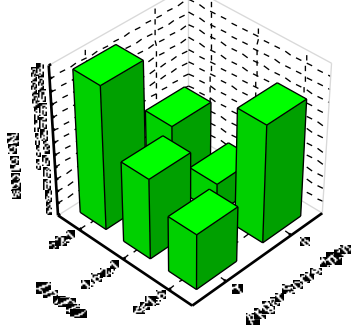
სურათი 4. ორივე სქესის ახალშობილთა 1 და 5 წთ. აპგარის ქულის საშუალო მნიშვნელობის, სტანდარტული ცდომილებისა და 95% კონფიდენციალური ინტერვალის დამოკიდებულება გესტაციურ ასაკსა და დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარიტმზე.



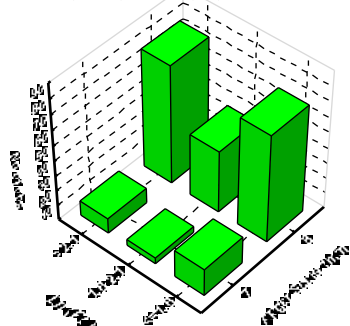
როგორც გრაფიკიდან იკვეთება თუ გესტაციური ასაკი ≤37, აპგარის ქულის (1წთ) მკვეთრი, სტატისტიკურად სარწმუნო გაუარესება ფიქსირდება Ln(Pb) = 1,6-2,1 დიაპაზონში, Ln(Pb) > 2,1 დიაპაზონში აპგარის ქულა პრაქტიკულად არ იცვლება. თუ გესტაციური ასაკი 38-40 კვირის დიაპაზონშია, აპგარის ქულა საერთოდ არ არის დამოკიდებული ტყვიის კონცენტრაციაზე დედის სისხლში. მიზეზებად შეიძლება განვიხილოთ ის, რომ უკვე ნაადრევი მშობიარობა დედის სისხლში ტყვიის ექსპოზიციის შედეგად განვითარებული ეფექტია.

სურათი 5. ახალშობილთა 1 და 5 წთ. აპგარის ქულისა და დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარიტმის მიხედვით სიხშირეთა განაწილების 3D ჰისტოგრამები და მათ შორის დამოკიდებულების სტატისტიკური სარწმუნოება χ^2 კრიტერიუმის მიხედვით

გესტაციური ასაკი ≤37 კვირა
Apgar Score(1min) vs:Ln (Pb): $\chi^2 = 10,92$; $p = 0,004$



გესტაციური ასაკი 38-40 კვირა
Apgar Score(1min) vs:Ln (Pb): $\chi^2 = 4,22$; $p = 0,127$

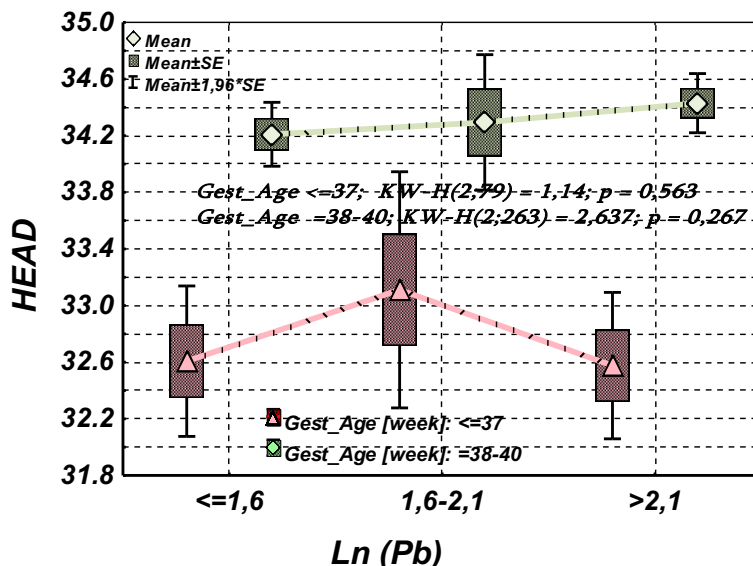


მიღებული შედეგის გადასამოწმებლად გამოყენებული იქნა არაპარამეტრული სტატისტიკის, მეორე მეთოდი - მოსალოდნელ და დამზერილ სიხშირეებში სხვაობის სარწმუნოების შეფასება χ^2 კრიტერიუმის მიხედვით. გრაფიკების უკვე მხოლოდ ვიზუალური ანალიზი ცხადყოფს მიღებული შედეგების კორექტულობას. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული კანონზომიერება ასავე ვლინდება მე-5ნთ-ზე აპგარის შემთხვევაშიც, თუმცა გადახრათა ამპლიტუდა უფრო მცირეა, რაც მიუთითებს უფრო მეტად ეფექტურ რეანიმაციულ ღონისძიებებზე, ვიდრე ახალშობილის ზოგად მდგომარეობაზე. რაც შეეხება სხვა მახასიათებლებს, აქ ტყვიის ზემოქმედებასთან ასოცირებული რაიმე სარწმუნო ეფექტები არ ფიქსირდება (ცხრილი 6 და სურათი 6).

ცხრილი 6. გესტაციური ასაკა და დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარითმზე ახალშობილთა ანთროპომეტრიული მახასიათებლების დამოკიდებულების სტატისტიკური სარწმუნოება

Multivariate ANOVA			
Value versus Ln(Pb)			
Value	Gest_Age	F	p
LENGTH	≤ 37	0.531	0.590
	38-40	0.575	0.562
MASS	≤ 37	2.715	0.0751
	38-40	0.421	0.656
HEAD	≤ 37	1.205	0.307
	38-40	0.500	0.606
PONDERAL	≤ 37	2.880	0.076
	38-40	1.356	0.259
PLACENTA	≤ 37	2.869	0.065
	38-40	0.822	0.440

სურათი 6. ახალშობილთა თავის გარშემოწერილობის დამოკიდებულება დედის სისხლში ტყვიის ლოგარითმზე, სხვადასხვა გესტაციური ასაკის ახალშობილთა ჯგუფებში.

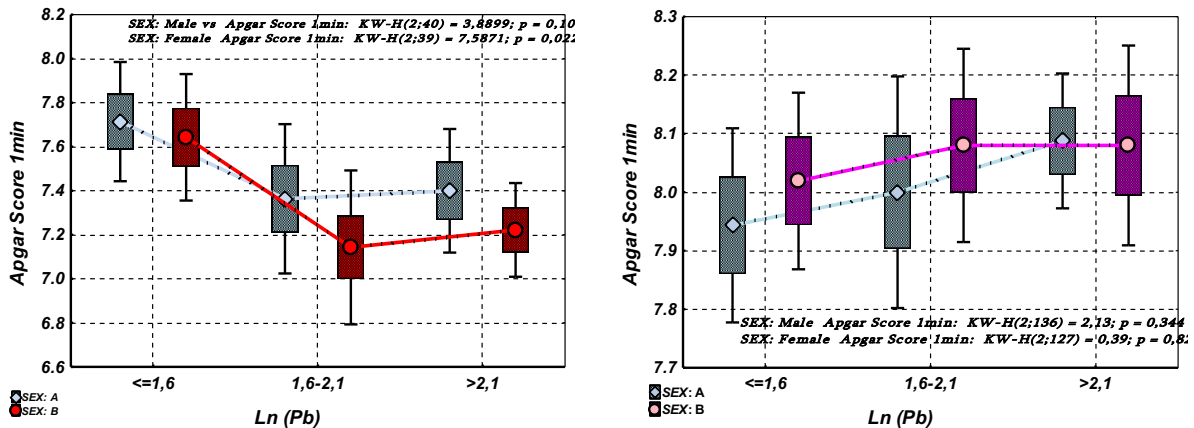


განალიზებული იქნა სქესის ფაქტორის მნიშვნელობა ტყვიის ზემოქმედებასთან დაკავშირებული ეფექტების თვალსაზრისით, გამოვლენილია, რომ აპგარის ქულის ტყვიადამოკიდებული გაუარესება სარწმუნოდ ფიქსირდება მხოლოდ მდებარეობითი სქესის ახალშობილებში, რომელთა გესტაციური ასაკი ≤37 კვირაზე, მამრობითი სქესის ახალშობილებში ტყვიადამოკიდებული ცვლილება სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის, თუმცა აპგარად იკვეთება გაუარესების ტენდენცია ტყვიის კონცენტრაციის 1,6-2,1 დიაპაზონში (ცხრილი 7, სურათი 7).

ცხრილი 7. ახალშობილთა აპგარის ქულის დამოკიდებულება დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარითმზე, სხვადასხვა გესტაციური ასაკისა და სქესის ახალშობილთა ჯგუფებში

Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks Value versus Ln(Pb)				
Value	Gest_Age	Sex	H	p
Apgar Score 1 min	≤ 37	Male	3.889	0.103
		Female	7.587	0.022
	38-40	Male	2.130	0.344
		Female	0.390	0.822
Apgar Score 5 min	≤ 37	Male	2.952	0.228
		Female	5.537	0.052
	38-40	Male	1.785	0.409
		Female	0.334	0.846

სურათი 7. ახალშობილთა აპგარის ქულის დამოკიდებულება დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარითმზე, სხვადასხვა გესტაციური ასაკისა და სქესის ახალშობილთა ჯგუფებში



საკითხის დასაბუთებლად, დედის სისხლში, ტყვიის დონის ცალკეული დიაპაზონისათვის, შედარდა აპგარის ქულებში განსხვავების სტატისტიკური სარწმუნოება მამრობით და მდედრობითი სქესის ახალშობილებში, უიტნი-მანის U - ტესტის საშუალებით. როგორც ცხრილი 8-დან იკვეთება, მამრობით და მდედრობით ახალშობილებში სხვაობა აპგარის ქულებში სტატისტიკური სარწმუნოებისაგან ძალიან შორსაა, რის საფუძველზეც შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ შესწავლილ კოჰორტაში ტყვიისადმი მგრძობელობაში სქესობრივი ფაქტორი უმნიშვნელოა, ხოლო გამოვლენილი სხვაობა მხოლოდ კოჰორტის არასაკმარის სიმძლავრეს უკავშირდება.

ცხრილი 8. მამრობითი და მდედრობითი სქესის ახალშობილების აპგარის ქულებში განსხვავების სარწმუნოების დამოკიდებულება დედის სისხლში ტყვიის შემცველობის დონესა და გესტაციურ ასაკზე

Mann-Whitney U Test				
Value	Gest_Age	Ln(Pb)	U	p
Apgar Score 1 min	≤ 37	≤1,6	91	0.765
		1,6-2,1	30	0.468
		>2,1	111	0.395
	38-40	≤1,6	1289.5	0.572
		1,6-2,1	302	0.671
		>2,1	1424.5	0.950
Apgar Score 5 min	≤ 37	≤1,6	95.5	0.926
		1,6-2,1	36	0.856
		>2,1	93	0.133
	38-40	≤1,6	1264	0.466
		1,6-2,1	278	0.380
		>2,1	1378.5	0.773

სხვა მახასიათებლების მიმართ სარწმუნო ეფექტები არ ფიქსირდება, რაც მიუთითებს აღნიშნულ მახასიათებელთა არაეფექტურობაზე ტყვიის ზემოქმედების ეფექტების დეტექციის თვალსაზრისით. ყველა შემთხვევაში, დედის ორგანიზმში წარმოადგენს ნაყოფისათვის ტყვიის ენდოგენურ წყაროს. მიკვლეულია, რომ პლაცენტაში თავისუფალი გადასვლის შედეგად, ნაყოფის მიერ დედის სისხლიდან ტყვიის ათვისება ხდება გესტაციის მე-12 კვირიდან დაბადებამდე. მიუხედავად იმისა, რომ ორსულს შეიძლება არც ჰქონდეს რაიმე კლინიკური გამოვლინება და ჩივილი, ტყვიის ზეგავლენა ყველა შემთხვევაში აისახება განვითარებად ნაყოფის შემდგომ ჯანმრთელობაზე [28].

ცხრილი 9. ახალშობილთა ანთროპომეტრული მახასიათებელთა დამოკიდებულება დედის სისხლში ტყვიის დონის ლოგარითმზე, სხვადასხვა გესტაციური ასაკისა და სქესის ახალშობილთა ჯგუფებში

<i>Multivariate ANOVA</i>				
<i>Value</i>	<i>Gest_Age</i>	<i>Sex</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
<i>LENGTH</i>	≤ 37	Male	0.0746	0.928
		Female	1.172	0.327
	38-40	Male	1.799	0.169
		Female	0.597	0.551
<i>MASS</i>	≤ 37	Male	0.884	0.424
		Female	2.776	0.083
	38-40	Male	1.182	0.309
		Female	0.516	0.597
<i>HEAD</i>	≤ 37	Male	2.223	0.127
		Female	3.858	0.035
	38-40	Male	1.888	0.155
		Female	0.143	0.866
<i>PONDERAL</i>	≤ 37	Male	1.627	0.2145
		Female	2.181	0.135
	38-40	Male	1.221	0.298
		Female	0.244	0.783
<i>PLACENTA</i>	≤ 37	Male	1.391	0.265
		Female	1.805	0.186
	38-40	Male	0.501	0.606
		Female	2.358	0.098

დასკვნა. შესწავლილია დედის სისხლში ტყვიის დონის გავლენა ახალშობილთა რიგ მახასიათებლებზე; გესტაციური ასაკისა და ახალშობილის სქესის გავლენა ტყვიის ზემოქმედებისადმი მგრძობელობაზე. გამოვლენილია, რომ შესწავლილი პარამეტრებიდან ინფორმატიულ პარამეტრს წარმოადგენს აპგარის ქულა, ამასთანავე აღსანიშნავია გესტაციადამოკიდებული და სქესადამოკიდებული სპეციფიკა. 37 კვირამდე ახალშობილებში 1წთ-ზე აპგარის ქულა უფრო მგრძობიარე მახასიათებელია გოგონებთან მიმართებაში ტყვიის ზემოქმედების ეფექტის გამოვლენის თვალსაზრისით, ვიდრე 5 წთ აპგარი.

მივაკვლიეთ, რომ ახალშობილის ტყვიის ზემოქმედებისადმი მგრძობელობა მნიშვნელოვან წილად დამოკიდებულია გესტაციურ ასაკზე, კერძოდ, 37 კვირის გესტაციის ასაკის ახალშობილებში სარწმუნოების ძალიან მაღალი ხარისხით იკვეთება აპგარის ქულის გაუარესება, აღსანიშნავია ეფექტის არანრთივი ხასიათი - მკვეთრი გაუარესება აღინიშნება $Ln(Pb)=1,6$ მნიშვნელობიდან (შეესაბამება 4,95 [მკგ/დლ] ტყვიის კონცენტრაციას), ხოლო დაახლოებით 8-9 [მკგ/დლ] პრაქტიკულად აღარ იცვლება.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Mitra, P., Sharma, S., Purohit, P., & Sharma, P. (2017). Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 54(7-8), 506-528.

2. Collin, M. S., kumar Venkataraman, S., Vijayakumar, N., Kanimozhi, V., Arbaaz, S. M., Stacey, R. S., & Swamiappan, S. (2022). Bioaccumulation of lead (Pb) and its effects on human: A review. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 100094.
3. Halmo, L., & Nappe, T. M. (2019). Lead toxicity. PMID: 31082141.
4. Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary toxicology*. 2015 Jun;8(2):55-6.
5. Gade, M., Comfort, N., & Re, D. B. (2021). Sex-specific neurotoxic effects of heavy metal pollutants: Epidemiological, experimental evidence and candidate mechanisms. *Environmental research*, 201, 111558.
6. Rísová, V. (2019). The pathway of lead through the mother's body to the child. *Interdiscipl Toxicology*, 12(1):1-6.
7. Gilbert-Diamond, D., Emond, J. A., Baker, E. R., Korrick, S. A., & Karagas, M. R. (2016). Relation between in utero arsenic exposure and birth outcomes in a cohort of mothers and their newborns from New Hampshire. *Environmental health perspectives*, 124(8):1299-1307.
8. Signes-Pastor, A. J., Doherty, B. T., Romano, M. E., Gleason, K. M., Gui, J., Baker, E., & Karagas, M. R. (2019). Prenatal exposure to metal mixture and sex-specific birth outcomes in the New Hampshire Birth Cohort Study. *Environ Epidemiol*. 3(5): e068.
9. Ahmadi, S., Botton, J., Zoumenou, R., Ayotte, P., Fievet, N., Massougbdji, A., & Bodeau-Livinec, F. (2022). Lead exposure in infancy and subsequent growth in Beninese children. *Toxics*, 10(10):595.
10. Molina-Mesa, S., Martínez-Cendán, J. P., Moyano-Rubiales, D., Cubillas-Rodríguez, I., Molina-García, J., & González-Mesa, E. (2022). Detection of Relevant Heavy Metal Concentrations in Human Placental Tissue: Relationship between the Concentrations of Hg, As, Pb and Cd and the Diet of the Pregnant Woman. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22):14731.
11. Hosseini G, Hanaie J, Ostadi A, Valipor J, Hamidi A, Ghanbarzadeh S. A Rapid Mercury Droplet Electrode Polarography Method for Determination of Blood Lead Level in Lead Poisoned People. *Drug Research*. 2021 Apr;71(04):193-8.
12. Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary toxicology*. 2015 Jun;8(2):55-64.
13. <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/>
14. Renzetti S, Just AC, Burris HH, Oken E, Amarasiriwardena C, Svensson K, Mercado-García A, Cantoral A, Schnaas L, Baccarelli AA, Wright RO. The association of lead exposure during pregnancy and childhood anthropometry in the Mexican PROGRESS cohort. *Environmental research*. 2017 Jan 1;152:226-32.
15. American Academy of Pediatrics. American academy of pediatrics committee on fetus and newborn, American college of obstetricians and gynecologists committee on obstetric practice. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136(4):819-22.
16. Razaz N, Cnattingius S, Joseph KS. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: populationbased cohort study of term infants in Sweden. *bmj*. 2019 May 7;365.
17. Stojšavljević A, Perović M, Nešić A, Miković Ž, Manojlović D. Levels of non-essential trace metals and their impact on placental health: a review. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022 Jun;29(29):43662-74.
18. Burris HH, Collins Jr JW, Wright RO. Racial/ethnic disparities in preterm birth: clues from environmental exposures. *Current opinion in pediatrics*. 2011 Apr;23(2):227.
19. Cantonwine D, Hu H, Téllez-Rojo MM, Sánchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Ettinger AS, Mercado-García A, Hernández-Avila M, Wright RO. HFE gene variants modify the association between maternal lead burden and infant birthweight: a prospective birth cohort study in Mexico City, Mexico. *Environmental Health*. 2010 Dec; 9:1-9.
20. Gonzalez-Cossio T, Peterson KE, Sanin LH, Fishbein E, Palazuelos E, Aro A. Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatr* 100: 856-62.
21. Zhang B, Xia W, Li Y, Bassig BA, Zhou A, Wang Y, Li Z, Yao Y, Hu J, Du X, Zhou Y. Prenatal exposure to lead in relation to risk of preterm low birth weight: A matched case-control study in China. *Reproductive Toxicology*. 2015 Nov 1; 57:190-5.
22. Abadin H, Ashizawa A, Lladós F, Stevens YW. Toxicological profile for lead. 2007. PMID: 24049859.

23. Gleason KM, Valeri L, Shankar AH, Hasan MO, Quamruzzaman Q, Rodrigues EG, Christiani DC, Wright RO, Bellinger DC, Mazumdar M. Stunting is associated with blood lead concentration among Bangladeshi children aged 2-3 years. *Environmental Health*. 2016 Dec;15(1):1-9.
24. Silbergeld EK. Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environmental health perspectives*. 1991 Feb;91:63-70.
25. Davis, M. A., Li, Z., Gilbert-Diamond, D., Mackenzie, T. A., Cottingham, K. L., Jackson, B. P.,... & Karagas, M. R. (2014). Infant toenails as a biomarker of in utero arsenic exposure. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 24(5), 467-473.
26. Levander OA. Lead toxicity and nutritional deficiencies. *Environmental health perspectives*. 1979 Apr;29:115-25.
27. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Medical science monitor*. 2005 Oct 1;11(10):RA329.
28. Vorvolakos, T., Arseniou, S., & Samakouri, M. (2016). There is no safe threshold for lead exposure: A literature review. *Psychiatriki*, 27(3), 204-214.

*ნატო გორგაძე¹, ჯუმბერ უნგიაძე¹, მანანა გიორგობიანი¹, ვერა ბაზიარი¹,
ხათუნა ლომაური², დავით კოჭელაძე³*

**დედის სისხლში ტყვიის დაბალი შემცველობის გავლენა ნაყოფზე ანტენატალურ და
ინტრანატალურ პერიოდში**

¹საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახ. უნივერსიტეტი, ²თსსუ პედიატრიის N1 დეპარტამენტი,
³თელ-ავივის უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი

რეზიუმე

ტყვია დღესდღეობით მეორე ადგილზეა პრიორიტეტულად საშიშ ნივთიერებებს შორის. მას არ აქვს ფიზიოლოგიური ფუნქცია ორგანიზმში. არის რა კუმულაციური მეტალი, ორგანიზმში განიცდის მის ხანგრძლივ ექსპოზიციას. მინიმალურ დოზებსაც კი შეუძლია გავლენა იქონიოს ადამიანის ორგანიზმზე. განსაკუთრებით საშიშია ორსულთათვის და ახალშობილებისათვის, ვინაიდან ორსულობისას მატულობს დედის სისხლში მისი კონცენტრაცია. იგი თავისუფლად გადის პლაცენტარულ ბარიერს და ზემოქმედებს ნაყოფზე. ჩვენ შევისწავლეთ პრენატალურ და ინტრანატალურ პერიოდში ტყვიის ექსპოზიციის მცირე დოზების გავლენა ნაყოფის, ახალშობილის და პლაცენტის მახასიათებლებზე. გამოიკვეთა სქესთან მიმართებაში დიფერენცირებული ეფექტი, ასევე სისხლში ტყვიის გარკვეული დიაპაზონი, როცა ეფექტი იყო მაქსიმალური.



MARINA NIKOLAISVILI ^{1,2}, ZAQARIA NANOBASHVILI ¹, NODAR MITAGVARIA ¹, GVANTSA CHKADUA ¹, IRINA BILANISHVILI ^{1,2}, EKA NOZADZE ¹, GOGI JIKIA ^{1,3}, TEA MUSELIANI ⁴, KHATUNA DONDOLADZE ¹

EFFECTS OF INHALATION OF LOW DOSES OF RADON IN THE KRUSHINSKY-MOLODKINA RAT STRAIN AND STUDY OF VARIOUS BEHAVIORAL CHARACTERISTICS

¹Beritashvili Center of Experimental Biomedicine. ²Robakidze University,

³David Aghmashenebeli University Of Georgia, ⁴European University

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.03.20>

მარინა ნიკოლაიშვილი ^{1,2}, ზაქარია ნანობაშვილი ¹, ნოდარ მითაგვარია ¹, გვანცა ჭკადუა ¹, ირინა ბილანიშვილი ^{1,2}, ეკა ნოზაძე ¹, გოგი ჯიქია ^{1,3}, თეა მუსელიანი ⁴, ხათუნა დონდოლაძე ¹
რაღონის დაბალი დოზების ინჰალაციის ეფექტი კრუშინსკი-მულოდკინას ვირთხებში და სხვადასხვა ქცევითი მახასიათებლის შესწავლა

¹ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ²რობაკიძის უნივერსიტეტი, ³საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი, ⁴ევროპის უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ბალნეოთერაპიაში რაღონის ეფექტის შესასწავლად ექსპერიმენტულ ცხოველთა ჯგუფმა (მრავალჯერადი დაბალი დოზები გამოიყენეს KM და ეპილეფსიურ ვირთხებში) გაიარა რაღონის ინჰალაციის პროცედურა წყალტუბოს მინერალური წყლის აუზში, დღეში ერთხელ, 20 წთ-ის განმავლობაში, 10 დღე. საკონტროლო ჯგუფების ცხოველებში რაღონით ინჰალაცია არ იყო გამოყენებული.

წყალტუბოს მინერალური წყლით რაღონის ინჰალაციის თერაპიის შემდეგ დაფიქსირდა ეპილეფსიური კრუნჩხვების არარსებობა ან შემცირება.

კვლევამ აჩვენა, რომ წყალტუბოს მინერალური წყლის რაღონის ინჰალაცია იწვევს ჰორმონებს, მცირდება ან არ ფიქსირდება ეპილეფსიური კრუნჩხვები. შედეგი სტაბილური იყო 6-12 თვის განმავლობაში. სტაბილიზაციამ დადებითად იმოქმედა ოქსიდაციური სტრესის დონეზე, Na/K-ATF ეპილეფსიურ ვირთხებში. ჩვენი ექსპერიმენტის შედეგი გვაძლევს სტიმულს, გავაგრძელოთ მომავალი კვლევები, რათა ვიპოვოთ უფრო სპეციფიკური ნეიროქიმიური მექანიზმები რაღონის ჰორმონის პროცესებში.

INTRODUCTION: Recently, increased attention has been paid to hormesis in the treatment of age-related neurodegenerative diseases. The concept of hormesis refers to the biphasic phenomenon of dose-response, when low doses of the drug or stress have a protective beneficial effect, and high doses have harmful or toxic effects. It has been shown that neuro-hormesis, as an adaptive aspect of the hormonal response of neurons to a dose, slows down the onset of neurodegenerative diseases and reduces damage caused by aging, stroke, and traumatic brain injury. It was also observed that hormesis modulates anxiety, stress, pain, and severity of seizures. Neuro-hormesis can be considered a potentially innovative approach in the treatment of neurodegenerative and other neurological diseases. Studies have shown that hormesis mechanisms can prevent or improve neurodegenerative pathogenesis in animal models of epilepsy, Alzheimer's, and Parkinson's diseases. Moreover, hormesis activity at low doses of radiation and radon was evaluated in other neurological disorders, such as autism and Huntington's disease.

In this review, the neuro-hormetic concept of radon "dose-response" and possible mechanisms of neuroprotection for memory improvement in epileptic rats are discussed. The aim of this work was to study certain behavioral characteristics of the KM rat strain. Basic aspects of memory and learning mechanisms and to see the influence of hormetic effects of radon on some disorders of brain neurotransmitter systems. Specifically, the hormetic effect of radon on positive and negative behavioral stimuli 6 months after inhalation.

We also studied changes in oxidative stress markers (SH group), Na/K ATPase Activity, and animal behavior in response to both positive and negative stimuli before radon therapy and 6 months after radon inhalation. Activation of antioxidant functions during inhalation of radon plays a decisive role in alleviating inflammation and pain [4].

The uniqueness and novelty of the research lie in the study of the effect of radon inhalation on experimental models of epilepsy in the localization of epileptic foci in the hippocampus (audiogenic staining of rats according to Krushinsky-Molodkina (KM)). We chose inhalation because it is a more direct method of radon application, although this is quite an advantage because we were able to reduce the dose of radon measurement, which was in the therapeutic range of 1 NC, 37 bq [2,3,6,11]. We decided to study the effects of radon inhalation on oxidative stress, namely changes in oxidative markers in both serum and brain. (SH group), NA/K ATPase Activity, and behavioral responses of animals to both positive and negative stimuli before radon therapy and 6 months after radon inhalation.

MATERIALS AND METHODS. Rats with a body mass of 200 - 250 g were placed under standard laboratory conditions with a “12 h light – 12 h dark” cycle, constant temperature of $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, and water and food ad libitum. Animal care and handling throughout the experimental procedures were in accordance with the European Community Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC). Use of the animals in the experiments, animal care, and post-experimental euthanasia were performed in strict adherence to the officially adopted rules for animal use and care in biological laboratories [10]. Animals: for our experiment, we used 24-month Krushinsky-Molodkina (KM) male rats. They are predisposed to audiogenic epilepsy (seizures in response to a strong sound). Rapid (5-7 sec.) development of clonic-tonic seizures and the development of postictal catalepsy are characteristic of KM rats [12-14, 19].

Epileptic seizures: Genetically seizure-determined the Krushinsky-Molodkina (KM) rats were placed in an audiogenic stimulation chamber. The chamber represented a 60×60×60 cm plexiglass box, with a standard wall bell attached to the upper part. The animal was in the chamber and an audiogenic stimulus was delivered to it. A high pitch sound stimulus was presented to rats (bell intensity 110 dB, time 60 sec), in response to which they developed seizure reactions. Motor components of seizure activity were estimated by a slightly modified Jobe [8] scale: 0 - fear reaction; 1 - facial muscle clonus; 2 - head tremble, jaw myoclonus; 3 - wild run, forepaw myoclonus; 4 - myoclonus of fore- and hind paws, fall on a side; 5 - clonus of the four paws, skeletal muscle rigidity, ataxia, asphyxia. The mentioned KM rats fall into two sub-strains: a) animals, which, in response to a high pitch sound stimulus, develop fear reaction and facial muscle clonus - conventionally referred to as the first sub-strain, and b) animals developing fear and wild run to sound stimulus followed by clonic-tonic behavioral seizures - conventionally referred to as the second sub-strain. For the induction of epileptic seizures, we used an audiogenic signal before the study to which the experimental animal responded with cramps. In particular, the trigger caused the development of myoclonic seizures with “limbic” localization. Long-term (15 min) exposure of KM rats to the action of sound according to a special scheme with alternating 10 s periods of strong and weak sound causes cerebral circulation disorders in them, externally manifested in the form of paresis and paralysis of the limbs. On the 3- and 6-months assessment of epileptic seizure with the trigger - sound in BK rats was performed [10-19].

Brain synaptic membrane fraction obtained from the adult albino rats of both sex is served as an investigation material. The synaptic membrane fraction is obtained by means of differential centrifugation, at 0.9-1.2 M concentration gradients of sucrose, according to De Robertis and Wittaker’s recommendations. Na, K-ATPase activity is measured as a sensitive part of total ATPase activity. The total ATPase incubation medium contained 140 mM NaCl, 5 mM KCl, and 50 mM Tris-HCl buffer at pH 7.7. Control was carried out under the following conditions: 1 mM ouabain, 145 mM KCl, and 50 mM Tris-HCl buffer at pH 7.7. Na, K-ATPase activity is calculated by the difference between these two assays. Samples are incubated at 37°C for 15min. The ATPase activity is calculated according to the inorganic phosphorus (Pi) amount (per mg protein and per hour) resulting from the enzyme-induced ATP hydrolysis. Inorganic phosphorus is evaluated calorimetrically by using the modified Fiske-Subbarow and Kazanov-Maslova methods. Protein concentration is assessed by the Lowry method [4,18,28].

Sulf-groups. Cysteine thiols and their oxidized disulfide analogs are carefully balanced to maintain redox homeostasis in various cellular compartments [28]. In this review, we discuss the role of protein thiols as scavengers of hydrogen peroxide in antioxidant enzymes, using thiol peroxidases to illustrate how thiols of the protein, non-protein, thiol group contribute to the transmission of redox signals; we will provide an overview of a diverse set of small molecular weight thiols [23,9]. Determination using the ELISA kit [18,19,22,23].

Radon measurement: in the Tskaltubo spa center, where natural mineral water is used, we measured radon radioactivity in water. The radioactivity of radon was 37 Becquerel (Bq) in 1 m³ (37 Bq/m³) [9,15,20-24,25].

Radon inhalations procedure: we placed 10 experimental animals (KM rats) in Tskaltubo mineral water spa's sauna (experimental group). Mineral water temperature was 36°C, and humidity was 90%. A Control group of 10 KM rats was placed in another spa center's sauna, where 36°C mineral water (without radon) was delivered via inhalation. Humidity in this spa center's experimental room was 90%. None (experimental and control group of rats) of the animals took a bath, they were just in two different saunas and living in the same conditions. Inhalation was administered through the nose, for 20 minutes, once a day, in conditions of high humidity (about 90%) for 10 days. After each procedure of inhalation, the rats were placed in a vivarium and given food and water [3,5,15,29].

Laboratory examination: we studied the physiological changes, caused by inhalation of Tskhaltubo water on an oxidative level, which prevents the development of brain disorders associated with peroxidation reactions. We measured the concentrations of free radicals (d-ROMs) - reactive oxygen metabolites in the blood plasma of rats, using a photometric test and measured the concentration of hydroperoxides (ROOH) in the brain tissue, which gives us a pro-oxidant status of the tissue. Hydroperoxides, also called Reactive Oxygen Metabolites (ROM), are formed during an oxidative attack when Reactive Oxygen Species (ROS) react with various organic substrates (e.g., carbohydrates, lipids, amino acids, proteins, nucleotides, etc.) [25,30,31]. To assess the antioxidant capacity of plasma, we used the PAT (Antioxidant Concentration Test) by measuring ferric reduction ability, and to evaluate the effectiveness of antioxidants, we determined the OSI (Oxidative Stress Index) and the OBRI (Oxidation Balance Status). All named measurements were provided by means of Photometric Analytical System FRAS 5 (H&D, Parma, Italy) [3,14].

Physiological profile: The area of locomotor activity includes such indicators as "number of squares passed", "speed of horizontal movements", "time spent on movements" and "total time of stops". The sphere of research activity is represented by the indicators: "the number of explored holes" and "the number of vertical racks". And the emotional sphere includes indicators: "leaving the center", "number of acts of grooming", "total duration of acts of grooming", "duration of one act of grooming" and "average number of acts of defecation". As for the movement of epileptic rats in the maze, conditioned-reflex behavior developed on a positive stimulus is learned in this trestle-type maze. It consisted of chambers 40-50 cm long, which were fixed on 20 cm high racks. That is how we used separate small racks to build a maze of a certain complexity by changing the position of the racks. We trained the rats to run on such bridges and climb a special ladder. The staircase ended with a box that represented the animal's den. Before the training, we placed a rat on a bridge near the stairs. After some time, and then, seeing the rats in his cage, it carefully began to descend the ladder into the den. After the time spent on the ladder stabilized, we placed the rat on the starting square and taught it to walk the entire maze (starting square, across bridges and stairs, and back to the den). The criteria for developed habits were considered to be 9-9 times without error in the shortest way, for about 1 minute, the time spent on passing the maze was recorded, which started counting from the moment the animal was placed on the starting square and continued until the rat returned to its den, and this time was 1 minute. The movement of the animal was recorded by recording

these numbers, which allowed us to reconstruct the trajectory of the animal's movement after the end of the experiment.

Further research was conducted on behavior based on a negative emotion, namely by the method provided by Esman and Alpern [8]. In the chamber in which we conducted the experiment (consisted of two bright and dark compartments, which were connected to each other by a 5x6 cm hole. Under the condition of passive avoidance, the reaction was produced as follows. We placed the rat in the bright compartment 12x20 cm, which immediately entered the dark compartment, where it received electrical irritation of 30 V., intermittently 5 within a second. If he did not come out of the dark compartment during this time, in these experiments, the fear reaction was produced by a one-time irritation, and therefore, according to the classification given by I. Beritashvili [3], it belongs to the memory of a psychoneurological nature. Preservation of the fear reaction, that is, under the condition of passive avoidance, the reflex was produced after 20 minutes, 2 hours, and on the 5th day. For this purpose, we placed the rat in the light compartment again, and if it did not move to the dark compartment within 1 minute, we considered the fear response preserved.

In the study, we used adult males of the KM (N=13) and Wistar (N=17) rat strains at the age of 9 months and weighing 300-400 g. Rats were kept 4-5 individuals per cage with free access to food and water. All animals included in the experiment were intact. In order to assess zoo-social interaction, we chose a three-chamber test for social preference/social novelty. The experimental animal was placed in an experimental chamber divided into three compartments with the possibility of free movement between compartments. The outer sections contained an empty cage or a cage with a stimulus animal of the same sex and age (but not from the same cage, where the one had been before). In accordance with the choice of the tested rat (to approach a cage with an unfamiliar individual or move towards empty compartments), one can quantify the predisposition of the tested animal to zoo-social interaction or, conversely, its indifference to the presence of a stimulus animal or even the dominance of the avoidance reaction [7,18]. Contact meant that the head of a freely moving animal was located at a distance of less than 2 cm from the cage of the stimulus animal. The movement of the animal was studied with a video eye and also the following measurements were made: time spent in certain zones, path length, distance, number, and duration of fading episodes [14,16]. The ratio of the time spent by the free-moving rat in the compartments of the chamber was also recorded: contact time; vertical racks; short and full grooming; defecation and urination (if any) were counted. After each session, the surfaces of the devices were cleaned with a 50% alcohol solution. The rats that served as social stimuli were adapted to the cages used for 30-60 minutes prior to testing. Statistical processing of the results was performed in the STATISTICA 6.0 program using multivariate analysis of variance (ANOVA).

RESULTS AND DISCUSSION. Since we were studying different behaviors of epileptic rats, we decided to first determine their oxidative stress index, epileptic seizures, and Na/K ATP before and 6 months after radon inhalation, so we started our study by determining the oxidative stress index.

Reactive oxygen species (ROS), products of oxidative stress, contribute to the initiation and progression of the pathogenesis of various diseases. Although adequate levels of reactive oxygen species (ROS) act as signaling molecules required for cell growth and proliferation, increased ROS production can cause oxidative damage to cells [1,2]. Since mitochondria are one of the main intracellular ROS production organelles and are the most vulnerable targets of ROS, inadequate accumulation of ROS due to oxidative stress has been recognized as one of the mechanisms leading to apoptosis after DNA damage associated with mitochondrial dysfunction [14,22,27]. An increase in the level of ROS is associated with a change in the intracellular redox balance of cells, and this may be facilitated by the inability of antioxidant mechanisms to eliminate the production of ROS [20,27,31]. Moreover, accumulation of ROS beyond the antioxidant function of cells can decrease the mitochondrial membrane potential (MMP), a measure of the efficiency of the electron transport chain, leading to impaired production of adenosine triphosphate (ATP) [4,7,9]. Subsequently, apoptogenic factors such as cytochrome c are released into the cytoplasm from the mitochondrial intermembrane space due to the loss of MMPs and the caspase cascade is activated, which can eventually induce apoptosis. Ultimately, intracellular ATP levels can also be used as an

important indicator to assess the homeostasis of mitochondrial energy metabolism associated with oxidative stress [8,9]. From the data presented in Table 1, we can see the following. A study of dROM in genetically epileptic MK rats before exposure to radon showed that 3 and 6 months after inhalation dROM, PAT, OBRI, and OSI were within the normal range. However, it should be noted that after 3 months the above data decreased, and after 6 months even more and turned out to be exactly within the normal range, which affected the behavior of the rats, and in 80-90% of the rats there were no tonic-clonic convulsions (Tab. 1, Fig. 1).

Table 1. Oxidative stress in epileptic rats

Epileptic rats	D-ROMs FAST Ucarr.	PAT	OBRI	OSI REDOX
Control	525±3.67 Free radicals, very high	2765±5.85 Antioxidants There is a deficit	1.953±0.3 Oxidative status is at a dangerous level in relation to cholesterol	45±2.3 Oxidative status index is on the critical edge
Steam control	301±2.27 Normal range	2844±5.75 Slight deficiency	1.25±0.2 Normal	42±2.2 Normal
3 months after inhalation	259±1.13 Normal range	2324±2.82 Normal value	0.8±0.001 Normal	33,2±2.1 Normal
6 months after inhalation	255±1.12 Normal range	2000±2.81 Normal value	0.8±0.001 Normal	34,2±2.01 Normal

Fig. 1. Oxidative stress in epileptic rats

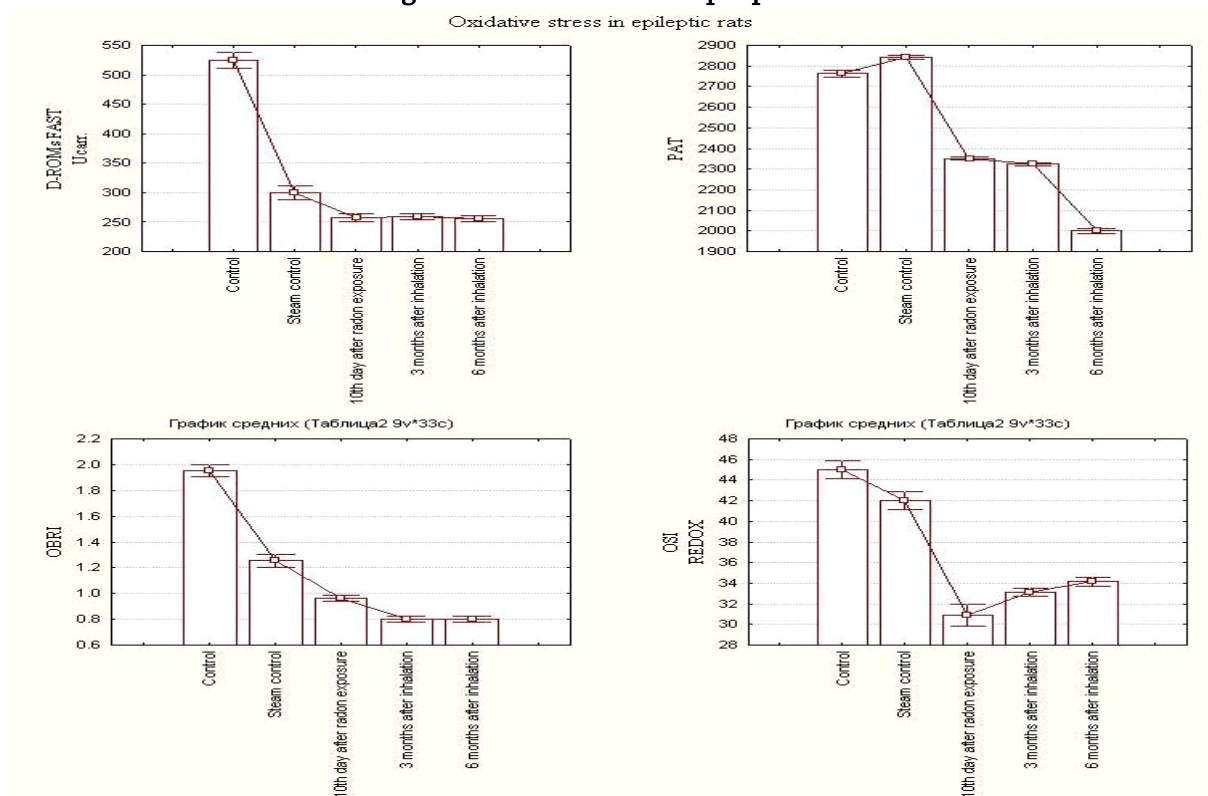
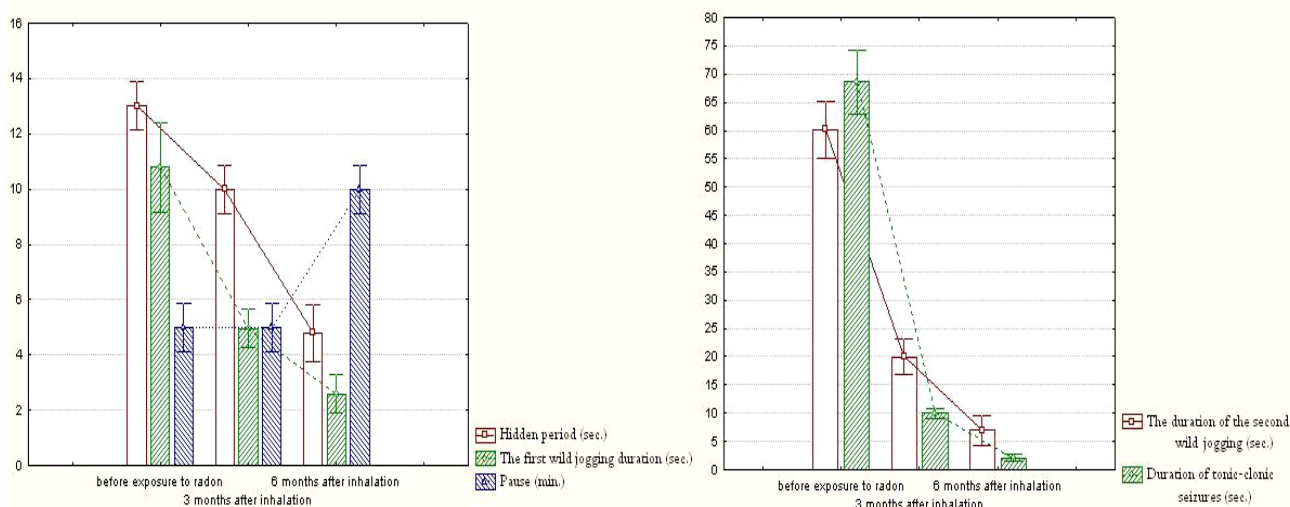


Table 2. The effect of Radon inhalation on the epileptic seizure in rats 3 and 6 month after inhalation

	Hidden period (sec.)	The first wild jogging duration (sec.)	Pause (min.)	The duration of the second wild jogging (sec.)	Duration of tonic-clonic seizures (sec.)
Before exposure to radon (p<0.05)	13±1.1	11±1.1	5±0.2	60±1.8	69±1.9
3 months after inhalation (p<0.05)	10±1.4	5,1±0.1	6.0±1.4	20±1.1	10±0.1
6 months after inhalation (p<0.05)	4±1.4	3±0.1	10±1.1	7±1.1	2.±0.1

Fig. 2. The effect of Radon inhalation on the epileptic seizure in the 3 and 6 months after radiation

The effect of Radon inhalation on the epileptic seizure in rats 3 month and 6 month after inhalation



By inhalation of low doses (37 Bq / m³) (Table 2 and Fig. 2), the latent period before attacks, and the pauses between attacks significantly increased (p<0.05) in the group of radon irradiation, compared to the control. The latency period before inhalation of radon in rats with epilepsy was (13±1.1). After 3 months, the inhalation (10±1.4) and after 6 months of inhalation (4.0±0.1) respectively. The duration of the first and second jumps after the trigger decreased in the group of rats that received radon inhalation, after 3 months after inhalation - (6.0±1.4) (p<0.05) and 6 after months inhalation (10±1.1). In all groups, the second wild run started later and continued in the control group (60±1.8), 3 months after inhalation of radon it was only (20±1.1), and after 6 months (7±1.1). As for the tonic-clonic episodes in the control, they lasted - (69±1.9), on the 3rd month after inhalation of radon, (10±0.1) seizures disappeared, and after 6 months after inhalation of radon, 95% of seizures disappeared [23].

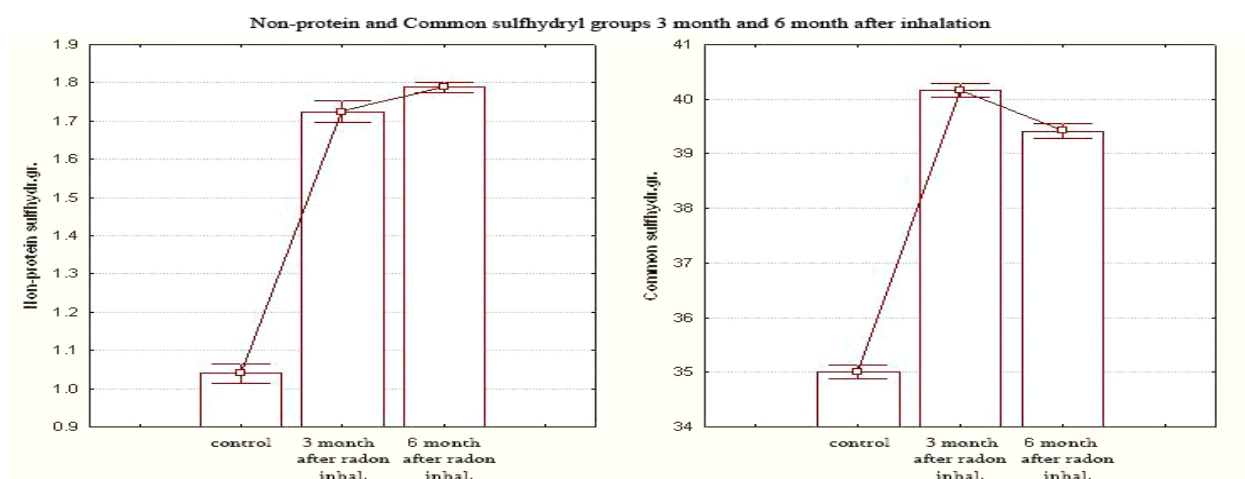
Definition of sulfhydryl groups: It is known from the literature that protein cysteine thiols respond to the cellular redox state. They can oxidize and inhibit thiol-proteins and enzymes and therefore have antioxidant action. In particular, when oxidants increase in the cell, thiol-disulfide is involved in redox regulation. These redox-sensitive mechanisms are involved in redox various changes including cell hypoxia. Under hypoxic conditions, the concentration of thiols decreases. This is due to the association of metabolites produced during the recovery of hypoxia with glutathione (GSH), a cellular nonprotein thiol (NPSH). That is, the metabolites react with GSH instead of oxygen. When cellular thiols are depleted, peroxide is produced [12] and excessive oxidative stress leads to cell death. Within the frames of our study, we examined the quantitative variation of non-protein and total Sulfhydryl groups [24,25]. On the 3 and 6 months after radon inhalations, we determined the concentration of non-protein and total SH groups in the rat brain (Tab3. Fig3).

Table 3. Non-protein and Common sulfhydryl groups 3 months and 6 months after inhalation.

	Control	3 months after radon inhalation	6 months after radon inhalation
Non-protein sulfhydryl groups	1,04±0,121	1,72±0,107**	1.79±0,109**
Common sulfhydryl groups	35,01±1,23	40,16±1,44**	39,46±1,43**

Note: **P<0.05. n=28 (14 in each group)

Fig. 3. Sulfhydryl amount (mcg / g in the brain), (p<0.05) in the control and experimental rat group on the 3 and 6 months after inhalation



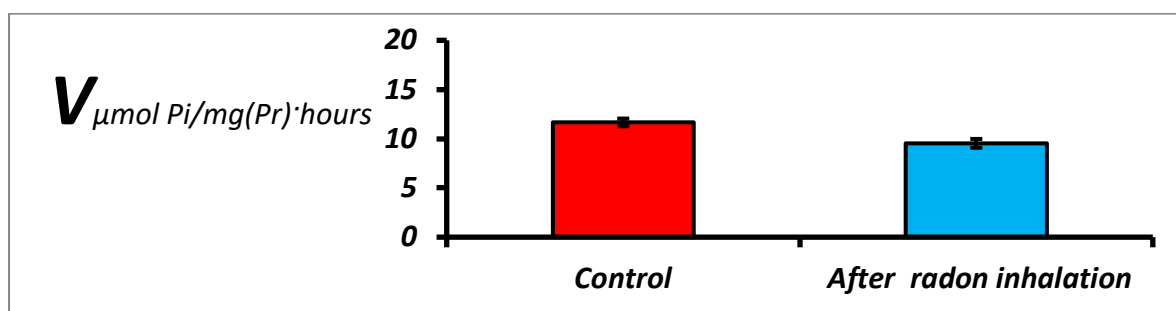
In a study of non-protein SH-groups, we found that total sulfhydryl groups 3-6rd month after radon inhalation, it increased statistically and became (40.16±1.44**) and (control 35.01±1.23), respectively, also had higher concentrations compared to the control group (39.46±1.43) and (35.01±1.23), respectively, which indicates an increase in protein concentration and the number of sulfhydryl groups, on the 3-6rd month after radon inhalation, compared to the control group performing inhalations with ordinary mineral water. We see the effect of radon inhalation on physiological processes, which acts as an activator or inhibitor of certain neurotransmitters [6,13,20]. In view of the foregoing, it can be said that exposure to radon regulates oxidative stress, the clinical manifestation of which may be a decrease in epileptic seizures, which is confirmed by studies. Considering that audio-genic epileptic seizures begin immediately after the bell and last several minutes before the Tskaltubo water inhalation in experimental rats, as shown in Fig. 2, the duration of epileptic seizures does not exceed 2 seconds after inhalation with Tskaltubo water; the 6 months after inhalation, no audiogenic convulsions were also manifested. Na-K ATPase, which is active in animals, is known to consume large amounts of ATP. At present, there is no doubt that the energy and transmitter processes in brain tissues are interconnected. Therefore, ATP (adenosine triphosphate) is a powerful source of energy, along with the fact that it interacts with the glutamine system, the links of which, in turn, are glutamate (excitatory transmitter) and GABA (inhibitory). Naturally, the recovery processes are disrupted in terms of consumption. In accordance with the previously discovered concepts of the occurrence of paroxysmal shift depolarization (PDS), disturbances in neurophysiological events are associated with disturbances in ionic, transient energy processes. Thus, the concept of the emergence of a neuron in the membrane allows for a primary violation in the membrane or the possibility that, as a result, is associated with insufficiency of the potassium-sodium pump, increased membrane permeability, and increased expansion to depolarization, and, consequently, excessive excitability of the neuron. Development of changes in the environment, neurons, increase in MPD, dysregulation of the concentration of electrolytes or transmitters, or both. Therefore, we decided to study the activity of Na/K-ATP 6 months after radon inhalation. Changes in glucose metabolism deficiency under the action of Na⁺/K⁺-ATPase are associated with neuronal hyperactivity (Tab. 4, Fig. 4). This is one of the leading mechanisms for reducing the concentration of extracellular K⁺

accumulated after seizure activity. Low activity of Na⁺/K⁺-ATPase is associated with the development of epileptic seizures. In addition, the activity of Na⁺/K⁺-ATPase decreased within a few minutes after transient focal ischemia in the cerebral cortex and hippocampus of rats, as well as in an experimental model of brain injury. Altered ion homeostasis may also partly explain the interaction between seizure activity and hypoglycemia.

Table 4. The effect of radon on the 6-month-old rat brain synaptic membrane Na/K-ATPase activity

Experimental rats	Na/K-ATPase activity	%
Control	11.66±0.39	100%
After radon inhalation	9.53±0.45	82.59%

Fig. 4. 6-month-old rat brain synaptic membrane Na/K-ATPase activity. The reaction medium was [Mg-ATP] =1.69mM; [ATP_f]=[Mg²⁺]=0.31m



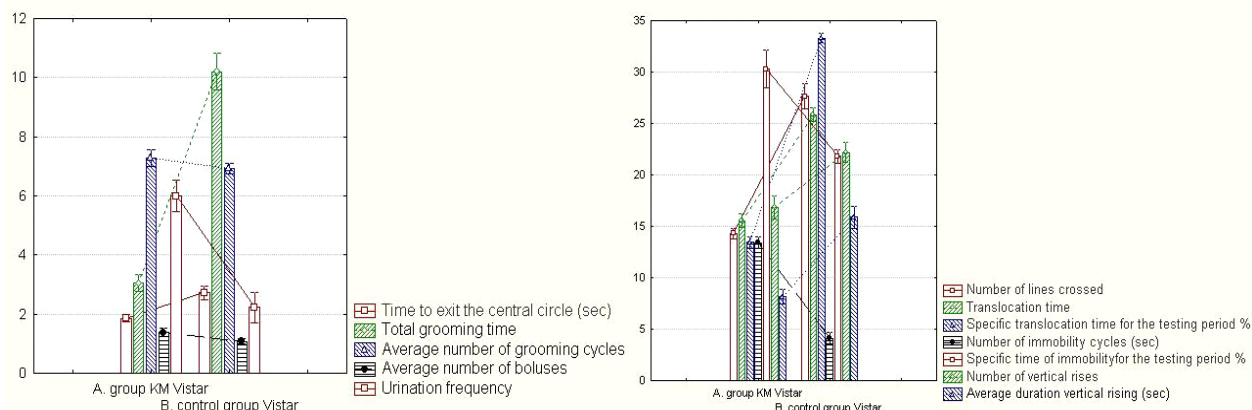
Based on the obtained results, we began to study the behavior of epileptic rats to achieve our goal. The main part of this article was to study the behavior of epileptic rats to both positive and negative stimuli, to determine the quality of memory of epileptic rats during various behavioral tests, and to see what effect radon inhalation has on memory performance using various behavioral tests. Therefore, we began to study the behavior of epileptic rats using the "open field" method in order to determine their emotional condition. The comparison of behavioral responses in the "open field" test showed that the locomotor activity of the studied rat strains differs only in the outcome (Table 5). Crossing an equal number of squares, the males of the KM line show a higher speed of horizontal movements in the "open field" than Wistar, but spend more time on stops. As they spend more time perceiving the environment in which they move. As for the locomotor activity in the open field, we saw that the control rats had more crossed cells (14.53±0.06) than the epileptic rats (27.8±0.07). As for the time spent on crossed cells, in control rats, it is (15.6±0.06) and in epileptic rats (25.9±0.06), there is a significant difference in both the time spent in translocation and the percentage of time spent in translocation in relation to the total time spent in the experiment. Therefore, we can say that the control rats move more slowly and crossed fewer cells, which can be explained by grooming, by standing in the center and at the walls. They tried to perceive the environment they are in and make the right decision for their family members, which is the right social position for them. It points to the perception of the environment, which epileptic rats do not have, they are more emotional and move quickly, which is confirmed not by the amount of grooming (7.3±0.01), but also by the time spent on grooming (3.1±0.01), Wistar rats (6.9±0.01) and time (10.2±0.01), as well as the number of standing up to the wall in epileptic rats (8.2±0.02) and time (16±0.03), which is also confirmed by the time of exit from the central circle in epileptic rats (1.86±0.07) and Wistar rats (2.78±0.06). An increase in the number of upright positions and a significant increase in the time spent on orientation while in one or another compartment means that the rats are exploring the compartment in which they are placed, i.e., they are engaged in "open field exploration". A comparison of the stereotypic activity of epileptic and Wistar rats in the open field showed that, although the number of grooming cycles in the animals differed slightly, it can be said that Wistar rats spent time standing up both in the vertical and in the number of center movements during the grooming time. Wistar rats have more than epileptic rats, an indicator of their excessive emotion and anxiety.

Indicators of exploratory activity of Wistar rats are stable. While in KM rats they significantly change (Table 5). KM rats paid less attention to looking down than Wistar rats, at the same time it should be noted that, it should be noted that not all live lines of KM showed interest in holes located on the arena. Some animals did not react at all to them, while Wistar rats explored every hole in their path [6]. In the study of the emotional sphere of behavior, special attention is usually paid to the analysis of the level of emotional reactivity, as well as to the assessment of the observed manifestations of grooming. As you can see, the evaluation of the values of the «number of acts of defecation», which is traditionally associated with the level of emotional reactivity in small rodents [4], did not reveal any reliable changes in the investigated lines. Moreover, the KM rat strains did not differ from Wistar throughout the experiment (Tab. 2). The data presented in table 2 indicate that the value of the indicator «number of acts of grooming» in epileptic rats of the experiment was at a significantly lower level. The indicator "total duration of all acts of grooming" turned out to be stable, and at the KM strain, it was always at a lower level [5]. Another stable indicator of grooming in Wistar can be called «duration of one act of grooming». It was always at a higher level compared to the one at KM, which was shorter. As a rule, they are interpreted as a manifestation of tension and/or conflict of research motivation and fear [6]. Prolonged acts of grooming, on the contrary, are evaluated as elements of comfortable behavior [2]. In connection with this, the indicator of the average duration of one act of grooming comes to the fore in the assessment of the emotional component of behavioral reactions, which, with the sufficient quantitative manifestation of this reaction, can be a direct characteristic of the animal's emotional state. The shorter one act of grooming - the higher the probability that there is a misplaced activity. The behavior of the animal does not correspond to the actual motivation and situation. And the longer it lasts, the less emotionally the animal reacts to the novelty of the situation artificially created in the "open field" test. In the experiment, the rats of the KM rats strain turned out to be more emotional than the Wistar rats' strain. Perhaps the fact that epileptic rats, throughout the entire experiment, leave the center of the arena early should be connected with this. This feature is preserved throughout all fifteen days of research. The increased emotionality/sensibility is not only related to the nature of grooming but, most likely, also to the nature of their locomotor activity. The more emotional KM move around the arena with "short runs", while the less emotional Wistar rats maintain a relatively low speed of movement. In the emotional sphere, there is a gradual increase in the share of "displaced activity" in the general structure of behavior, which further distances the KM rat strains from Wistar (Tab. 5, Fig. 5).

Table 5. Locomotor activity, orienting-exploratory reactions, and emotional sphere of the behavior of rats of the Krushinsky-Molodkina strain

	A. group KM	B. Control gr, Wistar	P _{A-B}
Time to exit the central circle (sec)	1,86±0,8	2,78±0,06	<0.05
Number of lines crossed	14,53±0,06	27,8±0,07	<0.05
Y translocation time	15,6±0,06	25,9±0,06	<0.001
specific translocation time for the testing period %	13.31±0,05	33.5±0,08	<0.001
Number of immobility cycles (second)	13,2±0,2	4,1±,0,5	<0.001
Specific time of immobility for the testing period %	30,3±4,7	21,9±4,2	<0.001
Number of vertical rises	17,0±1,01	22,1±0,5	<0.001
Average duration, vertical rising. sec	8,2±0,2	16.0±0,3	<0.005
Total grooming time sec	3,1±0,01	10,2±0,01	<0.05
Average number of grooming cycles	7,3±0.021	6,9±0.01	<0.05
Average number of boluses	1,4±0,1	1,1±1,0	>0.05
Urination frequency	6,0±0,2	2,3±0,2	<0.05

Fig. 5. Locomotor activity, orienting-exploratory reactions, and emotional sphere of the behavior of rats of the Krushinsky-Molodkina line

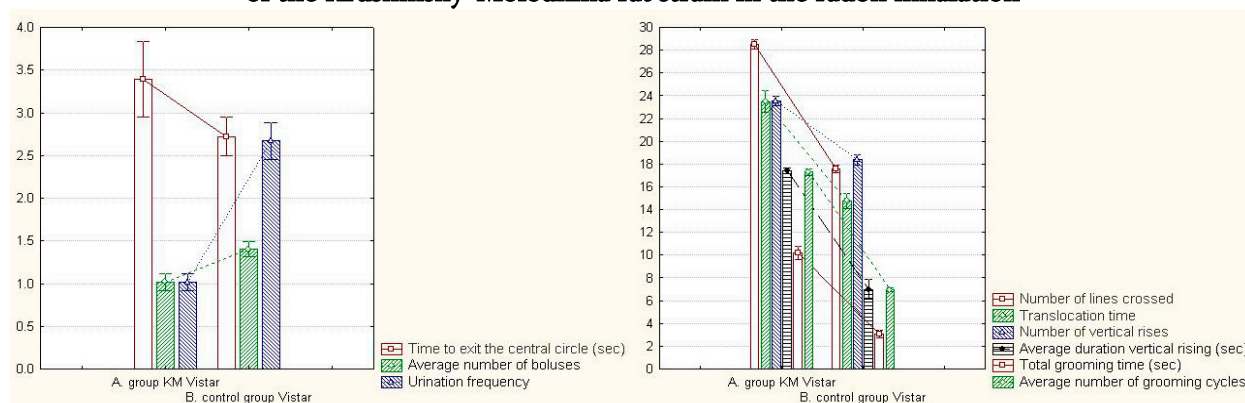


As a result of exposure to radon, it was found that epileptic rats lose fear and anxiety, which is manifested by an increase in the grooming phase, as well as increased time spent on looking down, which expresses one of the orientation behaviors of rats, as it is known from the literature, it helps epileptic rats to perceive the environment. Moreover, they increased the number of vertical standings and decreased the number of wall stands, an indicator of their reduced anxiety. The number of getting up in the center and staying in the center for a long time is of great importance, which the epileptic rats did little of during the entire experiment and only increased after inhalation of radon, which gives us another reason to say that the behavior of the epileptic rats stabilized and the fear and anxiety were really removed, after radon inhalation (Tab. 6, Fig. 6).

Table 6. locomotor activity, orienting-exploratory reactions and emotional sphere of behavior of rats of the Krushinsky-Molodkina line in the radon inhalation

	A. group	B. Control gr, Vistar	P _{A-B}
Time to exit the central circle (sec)	3.40,8	2,780,06	<0.05
Number of lines crossed	28,420,06	17,60,07	<0.05
Y translocation time	23,70,06	14,80,06	<0.001
Number of vertical rises	23,41,01	18,50,6	<0.001
Average duration, vertical rising. sec	17,40,3	7.00,1	<0.005
Total grooming time sec	10,20,01	3,20,01	<0.05
Average number of grooming cycles	17,30.021	6,90.01	<0.05
Average number of boluses	1,00,1	1,31,0	>0.05
Urination frequency	1,00,2	2,70,2	<0.05

Fig. 6. Locomotor activity, orienting-exploratory reactions, and emotional sphere of the behavior of rats of the Krushinsky-Molodkina rat strain in the radon inhalation



As for the movement of epileptic rats in the maze, as we mentioned above, the maze is a conditioned-reflex behavior developed on a positive stimulus, which we studied in a trestle-type maze. The movement of the animal was recorded by recording the numbers, which allowed us to reconstruct the movement of the animal in a given maze with its trajectory. As a result, it was shown that 10 epileptic rats completed this maze in 1 minute without making a mistake after 7 days, which is an indicator of their relatively good memory, while Wistar control rats gave a positive response to this behavior already after 9 days. We can note a difference of 2 days between the epileptic rats and the control non-epileptic rats, which indicates a relatively good memory of the epileptic rats. Further research was conducted on negative emotion-based behavior, specifically using the method provided by Essman and Alpern. The conducted tests showed that 8 out of 10 epileptic rats did not move to the dark compartment. Tests conducted on animals of control and experimental groups showed us that they maintained an adequate reaction. They remember the electrical stimulation and do not go from the light to the dark compartment, again indicating their good memory. Based on the obtained tests, we can say that the psycho-neurological memory of epileptic rats does not decrease.

Moreover, we studied the zoo-social relationships of the Krushinsky-Molodkina rat strains. The presence of a social stimulus (unfamiliar male Wistar, "social preference" test) resulted in increased anxiety and reduced exploratory response in KM: dramatically reduced the time and number of contacts with other animals, as well as reduced free movement to the box and increased the number of interrupted grooming sessions, indicative of anxiety. There was catatonia, thus in KM rats, there was a reduction in intraspecific motivation for intraspecific interactions and increased anxiety/fear responses.

Since the animals were in catatonia for a long time and had very few stand-ups ($p < 0.001$) and many interrupted grooming and sometimes inverted grooming or tail-starting grooming ($p < 0.001$), it indicates a high anxiety/fear directed towards the presence of a new social stimulus. All this suggests that epileptic rats have a deficit in social relations or motivation, which is clearly seen in the test we studied (Fig. 7, Fig. 8).

In the cross maze, we see their long stay in the closed arm ($p < 0.001$), limited locomotor activity, and high anxiety interrupted grooming. and a short stay in the open arm KM ($p < 0.01$). [10,21,26].

Fig. 7. Movement of epileptic rats in the cross maze

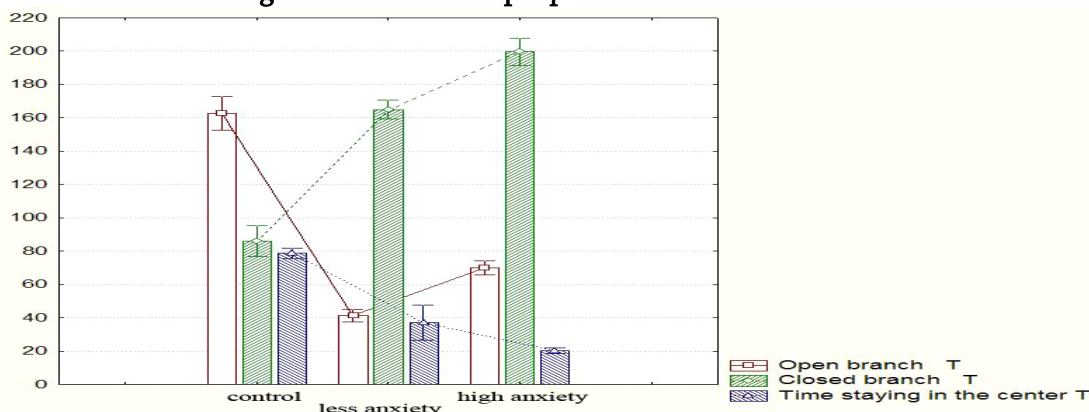
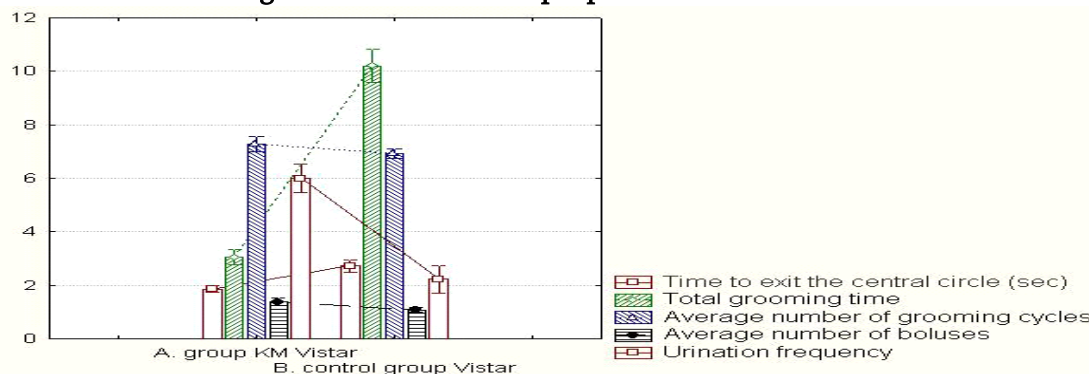


Fig. 8. Movement of an epileptic rat in a cross maze



Based on the experiments, it can be concluded that the radon hormetic effect has a great impact on the performance of different behavioral actions. In particular, the restoration of the integrity of the interrupted grooming of rats in the open field, the number of crossed cells, the reduction of the number of wall stands, and the increase of the number of stand-ups in the center, as well as the increase of being in the open arm of the cross-maze and the establishment of social relations with familiar and unfamiliar rats, all of these indicate the induction of anxiety in epileptic rats and, accordingly, the reduction of oxidative stress.

CONCLUSIONS. Six months after radon inhalation it was found that zoo-social interaction in KM rats achieved quite good results, because of the radon inhalation, epileptic rats socialized with unfamiliar rats within 2-3 minutes, and their behavior was not restricted to the middle of the arena.

They stayed longer in the center of the cross-maze than in the closed arm. This further confirms that the anxiety and fear of the epileptic rats, which were characterized by various behavioral tests, approached the behavior of the control rats. Predictors of oxidative stress were studied, PAT, D-ROM (reactive oxygen metabolite index), OBRI (oxidative stress balance risk index), and OSI (oxidative stress index) were evaluated to assess the antioxidant capacity of plasma. Based on the obtained data we can conclude that: inhalation of Tskaltubo water develops the effect of hormesis, which causes positive changes in all of the above markers of oxidative stress in the brain, which has a definite effect on behavior and on memory rats.

References:

1. Aguilar B.L., Malkova L., N'Gouemo P., Forcelli P.A. Genetically epilepsy-prone rats display anxiety like behaviors and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy. *Front. Neurol.* 2018. 9:476.
2. Becker, K. Is residential radon dangerous? In: *The Effects of Low and Very low Doses of Ionizing Rad. on Human Health*, Excerpta Medica Internat. Congr. Series 1203, 2000, 173-191 (ISBN 0-444-50513-x).
3. Beritashvili I.S. *Vertebrate memory and its characteristics and origin.* Metsniereba, Tbilisi, 1974.
4. Chkadua G, Tsakadze L, Shioshvili L, Nozadze E, Na, K-atepase and CL-atepase regulation by dopamine. *Georgian Medical News*, 2021, 153-157.
5. Dondoladze K, Nikolaishvili M, Zurabashvili D. The effect of balneotherapy on the oxidative system and changes in anxiety behavior, enhanced by low doses of radon *International J of Radiation Biology.* 2021; 97(10):1461-69.
6. Algéio M.P., Bonheur B., Bubier J.A., Lu L., et al. QTL and systems genetics analysis of mouse grooming and behavioral responses to novelty in an open field. *GenesBrainBehav.* 2017;16(8):790-99.
7. Esman and Alpern H.P. Single trial; conditioning methodology and results with mice. *Psychol.Rept.* 1964; 14:731-740.
8. Falkenbach, A., et al., Radon progeny activity on skin and hair after speleotherapeutic radon exposure. *J. Environm. Radioact.* 2002; 62:217-223.
9. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.* US Department of Health and Human Services (1985).
10. Henrikson, T., and H. D. Maillie, *Radiation and Health*, ISBN 0-415- 27162-2, 128, 2003
11. Jobe, P.C., Picchioni, A.L. and Lhin, L. Role of Norepinephrine in Audiogenic in the Rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy.* 1973; 184:1-10.
12. Kataoka T. Study of antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radon inhalation. *Journal of Radiation Research.* 2013; 54(4):587-596.
13. Krushinsky, L.V., Molodkina, L.N., Fless, D.A., Dobrokhotova, L.P., Steshenko, A.P., Semiokhina, A.F., Zorina, Z.A. and Romanova, L.G. The Functional State of the Brain during Sonic Stimulation. In: Welch, B.L. and Welch, A.S., Eds., *Physiological Effects of Noise*, Plenum Press, New York, 1970; 151-158.

14. Lee, Y., Rodriguez, OC., Albanese, C., Santos, VR., Cortes de Oliveira, JA., Donatti, ALF., et al. Divergent brain changes in two audiogenic rat strains: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging comparison of the genetically epilepsy prone rat (GEPR-3) and the Wistar Audiogenic Rat (WAR). 2018; 111:80-90.
15. Lomidze, G., Kasradze, S., Kvernadze, D., Okujava, N., Toidze, O., Hanneke, M., de Boer, Tarun Dua, & Josemir W. Sander. The prevalence and treatment gap of epilepsy in Tbilisi, Georgia, *Epilepsy Research*, 2012, 98(2-3):123-129.
16. Laetitia Prut, Catherine Belzung The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review, *European Journal of Pharmacology*. 2003; 463(1-3):28.
17. Fernando L, Silva A, Leonardo H. Rambo M, et al. The involvement of Na⁺, K⁺-ATPase activity and free radical generation in the susceptibility to pentylentetrazol-induced seizures after experimental traumatic brain injury. *J Neurol Sc* 2011 Sep 15; 308(1-2):35-40.
18. Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R, Mazarati A. Kindling epileptogenesis and panic-like behavior: Their bidirectional connection and contribution to epilepsy-associated depression. *Epilepsy Behav EB* 77:33-8. 10.1016/j.yebeh.2017.10.001
19. Nanobashvili Z, Chachua T, Bilanishvili I, Khizanishvili N. Peculiarities of the effects of stimulation of emotiogenic central structures under conditions of a kindling model of epilepsy, *Neurophysiology* 43 (4), 292-298.
20. Nikolaishvili M, Nanobashvili Z, Mitagvaria N. Radon Hormesiss in Epileptic Pathogenrsis and Predictors of Oxidative Stress. *Georgian Medical News*, 2021, 152-158.
21. Nikolashvili, M., Mchedluri, T., Museliani, T. Effect of Tskaltubo radon mineral waters on aggressive behaviour of animals and distribution of free amino acids in structures if the brain. *saq. mecn. Acad. Mmacne, ser. Bboil*. 2006; 32(1):119-123.
22. Nikolaishvili M, Nanobashvili Z, Mitagvaria N, Chkadua G, Museliani M, Assessment of Integrated Antioxidant Systems and Hormezis Effect of Radon in Experimental Studies. *Journal of Biosciences and Medicines* 2022, 10(3):212-227.
23. Ross, K.C., & Coleman, J.R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2000; 24:639-653.
24. Rosenkranz J. A., Johnston D. Dopaminergic regulation of neuronal excitability through modulation of Ih in layer V entorhinal cortex. *J. Neurosci*. 2006; 26:3229-3244.
25. Sakoda A, Ishimori Y, Kawabe A, Kataoka T, Hanamoto K, and Yamaoka K, "Physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled radon to calculate absorbed doses in mice, rats, and humans. *Journal of Nuclear Science and Technology*. 2010; 47(8):731-738.
26. Soto, J. Wirkung von Radon auf das Immunsystem, in H. G. Pratzel and J. Deetjen, *Radon in der Kurortmedizin* (ISBN 3-9894437-2-8), 1997, 103-113.
27. Sedlak, J., & Landsay, R. 1968. *Biochem*. 25, 192-205.
28. Yarmoshenko, IV Meta-analysis of radon and lung cancer case control studies. In: *Proceedings of the 7th International Symposium, Natural Radiation Environment (NRE VII)*, Rhodes, May 2002, Elsevier Conf. Series, IP
29. Tevzadze G, Zhuravliova E, Barbakadze T, Shanshiashvili L, et al Gut neurotoxin p-cresol induces differential expression of GLUN2B and GLUN2A subunits of the NMDA receptor in the hippocampus and nucleus accumbens in healthy and audiogenic seizure-prone rats *AIMS Neurosci*. 2020; 7(1): 30-42.
30. Tevzadze G, Nanobashvili Z, Zhuravliova E, Bilanishvili I, Peculiarities of the effects of stimulation of emotiogenic central structures under conditions of a kindling model of epilepsy *Neurophysiology* 50 (6): 424-427.
31. Walf A.A. & Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*. 2007; 2:322-328.

MARINA NIKOLAISVILI ^{1,2}, ZAQARIA NANOBASHVILI ¹, NODAR MITAGVARIA ¹, GVANTSA CHKADUA ¹, IRINA BILANISHVILI ^{1,2}, EKA NOZADZE ¹, GOGI JIKIA ^{1,3}, TEA MUSELIANI ⁴, KHATUNA DONDOLADZE ¹

EFFECTS OF INHALATION OF LOW DOSES OF RADON IN THE KRUSHINSKY-MOLODKINA RAT STRAIN AND STUDY OF VARIOUS BEHAVIORAL CHARACTERISTICS

¹Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, ²Robakidze University, ³David Aghmashenebeli University Of Georgia, ⁴European University

SUMMARY

To study the effect of radon in balneotherapy, a group of experimental animals (multiple low doses in KM and epileptic Wistar rats were used) went through the procedure of inhalation of radon by the Tskaltubo mineral water pool, once daily, during 20 min, 10 days. In animals of the control groups, inhalation with radon was not used. After radon inhalation therapy with Tskaltubo mineral water, it was analyzed the absence or reduction of epileptic seizures.

This research showed that Tskaltubo mineral water radon inhalation caused hormesis, absence or reduction of epileptic seizures. The result was stable during 6-12 months. Stabilization positively influenced oxidative stress levels, Na/K-ATP in epileptic rats. The result of our experiment gives us a stimulus to continue future research to find more specific neurochemical mechanisms participating in radon hormesis processes.

Oxidative stress resulting from excessive free-radical release is likely implicated in the initiation and progression of epilepsy. An increase in active forms of oxygen or free radicals of oxygen is believed to play an important role in epileptic rats. To investigate the relationship between oxidative stress and memory impairment in epileptic mice, we determined the level of activity of antioxidant enzymes in blood plasma. The results showed that the level of lipid peroxidation in the plasma was significantly higher in epileptic rats than in control Wistar rats. Therefore, our study aimed to investigate the effects of radon inhalation on different forms of behavior in epileptic rats, both to positive and negative stimuli. As known from the literature, antioxidant therapies aimed at reducing oxidative stress have received considerable attention in epilepsy treatment. This article discusses various forms of behavior in KM rats as revealed by experiments. The KM rat strain differs from the Wistar rat strain in the nature of the locomotor activity, a higher level of exploratory activity, and increased emotionality. For rats of the KM rat strain, instability of behavioral reactions is characteristic, which manifests itself in all areas of their activity in the "open field" test. As for memory in epileptic rats, the behavior based on negative stimuli is not impaired in their psycho-neurological memory. Conditioned-reflex behavior developed on a positive stimulus, which we studied in a trestle-type maze, the obtained results showed that 10 epileptic rats complete the exit of this maze in 1 minute, already after 7 days without error. We have studied three sections of social environment awareness. It was determined that the time ($p < 0.001$) and the number of contacts ($p < 0.001$) were statistically significantly reduced among KM male rats. Decrease in indicators of social interaction: Group KM reliably spent less time in the compartment with animals ($p < 0.01$) and spent more time near its cell. As a result of movement in the cross-maze, it was determined that KM rats spent more time in the closed arm, had more interrupted and rotated (tail-to-front) grooming than in the open arm, and also had a higher number of stand-ups than in the open arm, which is an indicator of its high anxiety. Inhalation of radon reduced oxidative stress in epileptic rats, and alleviated anxiety, together with definite memory improvement.

Keywords: behavior, Na / K-ATPase, Oxidative Processes, radon





ავტორთა საყურადღებოდ!

1. ორიგინალური სტატია უნდა წარმოადგინოთ ერთ ეგზემპლარად, დაბეჭდილი 1,5 ინტერვალით, შრიფტის ზომა - 12 პუნქტი; ქართული, რუსული და ინგლისური ტექსტი აკრეფილი უნდა იყოს შრიფტით Sylfaen, ფორმატში Microsoft Word.
2. სტატიის მოცულობა არ უნდა იყოს 5 გვერდზე ნაკლები და უნდა შეიცავდეს ციტირებული ლიტერატურის სიას, ცხრილებს და გრაფიკებს.
3. პირველ გვერდზე მიუთითეთ: 1) ავტორის (ავტორების) სახელი და გვარი სრულად; 2) სტატიის სათაური; 3) კათედრა, ლაბორატორია ან ორგანიზაცია, ქალაქი, ქვეყანა.
4. სტატიას უნდა დაერთოს რეზიუმე ინგლისურ და ქართულ ენებზე, თითოეული მოცულობით არა უმეტეს 0,5 გვერდისა.
5. ტექსტში ბიბლიოგრაფიული მითითებები აღნიშნეთ ნომრით, კვადრატულ ფრჩხილებში, ლიტერატურის ნუსხის შესაბამისად. მიუთითეთ ნაშრომის სახელწოდება, გამომცემლობა, წელი, ტომი, ნომერი და გამოშვება, გვერდების აღნიშვნით.
6. სტატიას ბოლოში ერთვის პირველი ავტორის ხელმოწერა, სამეცნიერო ხარისხი და წოდება, მისამართი და ტელეფონის ნომერი.
7. ჟურნალის სარედაქციო კოლეგია იტოვებს უფლებას შეასწოროს და შეამოკლოს ჟურნალში გამოსაქვეყნებელი სტატია რეცენზენტის შენიშვნების გათვალისწინებით.
8. ჟურნალის სარედაქციო კოლეგია პასუხს არ აგებს გამოქვეყნებული მასალის შინაარსზე.
9. ხელნაწერები, რომლებიც არ შეესაბამება აღნიშნულ წესებს, უბრუნდება ავტორს განხილვის გარეშე.

INFORMATION FOR AUTHORS

1. A single copy of an original article should be typed 1.5-spaced, font size 12, on sheets of paper with standard margins. It's desirable to submit an article typed in Microsoft Word.
2. The articles submitted should not be less than 5 typed pages, including list of references, tables and figures.
3. Page 1 should include: 1) the authors' full names; 2) the title of the article; 3) the department, laboratory and institution where the work has been carried out, city, country.
4. Abstract in English and Georgian (0.5 typed page in size) should be sent with the article.
5. References cited in the article text should be numbered in square brackets and according to the list of references where the authors are enumerated in alphabetical order. The author, title of the article, place of publication, publishing house, publication year, volume, number, edition number, pages (from-to) should be indicated.
6. At the end of the article, signatures of first author must be affixed along with academic degree, address, and phone number.
7. The editorial board retains the right to shorten and edit the articles sent, taking into consideration the reviewer's remarks.
8. The editorial board is nor responsible for the content of the published material.
9. Manuscripts not prepared according to the instructions will be returned to the authors without consideration.